



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

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 6

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



КАРДИОЛОГИЯ / ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

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

Редакция:

Ответственные за выпуск: Ксения Кириллова,
Ирина Филиппова

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Наталья 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.

Издание является специализированным и пред-
назначено для медицинских и фармацевтических
работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без разме-
щения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редакции.
Воспроизведение материалов допускается в соот-
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.
Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 30 апреля 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2025

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	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2025
№17	«Акушерство и гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



Founder and publisher:
REMEDIIUM 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.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –

subscription index 88144.

Russian Post Catalog –

subscription index П5802

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.

According to the recommendations of the Federal
Service for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology, and Mass Media (Roskomnadzor),
this industrial and practical periodical can be
published and distributed without application
of the information product mark.

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. Repro-
duction of materials is allowed under Creative
Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

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

The Issue was sent to the printer on

April 30, 2025.

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

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2025

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
No.10	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
No.21	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

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:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова (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*)

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

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

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

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

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

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

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

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

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

Лоскутов И.А., д.м.н., 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*)

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

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

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

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, 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*)

Свечников Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

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

Семилгазов 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*)

Синоплотов 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 (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of 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:

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

Elizaveta P. Panchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

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

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

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

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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) (*Allergy, Dermatovenereology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (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*)

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

Содержание

Новости. Открытия и события..... 8

Сахарный диабет

Салухов В.В., Галстян Г.Р., Халимов Ю.Ш., Бакулин И.Г., Черкашин Д.В., Шадрин Ф.Е., Сухоцкая Н.А.
Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям..... 14

Суплотова Л.А., Алиева О.О., Голубева А.А., Ляпунова А.И.
Дистанционный мониторинг самоконтроля гликемии: потенциал в лечении сахарного диабета 2-го типа... 31

Зилов А.В., Болиева Л.З.
Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа изучения эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом (СИЛА)..... 40

Мыринова О.А., Тульский А.А., Щетинина А.О., Мартиросян Н.С., Кузина И.А., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Эльмурзаева Э.А., Петунина Н.А.
Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа..... 48

Григорьева И.Н., Тов Н.Л.
Цифровые технологии в самостоятельном контроле глюкозы крови и их клиническая значимость..... 60

Демидова Т.Ю., Титова В.В.
Значение полногеномных исследований ассоциаций и генетических шкал риска для прогнозирования развития сахарного диабета 2-го типа, его осложнений и фармакогенетики..... 67

Другие проблемы эндокринологии

Айсаева С.В., Салухов В.В., Крюков Е.В., Русакова С.Э., Одинцова И.А., Ховпачев А.А., Башарин В.А., Минаков А.А.
Сравнительная оценка заживления кожной раны в зависимости от вида медикаментозной коррекции экспериментального гипогонадизма у крыс-самцов..... 75

Демидова Т.Ю., Кисляк О.А., Стародубова А.В., Никитин И.Г., Ушанова Ф.О.
За пределами ИМТ: обсуждаем новую концепцию определения и диагностики клинического ожирения... 86

Паневин Т.С., Эрдес Ш.Ф., Зоткин Е.Г., Глухова С.И., Салиянова Е.П., Самаркина Е.Ю.
Оценка эффективности опросника AMS для скрининга дефицита тестостерона у мужчин с анкилозирующим спондилитом..... 100

Першина-Милюткина А.П., Еремкина А.К., Ожималов И.Д., Горбачева А.М., Мокрышева Н.Г.
Поиск предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии..... 107

Ворохобина Н.В., Фогт С.Н., Кузнецова А.В., Баландина К.А., Галахова Р.К.
Новые возможности лечения акромегалии и поражения опорно-двигательного аппарата при акромегалии: акцент на антагонисты соматотропного гормона... 117

Артериальная гипертензия

Веденская С.С., Бельтюков Е.К., Наумова В.В., Веденский В.А., Смоленская О.Г.
Подходы к первичной и вторичной профилактике церебральных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом... 124

Дислипидемия

Некрасов А.А., Мурадова Ф.Н., Валикулова Ф.Ю., Мельниченко О.В., Некрасова Т.А., Кузякина Е.С., Моделкина А.А., Щеткина А.С., Руина О.В., Пономарёва А.А.
Возможности ингибирования пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 после острого коронарного синдрома..... 133

Ишемическая болезнь сердца

Шимохина Н.Ю., Масленников С.С., Волков Г.С., Артемьева А.С., Петрова М.М.
Терапия астении сульбутиамином у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца..... 142

Давыдова А.В., Никифоров В.С.
Поражение коронарного русла и эпикардальный жир у лиц с нестабильной стенокардией..... 150

Аритмии

Панченко Е.П.
Безопасность как критерий выбора антикоагулянта для профилактики инсультов и тромбозов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий..... 158

Комолятова В.Н., Родионова С.Р., Киселева И.И., Винникова В.Г., Макаров Л.М.
Сложности диагностики аритмогенной кардиомиопатии у подростка: клинический случай..... 166

Елисеева Т.В., Тарасов В.А., Салухов В.В.
Роль воспаления, фиброза и метаболического стресса в формировании и сохранении фибрилляции предсердий..... 173

Сердечная недостаточность

Петров В.С., Грачев Д.С., Мельников Д.О., Петров В.В.
Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста..... 186

Пахнова Л.Р., Воронина Л.П., Добренская Е.М.
Ультразвуковое исследование легких у пациентов с хронической сердечной недостаточностью..... 193

Коморбидный пациент

Гасанов И.И., Темирсултанова Т.Х.
Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии и возможные терапевтические подходы..... 201

Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Плотникова Н.А., Литвинова С.В., Филиппова Т.В., Сеницина И.И.
Функциональные расстройства в практике врача первичного звена... 214

Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И., Ярославская Е.И., Авдеева К.С., Петелина Т.И., Гуляева Е.П., Романенко Д.А.
Особенности эхокардиографических изменений у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и углеводными нарушениями после поражения легких при COVID-19..... 222

Веретук В.В., Цыганкова О.В., Тимошенко О.В.
Сердечно-сосудистый риск у молодых мужчин в зависимости от характера распределения жировой ткани..... 230

Практика

Егорова Г.Е., Калинин Д.И., Юрьева С.В., Комелькова А.В., Ипатов А.С., Коковина Д.А., Юрьева А.И.
Обоснование современных подходов к ведению пациентов с АТТР-амилоидной кардиомиопатией..... 241

Актуальные проблемы эндокринологии и кардиологии

Засыпкина К.А., Бабенко А.Ю.
Кардиопротективные и нефропротективные возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа..... 250

Бирюкова Е.В., Соловьева И.В., Аверкова И.А.
Приоритеты эффективного и безопасного контроля гликемии: алоглиптин в лечении сахарного диабета 2-го типа..... 256

Мосина А.А., Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.Л.
Применение гиполипидемических средств у пациентов с гиперурикемией на фоне сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза..... 265

Мазуренко Е.С., Рябиков А.Н., Маздурова Е.В., Малютин С.К.
Распространенность, осведомленность, лечение и контроль сахарного диабета в популяции..... 270

Кулакова С.А., Лагутина С.Н., Скуратова О.С., Пашкова А.А.
Пациент с декстрокардией на амбулаторном этапе: сложность диагностики..... 280

Мирзоев Н.Т., Шуленин К.С., Кутелев Г.Г., Черкашин Д.В., Тедеев Т.Г., Тюрюпов М.С.
Критерии ранней диагностики нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с миокардиальными мостиками..... 284

Алиева А.М., Байкова И.Е., Ахмедова М.Ф., Меликулов А.А., Султаналиева А.Б., Рахаев А.М., Асанов А.О., Мусукаев А.А., Никитин И.Г.
Миокины в роли биологических маркеров при нарушениях углеводного обмена и атеросклерозе..... 291

Соловьева А.В., Кирюхина Н.Н., Аксентьев С.Б., Якушина М.С., Антоненко А.О., Лобков С.Е.
Сложности диагностики причин инсульта и инфаркта миокарда в молодом возрасте: клинический случай..... 301

Content

News, discoveries and events. 8

Diabetes

Salukhov V.V., Galstyan G.R., Khalimov Iu.Sh., Bakulin I.G., Cherkashin D.V., Shadrichiev F.E., Sukhotskaya N.A.
Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions 14

Suplotova L.A., Alieva O.O., Golubeva A.A., Lyapunova A.I.
Remote monitoring of blood glucose self-control: Potential in the treatment of type 2 diabetes 31

Zilov A.V., Bolieva L.Z.
All-Russian observational non-interventional program on the study of the effectiveness of Subetta in real-world clinical practice in patients with prediabetes (SILA) 40

Myrinoва O.A., Tulskey A.A., Shchetinina A.O., Martirosian N.S., Kuzina I.A., Goncharova E.V., Telnova M.E., Elmurzaeva E.A., Petunina N.A.
Alteration of gut microbiota composition in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus 48

Grigor'eva I.N., Tov N.L.
Digital technologies in self-monitoring of blood glucose and their clinical significance 60

Demidova T.Yu., Titova V.V.
The value of genome-wide association studies and genetic risk scales for predicting type 2 diabetes mellitus, its complications, and pharmacogenetics 67

Other problems of endocrinology

Aysaeva S.V., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Rusakova S.E., Odintsova I.A., Khovpachev A.A., Basharin V.A., Minakov A.A.
Comparative evaluation of skin wound healing depending on the type of medication correction of experimental hypogonadism in male rats 75

Demidova T.Yu., Kislyak O.A., Starodubova A.V., Nikitin I.G., Ushanova F.O.
Beyond BMI: We are discussing a new concept for the definition and diagnosis of clinical obesity 86

Panevin T.S., Erdes Sh.F., Zotkin E.G., Glukhova S.I., Salyanova E.P., Samarkina E.Yu.
Evaluation of the effectiveness of the AMS questionnaire for screening hypogonadism in men with ankylosing spondylitis 100

Pershina-Miliutina A.P., Eremkina A.K., Ozhimalov I.D., Gorbacheva A.M., Mokrysheva N.G.
A search for predictors of low-energy fractures in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy 107

Vorokhobina N.V., Fogt S.N., Kuznetsova A.V., Balandina K.A., Galakhova R.K.
Addressing acromegaly and its musculoskeletal complications through new treatment strategies: Focus on growth hormone antagonists 117

Arterial hypertension

Vedenskaya S.S., Beltyukov E.K., Naumova V.V., Vedenskii V.A., Smolenskaya O.G.
Approaches to the primary and secondary prevention of cerebral complications in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis 124

Dyslipidemia

Nekrasov A.A., Muradova F.N., Valikulova F.Yu., Melnichenko O.V., Nekrasova T.A., Kuzyakina E.S., Modelkina A.A., Shchetkina A.S., Ruina O.V., Ponomaryova A.A.
Possibilities of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition after acute coronary syndrome 133

Ischemic heart disease

Shimokhina N.Yu., Maslennikov S.S., Volkov G.S., Artemeva A.S., Petrova M.M.
Treatment of fatigue in patients with stable coronary heart disease by sulbutiaminum 142

Davydova A.V., Nikiforov V.S.
Coronary artery damage and epicardial fat in individuals with unstable angina pectoris 150

Arrhythmias

Panchenko E.P.
Safety as a criterion for choosing an anticoagulant to prevent strokes and thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation 158

Komoliatova V.N., Rodionovskaya S.R., Kiseleva I.I., Vinnikova V.G., Makarov L.M.
Challenges in the diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy in an adolescent: Case report 166

Eliseeva T.V., Tarasov V.A., Salukhov V.V.
The role of inflammation, fibrosis, and metabolic stress in the formation and maintenance of atrial fibrillation 173

Heart failure

Petrov V.S., Grachev D.S., Melnikov D.O., Petrov V.V.
Risk factors for poor prognosis in elderly patients with chronic heart failure 186

Pakhnova L.R., Voronina L.P., Dobrenkaya E.M.
Lung ultrasound in patients with chronic heart failure 193

Comorbid patient

Gasanow I.I., Temirsyltanova T.Kh.
Cardiotoxicity of anticancer chemotherapy and possible therapeutic approaches 201

Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D., Plotnikova N.A., Litvinova S.V., Filippova T.V., Sinitsina I.I.
Functional disorders in primary care physician practice 214

Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I., Yaroslavskaya E.I., Avdeeva K.S., Petelina T.I., Gultyaeva E.P., Romanenko D.A.
Changes in echocardiography in patients with high cardiovascular risk and hyperglycemia in the post-COVID period 222

Veretyuk V.V., Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V.
Cardiovascular risk assessment and its association with body fat distribution pattern in young men 230

Practice

Egorova G.E., Kalinin D.I., Yureva S.V., Komelkova A.V., Ipatov A.S., Kokovina D.A., Yureva A.I.
Rationale for contemporary domestic and international approaches to managing patients with ATTR-amyloid cardiomyopathy 241

Current issues in endocrinology and cardiology

Zasyapkina K.A., Babenko A.Yu.
Cardioprotective and nephroprotective potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus 250

Biryukova E.V., Solovyeva I.V., Averkova I.A.
Priorities in effective and safe glycemic control: Alogliptin in type 2 diabetes mellitus treatment 256

Mosina A.A., Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V., Urakov A.L.
The use of hypolipidemic agents in patients with hyperuricemia on the background of type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis 265

Mazurenko E.S., Ryabikov A.N., Mazdorova E.V., Malyutina S.K.
Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus in the population 270

Kulakova S.A., Lagutina S.N., Skuratova O.S., Pashkova A.A.
A patient with dextrocardia at the outpatient stage: The complexity of diagnosis 280

Mirzoev N.T., Shulenin K.S., Kutelev G.G., Cherkashin D.V., Tedeev T.G., Tyuryupov M.S.
Criteria for early diagnosis of myocardial perfusion disorders in asymptomatic patients with myocardial bridges 284

Alieva A.M., Baykova I.E., Akhmedova M.F., Melikulov A.A., Sultangalieva A.B., Rahaev A.M., Asanov A.O., Musukaev A.A., Nikitin I.G.
Myokines as biological markers in disorders of carbohydrate metabolism and atherosclerosis 291

Solovieva A.V., Kiryukhina N.N., Aksentiev S.B., Yakushina M.S., Antonenko A.O., Lobkov S.E.
Difficulties in diagnosing the causes of stroke and myocardial infarction in young people: A clinical case study 301

Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям

В.В. Салухов^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Г.Р. Галстян², Ю.Ш. Халимов³, И.Г. Бакулин⁴, Д.В. Черкашин¹, Ф.Е. Шадричев^{3,5}, Н.А. Сухоцкая⁶

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

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

⁵ Городской консультативно-диагностический центр №1; 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10д

⁶ «Герофарм»; 191119, Россия, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Резюме

Быстрый прогресс в разработке высокоэффективных еженедельных инкретиновых препаратов представляет все более широкие возможности комплексной коррекции кардиометаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и/или ожирением. Настоящая статья нацелена на обобщение существующих исследований, подтверждающих эффективность и безопасность одного из самых назначаемых препаратов из класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 – еженедельного семаглутида. Помимо изложения основных результатов рандомизированных клинических исследований с семаглутидом, особый акцент сделан на тех экспериментальных и клинических работах, которые касаются эффективности препарата в обычных условиях и в особые периоды жизнедеятельности пациента с сахарным диабетом 2-го типа и/или ожирением, таких как операционные и эндоскопические вмешательства, бариатрическая хирургия, интервальное голодание и религиозные пищевые ограничения. На основании этой доказательной базы и собственного клинического опыта междисциплинарным авторским коллективом предложены практические подходы к коррекции сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при комбинации с семаглутидом и переключению на другую терапию. Также сформулированы практические рекомендации по применению препарата у пациентов с ожирением в фазе активного снижения массы тела и фазе ее удержания. Представлены ключевые соображения в поддержку длительной терапии ожирения, однако приведены и схемы пробной деэскалации терапии для пациентов, которые в процессе достижения целевых показателей массы тела успешно модифицировали свой образ жизни. Отдельно рассмотрены причины и механизмы развития наиболее распространенных нежелательных явлений, возникающих на фоне применения семаглутида, представляющих собой потенциальный барьер для его использования. Изложены наиболее эффективные меры по их профилактике и коррекции, которые позволят реализовать терапевтический потенциал еженедельного семаглутида и, таким образом, улучшить исходы пациентов в долгосрочном управлении ожирением и сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, семаглутид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, периоперационный период, бариатрическая хирургия, клиническая практика

Для цитирования: Салухов ВВ, Галстян ГР, Халимов ЮШ, Бакулин ИГ, Черкашин ДВ, Шадричев ФЕ, Сухоцкая НА.

Практическое применение семаглутида: от доказательных исследований к экспертным решениям. *Медицинский совет.* 2025;19(6):14–29. <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.

Конфликт интересов: Н.А. Сухоцкая является сотрудником «Герофарм». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions

Vladimir V. Salukhov^{1✉}, vlasaluk@yandex.ru, Gagik R. Galstyan², Iurii Sh. Khalimov³, Igor G. Bakulin⁴, Dmitriy V. Cherkashin¹, Fedor E. Shadrichiev^{3,5}, Nina A. Sukhotskaia⁶

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

² Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

⁵ City Consultative Diagnostic Center No. 1; 10d, Sikeyros St., St Petersburg, 194354, Russia

⁶ Geropharm; 9, Zvenigorodskaya St., St Petersburg, 191119, Russia

Abstract

The rapid progress in the development of highly effective weekly incretin-based medications offers increasingly broad opportunities for comprehensive correction of cardiometabolic disorders in patients with type 2 diabetes and/or obesity. This article aims to summarize existing research that confirms the efficacy and safety of one of the most prescribed medications from the class of glucagon-like peptide-1 receptor agonists – weekly semaglutide. In addition to presenting the main results of randomized clinical trials involving semaglutide, special emphasis is placed on experimental and clinical studies related to the drug's effectiveness in real-world conditions and during specific life periods for patients with type 2 diabetes and/or obesity, such as surgical and endoscopic interventions, bariatric surgery, intermittent fasting, and religious dietary restrictions. Based on this evidence base and their own clinical experience, the interdisciplinary author team proposes practical approaches to adjusting hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes when combined with semaglutide and switching to other therapies. Practical recommendations for the use of the drug in patients with obesity during the active weight loss phase and the weight maintenance phase are also formulated. Key considerations supporting long-term obesity treatment are presented; however, trial de-escalation therapy schemes are also provided for patients who have successfully modified their lifestyle while achieving target weight outcomes. The reasons and mechanisms behind the most common adverse events associated with semaglutide use, which represent a potential barrier to its utilization, are separately discussed. The most effective measures for their prevention and correction are outlined, which will enable the realization of the therapeutic potential of weekly semaglutide and thus improve patient outcomes in the long-term management of obesity and type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, semaglutide, glucagon-like peptide-1 receptor agonist, adverse gastrointestinal events, perioperative period, bariatric surgery, clinical practice

For citation: Salukhov VV, Galstyan GR, Khalimov IuSh, Bakulin IG, Cherkashin DV, Shadrachev FE, Sukhotskaya NA. Practical application of semaglutide: From evidence-based research to expert decisions. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):14–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-185>.

Conflict of interest: Nina A. Sukhotskaia is an employee of Geropharm. The remaining authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2) являются взаимосвязанными хроническими заболеваниями, представляющими собой глобальную проблему общественного здравоохранения [1].

Успешное лечение ожирения требует признания того факта, что это системное заболевание со сложным патогенезом, возникающее при сочетанном действии генетических, метаболических, нейроэндокринных, поведенческих, социокультурных и экологических факторов. При этом ожирение сегодня определяется как наиболее важный фактор риска развития и прогрессирования СД2 у пациентов во всех возрастных группах, поэтому значимое снижение массы тела не только окажет позитивное влияние на течение СД2, но и позволит существенно снизить количество новых случаев дисгликемии [2].

Учитывая гетерогенный характер ожирения, маловероятно, что одно вмешательство поможет справиться со всеми случаями ожирения, и поэтому программы лечения должны быть персонализированными и мультимодальными. В то же время модификация образа жизни (МОЖ) в виде здорового питания и регулярной физической активности, которое является краеугольным камнем управления метаболическим здоровьем, в большинстве случаев демонстрирует ограниченный потенциал в достижении и удержании целевых показателей массы тела. Актуальная для многих пациентов проблема удержания достигнутого результата создает предпосылки для формирования феномена «вариабельности массы тела», являющегося значимым фактором кардиоваскулярного риска, что требует минимизации числа неудачных попыток коррекции веса [3].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) во многом ознакомили начало новой

эры управления прогнозом пациентов и их кардиометаболическими рисками, включая мощное сахароснижающее и вес-редуцирующее влияние. «Физиологичность» их механизма действия обусловлена способностью имитировать действие эндогенного ГПП-1 через активацию широко представленных рецепторов этого гормона (в т.ч. в головном мозге, поджелудочной железе, желудке, сердце, почках и жировой ткани) с реализацией целого ряда изменений в нейрогормональной системе, регулирующей секрецию инсулина и глюкагона, аппетит, потребление пищи, обмен веществ и энергетический баланс, направленных на снижение массы и объема жировой ткани [4]. При этом нативный ГПП-1 человека, производимый в ответ на поступление питательных веществ энтероэндокринными L-клетками в тонком и толстом отделе кишечника, имеет очень короткий период полураспада, поскольку через 1–2 мин инактивируется ферментом дипептидилпептидазой-4 после попадания в кровоток и выводится через почки. Для придания устойчивости к ферментативной деградации при создании препаратов класса арГПП-1 потребовалось произвести структурные модификации молекул через удаление аминокислот или добавление цепей жирных кислот [2].

Изначально арГПП-1 были разработаны для лечения СД2, и первый представитель класса, эксенатид, был зарегистрирован с этим показанием в 2005 г. Уже в 2015 г. американский регулятор FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрил такое показание для лираглутида 3,0 мг как лечение ожирения, а затем в 2021 г. данное показание было одобрено и для семаглутида 2,4 мг пролонгированного действия (в 2017 г. семаглутид был зарегистрирован для лечения СД2 в дозе 1,0 мг) [5]. Семаглутид 2,4 мг – высокогомологичный аналог ГПП-1 длительного

действия в программе клинических испытаний III фазы STEP у пациентов с ожирением и СД2 или без него в качестве дополнения к интенсивной поведенческой терапии в сочетании с низкокалорийным питанием, в т. ч. при оценке возможностей длительного клинического применения в широкой выборке лиц различных рас и этнических групп – продемонстрировал высокую эффективность, безопасность и приемлемый профиль переносимости [6].

Так, в исследованиях STEP 1, 3, 4 и 8 применение семаглутида в дозе 2,4 мг приводило к средней потере массы тела на 14,9–17,4% к 68-й нед. у лиц с избыточным весом или ожирением без СД2; при этом 69–79% участников достигли $\geq 10\%$ снижения массы тела (против 12–27% в группе плацебо) и 51–64% $\geq 15\%$ потери веса от исходного (против 5–13% в группе плацебо). В более длительном исследовании STEP 5 к 104-й нед. использования семаглутида 2,4 мг/нед средняя потеря массы тела составила 15,2% против 2,6% в группе плацебо. И лишь в исследовании STEP 2 (у лиц с избыточной массой тела или ожирением и СД2) к 68-й нед. масса тела снижалась на 9,6% от исходной против 3,4% в группе плацебо [7].

Основываясь на существенной потере веса, наблюдаемой в клинических испытаниях, семаглутид 2,4 мг в качестве дополнения к модификации образа жизни был отнесен к препаратам «второго поколения» для снижения веса как лекарственное средство, вызывающее у большинства потерю веса более чем на 10% от исходного [8]. Состоявшиеся исследования и продемонстрированная эффективность и безопасность семаглутида 2,4 мг позволили сформулировать показания для лечения этим препаратом пациентов без СД2: ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м², но < 30 кг/м² при наличии по крайней мере одной из форм патологии, ассоциированной с ожирением (предиабет или СД2, артериальная гипертензия, дислипидемия, обструктивное апноэ во сне или сердечно-сосудистые заболевания).

Важно отметить, что состоявшиеся исследования продемонстрировали благотворное влияние семаглутида на гликемические, кардиометаболические показатели и качество жизни пациентов. Препарат снижал уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы натощак в клинических исследованиях у пациентов с СД2 и без него, а также уменьшал распространенность и новые случаи предиабета и СД2 по сравнению с плацебо. При применении семаглутида 2,4 мг выявлено снижение систолического и диастолического артериального давления с улучшением уровня липидов и маркеров системного воспаления в крови.

Но главным результатом исследований еженедельного семаглутида 1,0 и 2,4 мг стало выявление положительного влияния семаглутида на сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с СД2 (исследование SUSTAIN-6) и у лиц с ожирением без СД2 (исследование SELECT) [9, 10]. Последнее имеет особенное значение, поскольку является первым исследованием лекарственного средства для лечения ожирения, которое показало снижение частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у лиц высокого сердечно-сосудистого риска. Так, у более чем 17 500 человек с ИМТ ≥ 27 кг/м² с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями

применение семаглутида привело к снижению на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ от 0,72 до 0,90; $p < 0,001$) частоты достижения первичной комбинированной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфаркта миокарда или инсульта в среднем за 40 мес. наблюдения [10].

Выявленные побочные эффекты терапии арГПП-1, отмеченные в клинических испытаниях, в основном относятся к желудочно-кишечному тракту и в целом не оказывали существенного влияния на приверженность к лечению. Наиболее распространенной является тошнота (42% против 16% в группах плацебо) с тенденцией к нарастанию частоты данного симптома при увеличении дозы, с последующим снижением частоты вскоре после повышения дозы семаглутида. Также нередко возникают диарея (26%), рвота (21%), запор (22%), боль в животе (8%) и диспепсия (10%), при этом большинство (98,1%) нежелательных явлений были легкой или умеренной выраженности и не приводили к прекращению лечения [11].

С учетом существенного повышения доступности еженедельного семаглутида для российских пациентов в настоящей статье будут предложены практические рекомендации применения этого препарата (пероральный семаглутид в статье не рассматривается) в когортах пациентов с избыточной массой тела/ожирением и/или СД2 с учетом как имеющихся результатов исследований и международных рекомендаций, так и – при их отсутствии – на основе экспертной позиции авторов.

КОРРЕКЦИЯ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 ПРИ ИНИЦИАЦИИ ТЕРАПИИ СЕМАГЛУТИДОМ

Комбинация с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), имеющими низкий потенциал развития гипогликемий

Семаглутид у пациентов с СД2 возможно комбинировать с метформином и большинством других пероральных средств. Исключением являются ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4), которые не следует сочетать с семаглутидом, поскольку в исследованиях при их комбинации не отмечено аддитивного сахароснижающего действия [12]. Назначение семаглутида в комбинации с ПССП, которые обладают низким риском развития гипогликемий (метформин, ингибитор НГЛТ-2, пиоглитазон), не требует коррекции их дозы.

В нескольких исследованиях, в которых оценивалось совместное применение арГПП-1 с ингибиторами НГЛТ-2 у лиц с СД2, было отмечено улучшение контроля гликемии, однако весьма противоречивыми остаются данные, касающиеся дополнительной пользы использования этой комбинации для снижения риска сердечно-сосудистых и почечных исходов [13]. Так, в исследовании кардиоваскулярной безопасности эфпегленатида часть участников принимала иНГЛТ-2 исходно (15% от общей выборки), но частота достижения конечной комбинированной точки МАСЕ не отличалась по сравнению с теми, кто не принимал ингибиторы НГЛТ-2 [14]. С другой стороны, имеется

немало наблюдательных исследований, которые доказывают дополнительные кардио- и нефропротективные преимущества такой комбинации, что, очевидно, требует дальнейших исследований [15]. В соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями у пациентов с АССЗ и/или заболеванием почек при приеме одного из упомянутых классов препаратов может быть рассмотрена комбинированная терапия ар-ГПП-1 и иНГЛТ-2 в случае, если не достигаются гликемические цели [16, 17].

Комбинация с инсулином или препаратами сульфонилмочевины

Семаглутид возможно применять совместно с инсулином или сульфонилмочевинной, однако при этом существенно возрастает риск гипогликемии. Это может потребовать упреждающего снижения суточной дозы инсулина/препарата сульфонилмочевины в зависимости от уровня исходного HbA1c и гликемического профиля, которые необходимо оценить непосредственно перед назначением семаглутида.

Исходя из данных литературы и клинического опыта, авторы считают необходимым рассмотреть при старте терапии семаглутидом 0,25 мг при HbA1c < 7% снижение суточной дозы базального инсулина на 20%, при HbA1c 7–8% – снижение на 10–20%, а при HbA1c > 8% сохранить прежние дозы базального инсулина (если же при

HbA1c > 8% у пациента отмечается высокая вариабельность гликемии и частые эпизоды гипогликемии, следует снизить дозу базального инсулина на 10%). При базис-болюсной схеме инсулинотерапии старт приема семаглутида 0,25 предусматривает аналогичную коррекцию суточной дозы базального инсулина с одновременной коррекцией болюсного по следующему алгоритму: при HbA1c < 7% снизить болюсный инсулин на 50%, при HbA1c 7–8% на 25%, при HbA1c > 8% изменение дозы инсулина не требуется (однако если при HbA1c > 8% имеются указания о высокой вариабельности гликемии и частых подтвержденных гипогликемиях – предусмотреть снижение болюсного инсулина на 25%) [18].

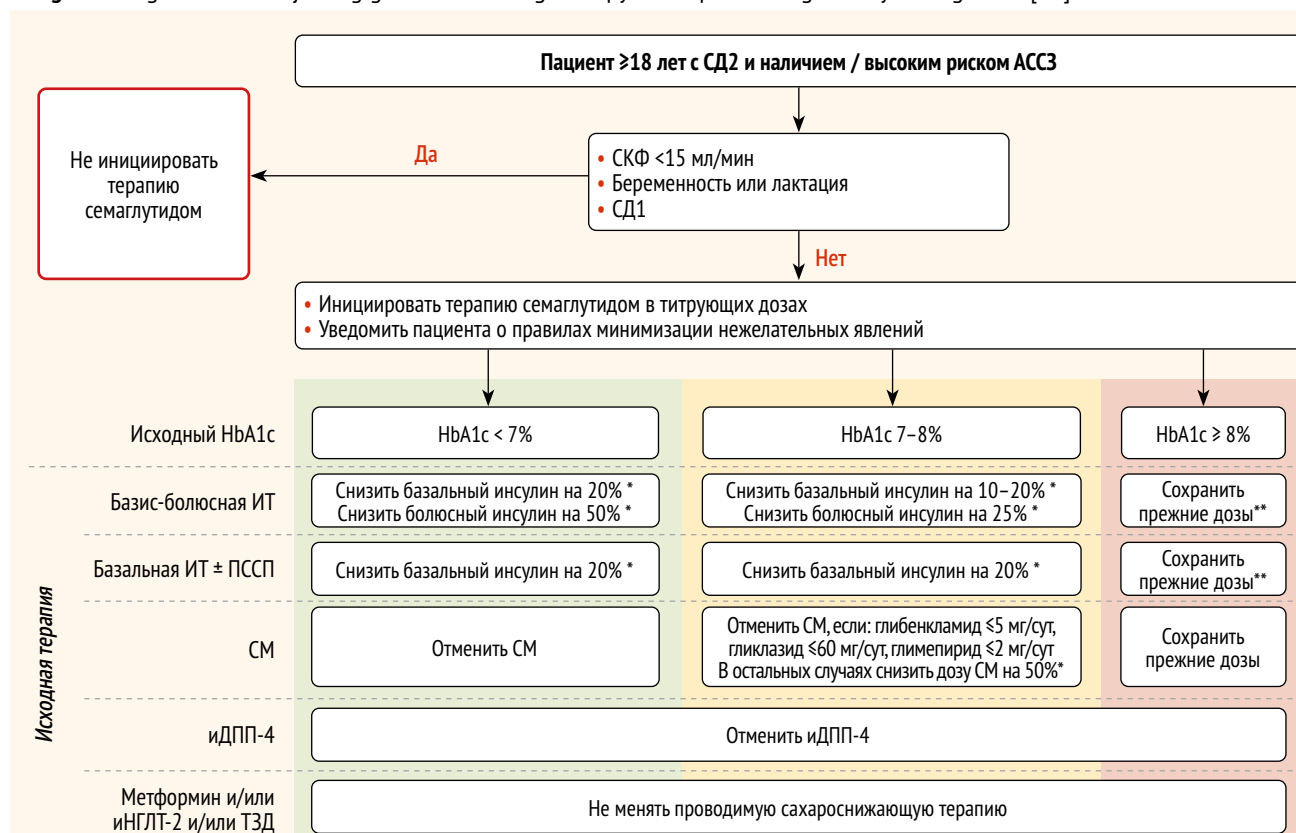
Аналогичным образом необходимо скорректировать дозу препарата сульфонилмочевины вплоть до отмены, исходя из его сахароснижающего потенциала и значения HbA1c (рис. 1).

Комментарий: клинические наблюдения показывают, что для большинства пациентов с плохим гликемическим контролем добавление арГПП-1 не требует снижения суточной дозы инсулина или сульфонилмочевины, хотя все пациенты должны быть проинформированы о возможности гипогликемии и тактике снижения дозы этих препаратов.

Подобный алгоритм снижения суточных доз инсулина или сульфонилмочевины необходимо повторять при каждом шаге титрации семаглутида в зависимости от показателей гликемии.

● **Рисунок 1.** Алгоритм коррекции сахароснижающей терапии при назначении семаглутида [19]

● **Figure 1.** Algorithm for adjusting glucose-lowering therapy when prescribing weekly semaglutide [19]



* Повторить под контролем гликемии при следующем шаге титрации

** При высокой вариабельности гликемии может потребоваться коррекция дозы инсулина

Комментарий: авторы рекомендуют с учетом недостаточного времени для корректной оценки HbA1c в условиях ежемесячной титрации семаглутида пользоваться расчетным методом его оценки на базе показателей суточного гликемического профиля¹.

«Переключение» между агонистами рецепторов ГПП-1, коагонистами рецепторов ГИП/ГПП-1

Сегодня отсутствует консенсус по поводу показаний и рекомендаций по переключению между различными представителями агонистов рецепторов ГПП-1 и коагонистом рецепторов ГИП/ГПП-1. Однако клинический опыт показывает, что подобное переключение может потребоваться по таким причинам, как доступность препарата, приверженность, стоимость, частота НЯ/переносимость, эффективность и предпочтения пациента [19]. Перед переходом с одного препарата на другой крайне важно проанализировать причину неудовлетворенности и только после попытки ее устранения, исходя из дозы препарата и продолжительности приема терапии, а также опыта пациента в отношении побочных эффектов, можно рассмотреть тактику «переключения».

Комментарий: авторы на основании литературы и собственного клинического опыта предлагают реализовать следующий алгоритм переключения, который учитывает переносимость исходного препарата:

А. При хорошей переносимости рекомендуется переключение на другой препарат в эквивалентной дозе по сахароснижающему эффекту, что позволит обеспечить плавный переход с сохранением желаемого терапевтического эффекта (табл. 1).

Б. При побочных эффектах со стороны ЖКТ рекомендуется использование всех мер для их смягчения с пошаговым снижением дозы препарата, что нередко позволяет нивелировать нежелательные явления. Сниженная доза с хорошей переносимостью в случае недостаточного терапевтического эффекта становится основой для выбора эквивалентной дозы другого агониста. Титрация нового препарата с эквивалентной дозы должна подразумевать более медленное повышение дозы и строгое выполнение мероприятий профилактики нежелательных явлений.

В. В случае выраженных жалоб со стороны ЖКТ, которые не удалось нивелировать «титрацией вниз» агониста рецепторов ГПП-1 или коагониста рецепторов ГИП/ГПП-1

тирзепатида, несмотря на выполнение всех смягчающих нежелательные явления мероприятий, рекомендуется полная отмена препарата. После стихания нежелательной симптоматики возможно начать терапию другим препаратом арГПП-1 или тирзепатидом с самой низкой дозы, при этом рассмотреть возможность более медленного ее повышения при строгом выполнении мероприятий профилактики нежелательных явлений [21].

При переключении с препарата, вводимого один раз в день (лираглутид), на другой арГПП1, последний необходимо ввести на следующий день после прекращения приема предшествующего препарата. При переходе с еженедельно вводимого препарата, такого как дулаглутид, семаглутид или тирзепатид, рекомендуется начать прием нового препарата через 7 дней после последнего введения предшествующего препарата.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЕМАГЛУТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

Оптимальная продолжительность фазы активного снижения массы тела

На сегодня самым продолжительным изучением применения еженедельного семаглутида у пациентов с ожирением без СД2 стало исследование SELECT. У пациентов, получавших семаглутид, снижение массы тела продолжалось в течение 65 нед. и сохранялось до 4 лет. Через 208 нед. семаглутид ассоциировался со средним снижением массы тела (-10,2%), окружности талии (-7,7 см) по сравнению с плацебо (-1,5%, -1,3 см и -1,0% соответственно; $p < 0,0001$ для всех сравнений с плацебо). Клинически значимая потеря веса произошла у лиц обоих полов и всех рас, любой исходной массы тела и регионов проживания.

Другое исследование – STEP-5 показало длительную, устойчивую, существенную потерю веса в течение 2 лет наблюдения со средним снижением массы тела через 68 нед. на 15,2% в группе семаглутида по сравнению с 2,6% в группе плацебо. Одновременно со снижением веса состоялось и улучшение кардиометаболических параметров, таких как HbA1c, артериальное давление и липидный профиль, которые достигли плато через 60 нед. применения семаглутида. Вкупе со снижением веса это обеспечивает серьезный потенциал клинически значимого улучшения течения заболеваний, ассоциированных с ожирением.

¹ EAG/A1C Conversion Calculator. Available at: https://professional.diabetes.org/glucose_calc.

● **Таблица 1.** Эквивалентные дозы для некоторых агонистов рецепторов ГПП-1 и коагониста рецепторов ГИП/ГПП-1 по их влиянию на гликемический контроль [20]

● **Table 1.** Equivalent doses of some GLP-1 receptor agonists and GIP/GLP-1 receptor co-agonist based on their effects on glycaemic control [20]

Препарат	Частота применения	Эквивалентная доза, мг									
		0,6	1,2	1,8							
Лираглутид	Ежедневный										
Дулаглутид	Еженедельный		0,75	1,5	3,0*	4,5*					
Семаглутид	Еженедельный		0,25	0,5		1,0	2,0*				
Тирзепатид	Еженедельный			2,5		5,0	5,0**	7,5	10	12,5	15

* Не зарегистрирован в РФ.

** При переходе с большей дозы семаглутида необходимо начинать с дозы тирзепатида, не превышающей 5,0 мг, для снижения риска гипогликемии.

Комментарий: период применения семаглутида у пациентов с ожирением должен составлять не менее 16–18 мес., за который обычно развивается максимальный эффект снижения веса, при этом более короткие программы лечения ожирения менее предпочтительны, поскольку подразумевают «эффект йо-йо».

Пациентам, которые за этот период на дозе семаглутида 2,4 мг не достигли целевых показателей снижения массы тела, но потеря веса которых составляет $\geq 0,5\%$ массы тела в неделю, рекомендуется продолжить прием препарата. Если, не достигнув цели на семаглутиде 2,4 мг, пациент выходит на плато «доза – эффект» и в течение 3 мес., несмотря на актуализацию МОЖ, не снижает вес, целесообразно осуществить переход с арГПП-1 на коагонист ГИП/ГПП-1 тирзепатид.

В ряде случаев (возникновение клинически значимых НЯ после каждого шага титрации, или устойчиво высокий темп снижения веса $> 1,0\%$ массы тела в неделю, или ожирение 0 стадии) авторы рекомендуют более медленную, чем ежемесячная, титрацию семаглутида при условии, что потеря веса составляет не менее $0,5\%$ массы тела в неделю; по мере убывания вес-редуцирующего эффекта (менее $0,5\%$ в неделю) следует возобновить титрацию в соответствии с инструкцией по медицинскому применению семаглутида.

Оптимальные подходы к фазе удержания/контроля массы тела

Учитывая, что ожирение является хроническим, прогрессирующим и рецидивирующим заболеванием, не продолжительное (3–6 мес.) лечение не рекомендуется, поскольку не только не приносит долгосрочных преимуществ вес-редукции, но и создает предпосылки для повторного набора массы тела. Неизбежность восстановления веса была продемонстрирована в исследованиях STEP 4 и STEP 1, в которых пациенты после 20-й и 68-й нед. с отменой семаглутида повторно набрали, соответственно, 50 и 65% от предыдущей потери веса в течение следующего года наблюдения [22].

Поэтому для большинства пациентов достижение целевого снижения массы тела на фоне применения еженедельного семаглутида в дополнение к МОЖ требует не отмены препарата, а длительной фармакотерапии для устойчивого удержания состоявшейся потери массы тела.

Вместе с тем клиническая практика показывает, что существует лишь небольшая доля лиц, которые после длительного использования семаглутида, значимо изменившего пищевое поведение, способны контролировать массу тела немедикаментозными методами. В значительной степени предиктором успешного отказа от фармакотерапии в пользу только МОЖ являются устоявшиеся в жизни пациента регулярные физические нагрузки.

Для этой когорты пациентов апробирована схема пробного снижения дозы семаглутида с оценкой перспективы отказа от медикаментозной поддержки. Так, в датском исследовании TAILGATE после достижения клинически значимой потери веса у 353 участников был реализован подход постепенного уменьшения дозы семаглутида с шагом

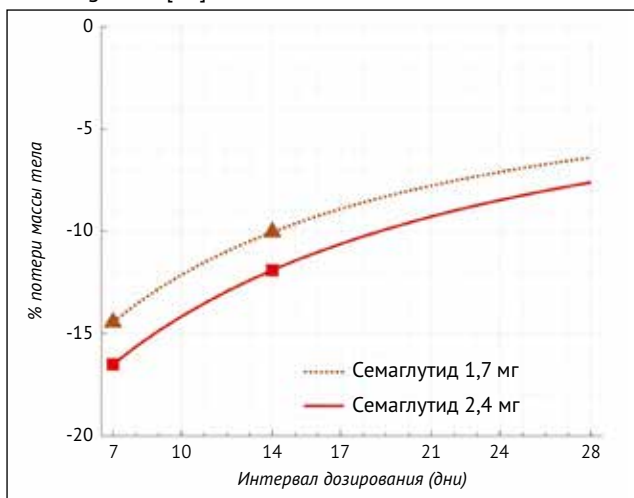
в две недели (2,4 мг $\rightarrow$ 1,7 мг $\rightarrow$ 1,0 мг $\rightarrow$ 0,5 мг $\rightarrow$ 0,25 мг) вплоть до полной отмены. Одновременно с этим для пациентов расширялись физические нагрузки с контролем аппетита/питания, которые были обеспечены в исследовании использованием цифрового приложения и сопровождением со стороны специалистов. Через полгода без фармакотерапии только 21,5% пациентов возобновили прием семаглутида ввиду начавшегося набора массы тела [23]. В результате сделан вывод о пользе поддержки МОЖ с медленным снижением дозировки семаглутида по сравнению с резкой его отменой, что привело к более успешному удержанию веса в течение полугода среди большей части наблюдаемых. Критически оценивая краткосрочность периода немедикаментозного наблюдения пациентов в этом исследовании, нельзя не отметить практическое значение использованной тактики «титрации вниз» арГПП-1, которая позволяет выделить пациентов, способных удерживать достигнутое снижение массы тела либо на минимально эффективной дозе семаглутида, либо после полной его отмены.

Изучена еще одна альтернативная схема дозирования семаглутида в целях удержания достигнутого снижения массы тела, которая основывается на урежении кратности применения препарата. Для этого применено математическое моделирование эффективности семаглутида «воздействие – реакция» на основе результатов исследований STEP 1–3, которое позволяет прогнозировать траекторию потери массы тела через 1 год [24].

В соответствии с этой моделью интервал между инъекциями семаглутида 2,4 мг в 7 дней (C7) позволяет прогнозировать устойчивое снижение веса на 17%, что соответствует состоявшимся исследованиям семаглутида у больных с ожирением (рис. 2). Однако увеличение интервала между инъекциями препарата до 14 дней (C14) прогнозирует меньшее снижение массы тела – на 12% от исходного. То есть, несмотря на то, что уменьшение частоты приема с C7 до C14 уменьшает концентрацию семаглутида

● **Рисунок 2.** Процентное изменение массы тела в зависимости от интервала дозирования (времени между инъекциями) семаглутида [24]

● **Figure 2.** Percentage change in body weight according to the dosing interval (the time between injections) of semaglutide [24]



с течением времени наполовину, модель предсказывает, что пациенты сохраняют 72% потери веса по сравнению с С7. Аналогичным образом семаглутид 1,7 мг с интервалом применения С14 сохраняет 69% потери веса по сравнению с той же дозой препарата, который используется с интервалом С7. Кроме того, модель предсказывает, что дальнейшее урежение инъекций семаглутида от еженедельных до ежемесячных (С28) позволит сохранить почти 50% потери веса.

В соответствии с этой моделью приемлемый уровень эффективности может создать сценарий более редкого применения более высоких доз семаглутида, что, безусловно, нуждается в подтверждении по результатам анализа исследовательской базы.

Таким образом, оптимальную схему терапии арГПП-1 и подбор «эффект-достаточной» дозы препарата для удержания веса еще предстоит определить будущими исследованиями и, возможно, ее выбор будет определяться индивидуальными характеристиками каждого пациента.

Комментарий: у абсолютного большинства пациентов, достигших клинически значимой потери массы тела, с целью ее удержания рекомендуется неопределенно долгая терапия семаглутидом в дополнение к МОЖ.

Авторы считают возможным у мотивированных пациентов с регулярными адекватными физическими нагрузками рассмотреть пробное снижение дозы семаглутида либо а) медленной «титрацией вниз» с шагом 1 раз в две недели, либо б) урежением кратности его применения вплоть до полной отмены. В случае неудачи и повторного набора веса необходимо вернуться к минимально эффективной дозе препарата для длительной терапии, исключив в будущем новые попытки отлучения от арГПП-1. Критерием эффективности считать такой уровень снижения аппетита, который позволит пациенту управлять пищевым поведением без заметного снижения качества жизни.

Вариабельность ответа на семаглутид у лиц с ожирением и/или СД2

В исследованиях программы STEP сообщалось о заметной вариабельности ответа на семаглутид: 32–39,6% пациентов были «сверхответчиками», достигая потери веса более чем на 20%, 10,2–16,7% лиц оказались «неответчиками», продемонстрировав снижение массы тела менее чем на 5% от исходного уровня, и «ответчиками», которые встречались в 51% случаев и характеризовались снижением веса более чем на 5%, но менее 20% от исходной массы тела [25].

Анализ результатов исследований позволил выявить два предиктора менее значимой потери веса при приеме семаглутида: наличие у пациента СД2 и мужской пол. Действительно, среднее снижение массы тела у лиц с ожирением без СД2 составило 14,9% от исходного против 9,6% у лиц с СД2, а лица мужского пола характеризовались средней потерей веса в 8–9,3% от исходного значения по сравнению с 14–16,2% у женщин [26].

Подобная вариабельность снижения массы тела на фоне лечения семаглутидом подчеркивает необходимость дальнейших исследований, изучающих прогностическую роль демографических характеристик (пол, этническое

происхождение, возраст), метаболических параметров (исходный ИМТ, гликированный гемоглобин, глюкоза натощак, маркеры инсулинорезистентности, липидный профиль), пищевого поведения (уровень голода, сытости, эпизоды гиперфагии, тяга к еде) и т. д.

Комментарий: пациенты, которые за 3–6 мес. терапии семаглутидом продемонстрировали снижение массы тела менее чем на 5% от исходного значения, рекомендовано переключение на коагонист ГИП/ГПП-1 тирзепатид (табл. 1) или – в случае морбидного ожирения – целесообразно рассмотреть бариатрическое оперативное вмешательство.

ТЕРАПИЯ СЕМАГЛУТИДОМ В ОСОБЫЕ ПЕРИОДЫ

Применение семаглутида в период планового оперативного или эндоскопического вмешательства

Существуют опасения, что в периоперационном периоде применение арГПП-1 связано с повышенным риском бронхолегочной аспирации из-за задержки желудочно-го содержимого.

Действительно, активация рецептора ГПП-1 замедляет опорожнение желудка за счет ингибирования перистальтики желудка при одновременном повышении тонуса привратника и увеличения постпрандиального объема желудка, что, по-видимому, опосредуется п. vagus [27].

Проспективное исследование лиц, начавших принимать семаглутид (19 из 20 без СД2, средний ИМТ 26,9 кг/м²) и оцененных с помощью ультразвукового исследования после ночного голодания, показало, что 70% участников, получавших еженедельный семаглутид, сохраняли твердую субстанцию в желудке, соответствующую переваренной пище, после минимум 10 ч ночного голодания [28]. Аналогичным образом была проведена проспективная оценка остаточного желудочного содержимого перед плановой операцией у участников, получавших в среднем за 5 дней до оценки еженедельные семаглутид, или дулаглутид, или тирзепатид (средний ИМТ участников 33,9 кг/м²), с предшествующим периодом голодания от 2 до 8 ч. В результате ультразвукового исследования выявлено остаточное желудочное содержимое у 30% лиц, принимавших терапию арГПП-1 без СД2, и у 47% лиц с СД2 против 19% обследованных контрольной группы. Существуют и другие работы, в которых объективизировано замедление опорожнения желудка методами капсульной эндоскопии, сонографии, сцинтиграфии и другими у лиц, применяющих терапию арГПП-1 [27].

Ретроспективный анализ пациентов с СД2 и/или ожирением, перенесших эзофагогастродуоденоскопию, показал больший процент лиц с остаточным желудочным содержимым у участников, получавших семаглутид, по сравнению с контрольной группой (6,7% против 5,1%), при этом среди них чаще встречались гастроинтестинальные симптомы (тошнота/рвота, диспепсия, вздутие живота), что, по-видимому, отражает недавнюю эскалацию дозы арГПП-1 и/или небольшой опыт их применения [29]. Это подтверждается исследованием применения тирзепатида, который в большей степени замедлял опорожнение желудка при инициации или повышении дозы, и этот эффект снижался через

23 дня, что указывает на тахифилаксию, т. е. феномен снижения ответа на длительное воздействие препарата [30]. Таким образом, по наличию гастроинтестинальных жалоб при недавней титрации арГПП-1 можно косвенно судить о периоде более выраженного влияния препарата на опорожнение желудка, а стихание гастроинтестинальных симптомов, которое при применении семаглутида возникает через 12–20 нед., по-видимому, отражает развитие тахифилаксии и улучшение опорожнения желудка [31].

Анализ адекватности подготовки кишечника для диагностической колоноскопии продемонстрировал, что участники, принимавшие арГПП-1 по поводу СД2 или ожирения, чаще имели недостаточную подготовку толстой кишки, что выражалось в более высокой потребности во второй колоноскопии [32].

Эти данные способствовали тому, что профессиональные анестезиологические, гастроэнтерологические, хирургические международные и национальные сообщества подготовили руководства по пред- и периоперационному ведению пациентов, принимающих арГПП-1, которые нередко содержат противоречащие друг другу рекомендации. Наиболее распространенной позицией, которая касается пациентов с ожирением без СД2, является рекомендация об отмене еженедельных арГПП-1 за 7 дней до плановой операции, в отношении пациентов с СД2 предлагается без отмены препарата назначать жидкую диету за 24 ч до операции или эндоскопической процедуры [33].

Вместе с тем в настоящее время нет доказательств того, что прекращение терапии еженедельным арГПП-1 за неделю до операции минимизирует гастропарез, поскольку необходимо учитывать период полувыведения препарата. Так, если пациент, принимающий еженедельную дозу семаглутида в 1,0 мг, прекратит его прием, то в течение следующей недели концентрация препарата в плазме будет такой же, как у человека, который продолжает прием 0,5 мг/нед [34]. Эти данные, а также результаты недавнего исследования, показавшего остаточное желудочное содержимое у пациентов, несмотря на отмену у них на 21 день семаглутида, позволяют предположить, что рекомендуемые 7 дней прекращения терапии явно недостаточная мера для снижения риска бронхолегочной аспирации [35].

С другой стороны, необходимо учитывать риск развития периоперационной гипергликемии у пациентов с СД2, связанной с утратой гликемического контроля ввиду отмены семаглутида. Подобная гипергликемия увеличивает вероятность не только большей продолжительности пребывания в стационаре, инфицирования хирургической раны, острого повреждения почек, но и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [36]. Одновременно с этим и пациенты с ожирением без СД2 нередко имеют повышенный риск для развития стрессовой периоперационной гипергликемии, которая ассоциирована с еще более неблагоприятными исходами, чем у больных СД2 [37].

Важно отметить, что арГПП-1 в терапии СД2 за 20 лет применялись у миллионов пациентов в мире, но только в нескольких отчетах описывались клинические случаи значимой периоперационной бронхолегочной аспирации.

Это указывает на то, что правильная клиническая оценка пациента, анестезиологических рисков, учет характера вмешательства и выбранная техника анестезии в большинстве случаев предупреждают проблемы, связанные с индуцированным арГПП-1 замедлением опорожнения желудка и подготовкой к операции.

Комментарий: с учетом вышеизложенного авторы считают, что перед плановым оперативным или эндоскопическим вмешательством прекращение приема семаглутида нецелесообразно, поскольку в настоящее время недостаточно данных, доказывающих пользу и лучшую безопасность предварительной отмены арГПП-1 у пациентов с СД2 и/или ожирением.

Плановое оперативное или эндоскопическое вмешательство рекомендуется выполнять после окончания периода титрации и стихания симптомов тошноты/рвоты, диспепсии, констипации, однако эти жалобы не должны рассматриваться как обязательный признак задержки желудочного содержимого.

Перед оперативным или эндоскопическим вмешательством пациенты в течение 24 ч должны получать только жидкое питание с последующим стандартным 8-часовым периодом предпроцедурного голодания.

Для оценки остаточного желудочного содержимого перед вмешательством целесообразно выполнить трансабдоминальное ультразвуковое исследование желудка, при его выявлении для снижения риска аспирации рассмотреть назначение прокинетики препаратов (метоклопрамид), опорожнение желудка с помощью желудочного зонда или выполнение протокола быстрой последовательной интубации.

Применение семаглутида перед и после бариатрического оперативного вмешательства

Повторный набор массы тела у лиц после бариатрических операций является весьма распространенным явлением, частота которого достигает 67% среди оперированных пациентов через 5 лет и варьирует в зависимости от вида операции, учреждения, продолжительности наблюдения и др. [38]. Применение арГПП-1 выглядит перспективной методикой лечения пациентов-регейнеров – (от англ. regain – набирать снова), которые продемонстрировали набор веса после состоявшегося лечения. Эффективность использования в терапии рецидива ожирения еженедельного семаглутида после бариатрической операции и хороший профиль его безопасности подтверждены в нескольких ретроспективных исследованиях, о чем свидетельствует среднее снижение массы тела на 9,8–11,4% (примерно 2/3 массы тела, набранной после операции) за 6 мес. терапии при небольшой доле (3%) пациентов, прекративших лечение из-за НЯ, связанных с типичными гастроинтестинальными жалобами [39–41].

Еще одним перспективным подходом является применение арГПП-1 у пациентов, не достигших целевого снижения массы тела после бариатрической операции. Действительно, некоторые наблюдательные исследования показали связь между успешной потерей веса после бариатрической операции и более высокими уровнями эндогенного ГПП-1 [42]. Таким образом, недостаточный

эффект оперативного лечения можно скорректировать добавлением арГПП-1 длительного еженедельного действия, что не только повысит базальный уровень ГПП-1 с лучшей реализацией его эффектов, но и ослабит так называемую «метаболическую адаптацию». Последняя представляет собой уменьшение расхода энергии на фоне потери веса, при этом применение семаглутида смягчает это «препятствие» к более эффективному снижению массы тела, что было убедительно продемонстрировано на экспериментальных моделях [43].

Помимо снижения массы тела у пациентов-регейнеров, ГПП-1 могут уменьшать выраженность постбариатрической гипогликемии (возникающей через 2–3 ч после приема пищи и более точно определяемой как постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия). Постпрандиальная гиперинсулинемическая гипогликемия развивается в отдаленном послеоперационном периоде и является серьезным, требующим лечения осложнением бариатрической хирургии. Непрерывный мониторинг глюкозы демонстрирует встречаемость постбариатрической гипогликемии примерно у 55% пациентов после продольной резекции желудка и до 75% после гастропластики желудка по Ру. Недавний систематический обзор показал, что арГПП-1 могут потенциально снижать частоту постпрандиальных эпизодов гипогликемии и повышать гликемическую стабильность, несмотря на повышение уровней ГПП-1, инсулина и С-пептида, выявляемых у лиц с гипогликемией ввиду быстрого транзита пищи в тонкий отдел кишечника [44]. Механизмы, лежащие в основе парадоксального снижения частоты гипогликемии после стимуляции ГПП-1, точно не известны, но, по-видимому, могут быть обусловлены тем, что в присутствии препарата уменьшается чрезмерно высокая вариабельность ГПП-1 в постпрандиальном состоянии, что предотвращает пик ответной секреции инсулина. Кроме того, арГПП-1 замедляет транзит пищи в тонкой кишке и уменьшает постпрандиальное повышение гликемии, ограничивая тем самым потребность в инсулине после приема пищи [45].

Важным, но пока недостаточно разработанным направлением является применение арГПП-1 в качестве подготовительной (неoadъювантной) фармакотерапии перед бариатрической хирургией, что предположительно может улучшить исходы оперативного лечения и снизить риск осложнений, в особенности у пациентов со «сверхожирением» (ИМТ > 50 кг/м²) [46].

Комментарий: авторы на основании литературы и собственного клинического опыта рекомендуют перед бариатрической операцией у пациентов с ИМТ > 50 кг/м² рассмотреть назначение семаглутида на 3–6 мес. с целью уменьшения массы тела, размеров печени и снижения операционных рисков.

Применение еженедельного семаглутида после бариатрического оперативного вмешательства безопасно и обосновано не только у пациентов с повторным набором массы тела, но и у лиц, не достигших целевого его снижения.

В случае развития в отдаленном послеоперационном периоде постпрандиальной гиперинсулинемической гипогликемии следует рассмотреть пробное назначение семаглутида.

Применение семаглутида при интервальном голодании, в период вынужденных пищевых ограничений в христианский пост и в священный месяц Рамадан

У пациентов с СД2 набирающее популярность интервальное голодание, а также соблюдение пищевых ограничений в христианский пост и в священный месяц Рамадан могут подразумевать известные затруднения в достижении гликемического контроля. Однако опубликованные исследования показали, что использование арГПП-1 во время Рамадана безопасно и эффективно, а также сопровождается хорошим гликемическим контролем и снижением массы тела. Так, эксенатид характеризовался незначительной частотой гипогликемических событий (0,08%), а лираглутид ассоциировался с меньшей частотой симптоматических гипогликемий по сравнению с сульфонилмочевинной ($p = 0,0009$) [47]. Это обусловлено сахароснижающим эффектом, основанным на бимодальной инсулин-глюкагоновой глюкозозависимой регуляции гликемии, в связи с чем арГПП-1 демонстрируют потенциальный риск гипогликемии только при использовании совместно с другими сахароснижающими препаратами.

Таким образом, семаглутид можно считать хорошим выбором для больных СД2 с пищевыми ограничениями с целью замены терапии, способной вызывать гипогликемию. В этом случае начинать прием еженедельных доз семаглутида рекомендуется за 4–8 нед. до начала пищевых ограничений с тщательным мониторингом нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, потенциального обезвоживания и возможностью титрования для обеспечения переносимости [48].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИЕМОМ арГПП-1

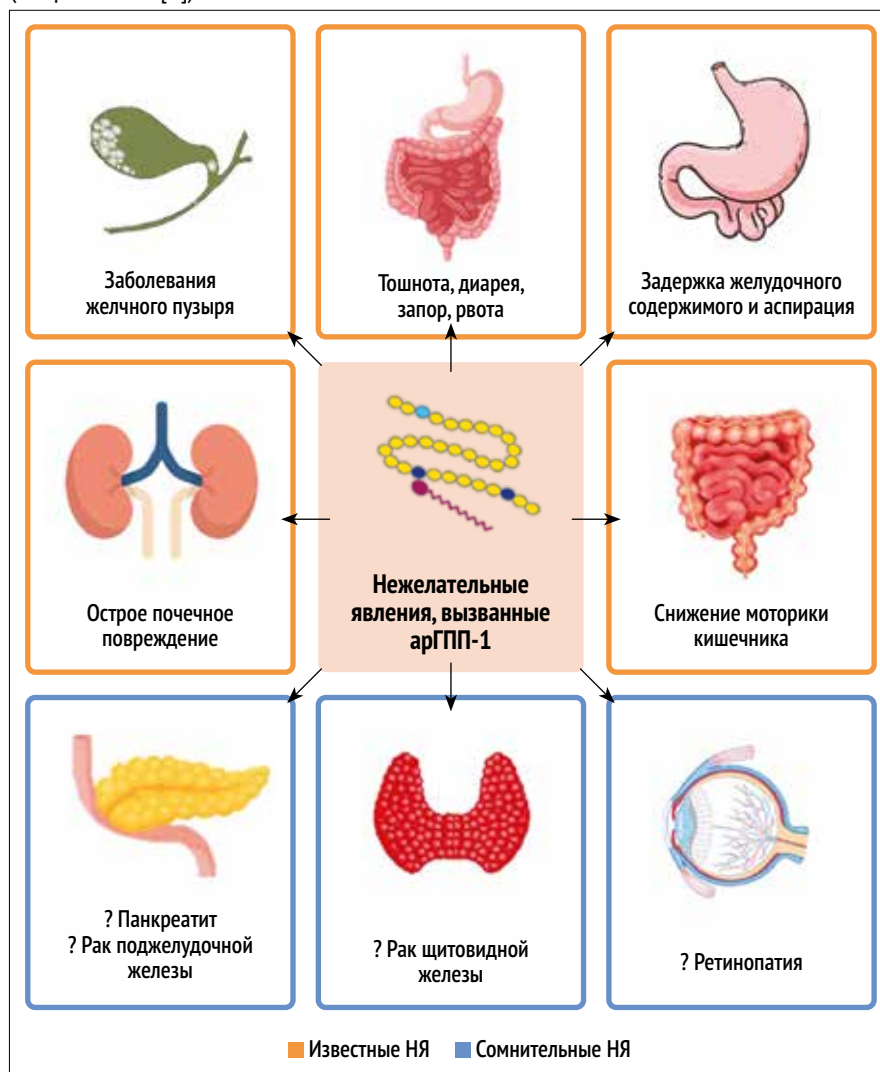
Нежелательные явления (НЯ), вызванные приемом агонистов рецепторов ГПП-1, активно изучаются с точки зрения частоты и условий развития, мер профилактики и методов коррекции. Сегодня накапливается доказательная база, которая позволяет нежелательные явления, встречавшиеся в рандомизированных клинических исследованиях чаще, чем в группе плацебо, объективизировать через проведение специально организованных испытаний, метаанализов, наблюдательных программ. В настоящее время НЯ можно систематизировать как сомнительные и в ряде случаев действительно возникающие (рис. 3).

Гастроинтестинальные нежелательные явления

Тошнота, рвота, диарея, запор являются наиболее распространенными НЯ при приеме арГПП-1, однако важно при их развитии исключить инфекционное заболевание или фоновое заболевание ЖКТ (табл. 2). Как правило, возникают во время увеличения дозы препарата и вскоре с течением времени стихают. Однако в ряде случаев именно гастроинтестинальные жалобы являются главной причиной временного или окончательного прекращения лечения, которое варьируется в диапазоне 1,6–6% пациентов, которые инициировали терапию арГПП-1.

● **Рисунок 3.** Нежелательные явления, которые связывают с приемом арГПП-1 (адаптировано [5])

● **Figure 3.** Adverse events associated with the use of GLP-1 receptor agonists1 (adapted from [5])



В случае тяжелых и стойких проявлений НЯ со стороны ЖКТ могут ограничивать потребление жидкости и потенциально приводить к обезвоживанию и острому повреждению почек [11].

Механизм: дозозависимый, как полагают, связан с активацией рецепторов ГПП-1 в центральном ядре миндалевидного тела головного мозга, которое вызывает аверсивные реакции в ответ на препарат, а также в мозговых центрах, контролирующих моторику кишечника и замедление опорожнения желудка.

Факторы риска: быстрое титрование, недавнее увеличение дозы, более высокая доза препарата.

Снижение моторики кишечника

Агонисты рецепторов ГПП-1 замедляют перистальтику тонкой кишки и увеличивают время желудочно-кишечного транзита у лиц с СД2 и без него [49]. Механизмы этого на сегодня не известны, но, по-видимому, они опосредуются парасимпатическими влияниями и прямым воздействием центральной нервной системы. Еще меньше известно

о влиянии аГПП-1 на колоректальную функцию. У пациента с нейроэндокринной опухолью, секретирующей большое количество ГПП-1 и 2, наблюдался замедленный транзит через желудочно-кишечный тракт, включая толстую кишку [50], так же, как было изложено выше, использование арГПП-1 у пациентов чаще ассоциировалось с более низким качеством подготовки толстой кишки к колоноскопии. Клиническое значение этого феномена иногда связывают с более высоким риском кишечной непроходимости. Однако имеющиеся данные о связи кишечной непроходимости с использованием арГПП-1 противоречивы. В то время как некоторые исследования предполагают увеличение риска ее развития до 3 раз, другие сообщают об отсутствии связи. Заслуживает особого внимания недавнее весьма качественное исследование, в ходе которого были изучены общенациональные регистры Швеции, Дании и Норвегии, где сравнивались 121 254 пациентов, которым в период с 2013 по 2021 г. была инициирована терапия арГПП-1 с 185 027 больными, недавно начавшими прием ингибиторов НГЛТ-2. В отличие от предыдущих исследований частота кишечной непроходимости (включая кишечную непроходимость, инвагинацию, заворот кишки, нейрогенный кишечник, мегаколон и другие типы кишечной непроходимости) не только значимо не разли-

чалась между инГЛТ-2 и арГПП-1, но и отмечалась тенденция к снижению числа событий на фоне лечения арГПП-1 (ОР 0,83 [95% ДИ от 0,69 до 1,01]) [51].

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования влияния арГПП-1 на моторику тонкого и толстого отдела кишечника, а также значение этого для клинической практики.

Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей

Применение арГПП-1 ассоциировано с некоторым повышением частоты (суммарно не превышающей 3%) заболеваний желчного пузыря, включая ЖКБ, холецистит, обструкцию желчевыводящих путей, иногда требующих холецистэктомии, что наблюдалось в большей степени у пациентов с ожирением, нежели в диабетической популяции.

Механизм: арГПП-1 ослабляют реакцию желчного пузыря на холецистокинин, что снижает постпрандиальное опорожнение желчного пузыря (однако этот феномен при старте терапии лираглутидом нивелировался уже через 12 нед. его применения у здоровых добровольцев). Кроме того, исследования на животных и данные *in vitro*

● **Таблица 2.** Рекомендации по коррекции гастроинтестинальных нежелательных явлений [48]
 ● **Table 2.** Recommendations to manage gastrointestinal adverse events [48]

Нежелательные явления	Меры профилактики	Рекомендации по коррекции
Тошнота, встречаемость у 15–50% пациентов, чаще в течение первых 4–8 нед., когда опорожнение желудка задерживается более значительно. Симптомы легкие или умеренные и исчезают через ~ 8 дней после появления	Разделить прием пищи и употребление жидкости: между едой и питьем жидкости должно пройти минимум 30 мин Избегать резких запахов Рекомендовать продукты, способные облегчить симптомы тошноты, такие как несоленые крекеры, яблоки, чай с мятой или корнем имбиря Уменьшить количество пищи при более частых ее приемах	Прием домперидона 10–20 мг (но не метоклопрамида) до 4 нед. 3 раза в день (за 30–40 мин до еды) или итоприда 50 мг 3 раза в день (за 30–40 мин до еды), продлив действующую дозу семаглутида на 2–4 нед. При сохраняющихся жалобах – снижение дозы семаглутида на предыдущую
Рвота, встречаемость у 5–21% пациентов, симптомы обычно легкие или умеренные и исчезают до 8 дней после появления	Для правильного баланса жидкости в организме пить чаще и маленькими глотками прозрачные и свежие напитки, не содержащие сахар	Поддержание адекватной гидратации, коррекция дисэлектrolитных нарушений. Домперидон 10–20 мг (но не метоклопрамид) перед основными приемами пищи или итоприд 50 мг 3 раза в день (за 30–40 мин до еды)
Диарея, встречаемость у 5–25%, чаще в течение первых 4 нед. лечения, проявления исчезают до 3 дней. Иногда семаглутид может усугублять диарею у пациентов, принимающих метформин	Пить больше воды, например с лимоном, и ½ чайной ложки NaHCO ₃ (сода) Избегать изотонических напитков для занятий спортом Избегать молочных продуктов, кофе, алкоголя, сладких напитков или соков, очень холодной или очень горячей пищи Избегать (или временно сократить потребление) продуктов с высоким содержанием клетчатки, таких как зерновые злаки, орехи, семена, рис, ячмень, цельнозерновой хлеб или хлебо-булочные изделия, овощи, такие как артишоки, спаржа, фасоль, капуста, цветная капуста, чеснок и чесночная соль, чечевица, грибы, лук, очищенные фрукты, яблоки, абрикосы, ежевика, вишня, манго, нектарины, груши, сливы Употреблять продукты с низким содержанием жира и клетчатки: консервированные и/или мягкие фрукты, такие как яблочное пюре или спелый банан, сэндвич с индейкой и сыром, супы (куриный и рисовый) на бульоне, овощи без семян и кожицы, такие как вареная морковь или стручковая фасоль	Регидратация с применением электролитов. Прием лоперамида по схеме (4 мг с первоначально, затем по 2 мг после каждого эпизода диареи – не более 16 мг/сут). Если в анамнезе диарея связана с метформином, его дозу необходимо снизить/отменить, если позволяет клиническая ситуация. Если в анамнезе диарея связана с приемом ингибитора протонной помпы, его дозу необходимо снизить или рассмотреть вопрос об отмене, если позволяет клиническая ситуация
Запоры, встречаемость у 4–22% пациентов, чаще у больных с ожирением без СД2, в течение первых 16 нед., явление сохраняется до ~ 47 дней	Пить большое количество воды (или других жидкостей без сахара) Увеличить количество клетчатки: есть больше цельнозерновых продуктов, выбирать продукты с 4 г пищевых волокон или более на порцию. При снижении аппетита предусмотреть добавки с клетчаткой. Добавить в рацион больше фасоли, свежих фруктов и овощей с кожурой Увеличить физическую активность	Прием слабительных средств/пищевых волокон – подорожника овального семян оболочка 1 саше 3 раза в день курсом, и/или макрогол 4000 мг в качестве симптоматического лечения, и/или препараты лактулозы (20–30 мл/сут) за 2–3 приема

показали, что использование арГПП-1 ассоциировано с усилением функциональной активности холангиоцитов и их пролиферации. Также быстрое снижение массы тела ($\geq 1,5$ кг/нед) может способствовать изменению солей желчи, приводящему к ее перенасыщению, билиарному сладжу и холелитиазу [52, 53].

Факторами риска вышеописанных явлений являются: применение арГПП-1 у лиц с ожирением с целью снижения веса, более высокие дозы (отмечены при семаглутиде $\geq 1,0$ мг), продолжительность лечения семаглутидом, превышающая 26 нед., быстрый темп снижения массы тела, выраженное снижение веса, превышающее 25% от исходного [54].

Комментарий: для пациентов, имеющих в анамнезе ЖКБ, инициация терапии семаглутидом должна сопровождаться длительным приемом урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг на весь период активного снижения массы тела (но не удержания). Для пациентов, темп снижения веса которых превышает 1,5 кг/нед, авторы рекомендуют через 3 мес. выполнение ультразвукового исследования и при выявлении билиарного сладжа (сдвигаемого осадка в желчном пузыре) – назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг на период активного снижения массы тела.

Панкреатит, рак поджелудочной железы

В некоторых исследованиях на фоне инкретин-направленной терапии сообщалось о случаях острого панкреатита, включая геморрагический панкреатит и некротизирующий панкреатит, об обострениях хронического панкреатита, а также о развитии аденокарциномы поджелудочной железы при использовании терапии на основе инкретинов (идПП-4, арГПП-1) [55]. Однако в хорошо организованных с точки зрения аудита нежелательных явлений исследованиях, например в SUSTAIN-6, острый панкреатит при приеме семаглутида встречался с частотой, аналогичной группе плацебо. Эта тенденция к отсутствию разницы применения семаглутида с плацебо в отношении панкреатита и рака поджелудочной железы подтверждена во всех крупных исследованиях последних лет [56, 57].

Механизмы: точно не установлены. Предполагается, что стимуляция рецепторов ГПП-1 в β -клетках островков поджелудочной железы и клетках экзокринных протоков может вызвать чрезмерный рост клеток, перекрывающих более мелкие протоки, тем самым приводя к гиперплазии, увеличению массы поджелудочной железы, окклюзии протоков, обратному давлению и последующему острому или хроническому воспалению поджелудочной железы [5].

Факторы риска: гипертриглицеридемия $\geq 5,6$ ммоль/л, ЖКБ, злоупотребление алкоголем, морбидное ожирение.

Комментарий: острый панкреатит – это хирургический жизнеугрожающий диагноз, при верификации которого следует отменить прием семаглутида и более его не возобновлять. Однако обострение хронического панкреатита требует стандартных консервативных подходов в его лечении и не исключает возможность продолжения терапии семаглутидом, принимая во внимание ту пользу, которую она несет пациенту с СД2 и/или ожирением.

Обезвоживание

В исследованиях с волонтерами выявлена тенденция снижения потребления различных жидкостей при приеме дулаглутида, лираглутида и тирзепатида, при этом семаглутид обладал самым высоким потенциалом влияния на водный режим [58].

Механизмы: в экспериментах на животных показано, что эндогенная рецепторная система ГПП-1 в ЦНС участвует в контроле потребления не только пищи, но и жидкостей, что создает при активации этих рецепторов агонистами рецепторов ГПП-1 предпосылки для сниженной чувствительности к обезвоживанию [59].

Факторы риска: желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту и диарею, которые предрасполагают пациентов к обезвоживанию.

Острое почечное повреждение (ОПП)

Встречалось в крупных исследованиях, в основном у пациентов, которые имели при инициации аргПП-1 гастроинтестинальные жалобы (тошнота, рвота, диарея и/или обезвоживание). В последующем анализе нескольких клинических испытаний у больных СД2 не было выявлено различий в частоте острой почечной недостаточности между семаглутидом и препаратами сравнения или плацебо, напротив, в исследованиях SUSTAIN 1-7 семаглутид был связан с первоначальным снижением рСКФ, после стабилизации которого происходило заметное снижение альбумин-креатининового отношения [60]. Непропротективные свойства были в дальнейшем подтверждены в исследованиях FLOW и SELECT у пациентов с СД2 и/или ожирением [22].

Механизмы: не зависят от дозы; преренальное ОПП может возникать из-за обезвоживания и гиповолемии на фоне НЯ со стороны ЖКТ (например, тошноты, рвоты, диареи).

Факторы риска: сокращение объема жидкости (например, в периоды сильной рвоты или диареи). Одновременное применение лекарственных препаратов, которые приводят к повреждению почек во время эпизодов обезвоживания (блокаторы РАС). Предсуществующая хроническая болезнь почек.

Диабетическая ретинопатия

Прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР) у больных СД2 на фоне применения семаглутида было отмечено в исследовании SUSTAIN-6, в котором увеличилась частота кровоизлияний в стекловидное тело, наступление

слепоты, связанной с диабетом, а также потребность в интравитреальных инъекциях ингибиторов ангиогенеза или лазерной коагуляции сетчатки. В отдельном анализе программы клинических исследований SUSTAIN сообщалось, что эффект в основном наблюдается у пациентов с уже существовавшей на момент включения в исследование ДР и в первую очередь связан с величиной и скоростью снижения гликемии и HbA_{1c} в течение первых 16 нед. от начала терапии семаглутидом [61]. Сегодня этот эффект описан для семаглутида, эксенатида и дулаглутида.

Механизм временного ухудшения зрения можно также объяснить изменением осмотического давления в хрусталике ввиду резкого снижения концентрации глюкозы во внутриглазной жидкости [62], вместе с тем причина этого феномена до конца не ясна. При этом, осмотическая теория объясняет скорее развитие диабетической катаракты и макулярного отека (ДМО), чем прогрессирование ДР, вплоть до развития неоваскуляризации, после резкой нормализации уровня гликемии [63]. По-видимому, более убедительной причиной следует считать активацию фактора роста эндотелия сосудов – VEGF вследствие резкого снижения гликемии в условиях гипоксии. Действительно, в серии экспериментов *in vitro* на клетках сетчатки человека и крупного рогатого скота было показано, что недостаток кислорода и гипогликемия приводили к значительному усилению выработки VEGF, тогда как гипоксия в сочетании с гипергликемией подавляла экспрессию VEGF [64].

Факторы риска: имеющаяся на момент начала терапии семаглутидом ДР (особенно клинически значимые формы), значительное $> 1,5\%$ и быстрое ≤ 16 нед. снижение HbA_{1c} [61].

В недавнем крупном многоцентровом исследовании, выполненном на 37,1 млн пациентах с СД2 из 14 баз данных, прием семаглутида был ассоциирован с увеличением риска возникновения неартериитной передней ишемической нейрооптикопатии (НАПИН) на 32% (ОР 1,32; 95% ДИ, 1,14–1,54; $p < 0,001$) [65]. Механизм, объясняющий связь между аргПП-1 и НАПИН, не установлен и не ясен еще и потому, что аргПП-1, напротив, демонстрируют нейропротективные свойства и ассоциированы со снижением ишемического риска. Возможно, что аргПП-1 через вегетативную нервную систему влияют на внутриглазную гемодинамику, а также снижают системное артериальное давление, что может отрицательно повлиять на перфузию зрительного нерва и увеличить риск НАПИН [65]. Однако немаловажно, что в этом исследовании риск развития НАПИН при приеме семаглутида был сопоставим с некоторыми другими сахароснижающими препаратами – эмпаглифлозином (ОР 1,44; 95% ДИ 0,78–2,68; $p = 0,12$), ситаглиптином (ОР 1,30; 95% ДИ 0,56–3,01; $p = 0,27$) и глипизидом (ОР 1,23; 95% ДИ 0,66–2,28; $p = 0,25$), что, безусловно, требует дальнейших исследований для понимания истинных причин возникновения данного состояния.

Комментарий: с учетом имеющихся сведений авторы рекомендуют у пациентов с СД2 перед инициацией терапии семаглутидом проводить осмотр офтальмолога

с биомикроскопией глазного дна (или офтальмоскопией) с широким зрачком. При выявлении пре- и пролиферативной ДР и/или ДМО – исключить назначение семаглутида до окончания офтальмологического лечения и стабилизации зрительных функций. При перечисленных состояниях в анамнезе старт терапии семаглутидом начинать только после достижения уровня HbA1c, не превышающего 8%.

Рак щитовидной железы

Длительное введение арГПП-1 в эксперименте вызывает гиперплазию С-клеток щитовидной железы и медуллярную карциному щитовидной железы у крыс и мышей за счет прямой активации рецепторов ГПП-1, которые представлены в С-клетках щитовидной железы грызунов. У приматов и человека нормальные С-клетки щитовидной железы существенно меньше экспрессируют рецептор ГПП-1, и само количество С-клеток у человека заметно ниже, чем у грызунов. При клинических исследованиях мониторинг десятков тысяч измерений кальцитонина не обнаружил функциональной связи кальцитонина с рецепторами ГПП-1 у лиц с СД2 или ожирением [5]

Реальная оценка заболеваемости раком щитовидной железы у пациентов с СД2, принимавших различные арГПП-1, имеет противоречивый характер: в некоторых исследованиях сообщалось об отсутствии повышения заболеваемости [66], в то время как в других сообщалось о повышенной заболеваемости высокодифференцированным раком щитовидной железы и медуллярным раком щитовидной железы через 1–3 года лечения арГПП-1 [67]. Главным недостатком этих работ является отсутствие исходных ультразвуковых исследований, что создает риск систематической ошибки при обнаружении неоплазий.

Именно этим можно объяснить, что в недавнем мета-анализе отмечено увеличение на 28% общего риска заболеваний щитовидной железы при использовании арГПП-1 по сравнению с плацебо или другими вмешательствами, но не было выявлено существенной корреляции с частотой рака щитовидной железы [68]. Это кажется вполне убедительным, если принять во внимание, что само по себе ожирение – значимый фактор онкологического риска [69] и стратегии снижения массы тела должны способствовать снижению онкологической заболеваемости, что уже находит свое подтверждение [70].

Интересным представляется и сопоставление у лиц с СД2 влияния других препаратов на риск развития рака щитовидной железы на основе анализа базы данных электронных медицинских карт в США. После поправки на уровень HbA1c и ИМТ на момент постановки диагноза

результаты показали, что частота случаев рака щитовидной железы в течение 5 лет после первоначального диагноза составила 0,24% среди тех, кто получал инсулин, 0,26% у получавших лираглутид, 0,18% – дулаглутид и лишь 0,10% – семаглутид, что значительно меньше по отношению к таковой при приеме инсулина [71].

Однако, несмотря на то, что данные исследований на людях остаются малоубедительными, арГПП-1 противопоказаны пациентам с медуллярной карциномой щитовидной железы или синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа в личном или семейном анамнезе.

Комментарий: с учетом имеющихся данных авторы не рекомендуют скрининговое исследование кальцитонина перед назначением семаглутида, сконцентрировавшись на оценке личного или семейного анамнеза медуллярной карциномы щитовидной железы или МЭН 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спустя более 20 лет после одобрения первого миметика ГПП-1 короткого действия, созданного на основе молекулы животного происхождения – эксенатида, в арсенале врача появились новые, более эффективные арГПП-1 длительного действия, что определило интерес к практическим аспектам их широкого применения, особенно с учетом их доказанной долгосрочной эффективности и безопасности. Обширная база данных состоявшихся исследований семаглутида дает уверенность в успешных клинических результатах его применения у лиц с СД2 и/или ожирением, что важно, с перспективой снижения MACE у пациентов с СД2 или ожирением и ССЗ. Гораздо меньше информации доступно о долгосрочной безопасности и дополнительной пользе семаглутида у лиц с ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний, у больных с тяжелой коморбидной патологией, детей и подростков и, напротив, у лиц старше 75 лет. И хотя опыт применения арГПП-1 в этих группах населения ограничен, потребность в подобной терапии достаточно велика.

Многие из предложенных подходов, обсуждаемых в настоящей статье, нуждаются в подтверждении дополнительно проведенными исследованиями. Однако уже сегодня реальная клиническая практика требует решений, которые позволят оптимизировать терапию семаглутидом в разнообразных клинических ситуациях у пациентов с СД2 или ожирением.



Поступила / Received 20.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
2. Theilade S, Christensen MB, Vilsbøll T, Knop FK. An overview of obesity mechanisms in humans: Endocrine regulation of food intake, eating behaviour and common determinants of body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(Suppl. 1):17–35. <https://doi.org/10.1111/dom.14270>.
3. Салухов ВВ, Юдина АФ. Вариативность массы тела как фактор сердечно-сосудистого риска. *РМЖ*. 2025;(2):14–20. <https://doi.org/10.32364/2225-2282-2025-2-3>.
4. Salukhov VV, Yudina AF. Body weight variability as a cardiovascular risk factor. *RMJ*. 2025;(2):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2225-2282-2025-2-3>.
5. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(7):463–474. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00849-3>.

5. Drucker DJ. Efficacy and Safety of GLP-1 Medicines for Type 2 Diabetes and Obesity. *Diabetes Care*. 2024;47(11):1873–1888. <https://doi.org/10.2337/dci24-0003>.
6. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity*. 2020;28(6):1050–1061. <https://doi.org/10.1002/oby.22794>.
7. Kommu S, Berg RL. Efficacy and safety of once-weekly subcutaneous semaglutide on weight loss in patients with overweight or obesity without diabetes mellitus-A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2024;25(9):e13792. <https://doi.org/10.1111/obr.13792>.
8. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):201–223. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00337-8>.
9. 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>.
10. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–2232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307563>.
11. 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>.
12. Nauck MA, Kahle M, Baranov O, Deacon CF, Holst JJ. Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(2):200–207. <https://doi.org/10.1111/dom.12802>.
13. Zinman B, Bhowmik V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356–367. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X).
14. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundaramhettige C, Pratley R, Lopes RD et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Efeglenatide in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>.
15. Салухов ВВ, Шустов СБ, Петранков КВ. Преимущества совместного применения ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в отношении кардиоваскулярных и почечных исходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапия*. 2024;10(8):66–76. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.8.66-76>.
16. Salukhov VV, Shustov SB, Petrankov KV. Advantages of combined use of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists relatively to cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapy*. 2024;10(8):66–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.8.66-76>.
17. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl. 1):S181–S206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>.
18. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации*. М.; 2023. 236 с. Режим доступа: https://www.endocrincenter.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/2023_alg_sum.pdf.
19. Van Dril E, Allison M, Schumacher C. Deprescribing in type 2 diabetes and cardiovascular disease: Recommendations for safe and effective initiation of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients on insulin therapy. *Am Heart J Plus*. 2022;17:100163. <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100163>.
20. Салухов ВВ. *Клинический протокол диагностики и лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых*. СПб.: МедЛит; 2025. 54 с.
21. Alqifari SF, Alkomi O, Esmail A, Alkhawami K, Yousri S, Muqresh MA et al. Practical guide: Glucagon-like peptide-1 and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2024;15(3):331–347. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v15.i3.331>.
22. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr*. 2017;30(3):202–210. <https://doi.org/10.2337/ds16-0026>.
23. Amaro A, Sugimoto D, Wharton S. Postgrad Med. Efficacy and safety of semaglutide for weight management: evidence from the STEP program. *Postgrad Med*. 2022;134(1):5–17. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2147326>.
24. Seier S, Stamp Larsen K, Pedersen J, Bicler J, Gudbergensen H. Tapering semaglutide to the most effective dose: real-world evidence from a digital weight management programme (TAILGATE). *Obes Facts*. 2024;17(Suppl. 1):449. Available at: <https://conscienhealth.org/wp-content/uploads/2024/05/164Semptapering.pdf>.
25. Cengiz A, Wu CC, Lawley SD. Alternative dosing regimens of GLP-1 receptor agonists may reduce costs and maintain weight loss efficacy. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(4):2251–2258. <https://doi.org/10.1111/dom.16229>.
26. Salvador R, Moutinho CG, Sousa C, Vinha AF, Carvalho M, Matos C. Semaglutide as a GLP-1 Agonist: A Breakthrough in Obesity Treatment. *Pharmaceuticals*. 2025;18(3):399. <https://doi.org/10.3390/ph18030399>.
27. Tzoulis P, Baldeweg SE. Semaglutide for weight loss: unanswered questions. *Front Endocrinol*. 2024;15:1382814. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1382814>.
28. Milder DA, Milder TY, Liang SS, Kam PCA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a narrative review of clinical pharmacology and implications for peri-operative practice. *Anaesthesia*. 2024;79(7):735–747. <https://doi.org/10.1111/anae.16306>.
29. Sherwin M, Hamburger J, Katz D, DeMaria SJr. Influence of semaglutide use on the presence of residual gastric solids on gastric ultrasound: a prospective observational study in volunteers without obesity recently started on semaglutide. *Can J Anaesth*. 2023;70(8):1300–1306. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02549-5>.
30. Silveira SQ, da Silva LM, de Campos Vieira Abib A, de Moura DTH, de Moura EGH, Santos LB et al. Relationship between perioperative semaglutide use and residual gastric content: A retrospective analysis of patients undergoing elective upper endoscopy. *J Clin Anesth*. 2023;87:111091. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111091>.
31. El-Boghdady K, Dhesi J, Fabb P, Levy N, Lobo DN, McKechnie A et al. Elective peri-operative management of adults taking glucagon-like peptide-1 receptor agonists, glucose-dependent insulinotropic peptide agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a multidisciplinary consensus statement: A consensus statement from the Association of Anaesthetists, Association of British Clinical Diabetologists, British Obesity and Metabolic Surgery Society, Centre for Perioperative Care, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care, Royal College of Anaesthetists, Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia and UK Clinical Pharmacy Association. *Anaesthesia*. 2025;80(4):412–424. <https://doi.org/10.1111/anae.16541>.
32. Van Zuylen ML, Siegelar SE, Plummer MP, Deane AM, Hermanides J, Hulst AH. Perioperative management of long-acting glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: concerns for delayed gastric emptying and pulmonary aspiration. *Br J Anaesth*. 2024;132(4):644–648. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.01.001>.
33. Yao R, Gala KS, Ghusn W, Abboud DM, Wallace FK, Vargas EJ. Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Bowel Preparation for Colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(6):1154–1157. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002564>.
34. Каронова ТЛ, Михайлова АА, Мурашева АВ, Лаевская МЮ, Шляхто ЕВ. В помощь практикующему врачу: что нужно знать о подготовке к эндоскопическим и оперативным вмешательствам пациентов на терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. *ПМЖ*. 2025;2(2):21–26. <https://doi.org/10.32364/2225-2282-2025-2-4>.
35. Kononova TL, Mikhailova AA, Murasheva AB, Laevskaya MYu, Shlyakhto EV. To help a practicing doctor: what you need to know about the preparation for endoscopic and surgical interventions of patients on therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *RMJ*. 2025;2(2):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2225-2282-2025-2-4>.
36. Sen S, Potnuru PP, Hernandez N, Goehl C, Praestholm C, Sridhar S, Nwokolo OO. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and residual gastric content before anaesthesia. *JAMA Surg*. 2024;159(6):660–667. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2024.0111>.
37. Santos LB, Mizubuti GB, da Silva LM, Silveira SQ, Nersessian RSF, Abib ACV et al. Effect of various perioperative semaglutide interruption intervals on residual gastric content assessed by esophagogastroduodenoscopy: A retrospective single center observational study. *J Clin Anesth*. 2024;99:111668. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111668>.
38. Stubbs DJ, Levy N, Dhatariya K. The rationale and the strategies to achieve perioperative glycaemic control. *BJA Educ*. 2017;17:185–193. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw071>.
39. Shiffermiller J, Anderson M, Thompson R. Postoperative Length of Stay in Patients With Stress Hyperglycemia Compared to Patients With Diabetic Hyperglycemia: A Retrospective Cohort Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;18(3):556–561. <https://doi.org/10.1177/19322968241232695>.
40. King WC, Hinerman AS, Belle SH, Wahed AS, Courcoulas AP. Comparison of the Performance of Common Measures of Weight Regain After Bariatric Surgery for Association With Clinical Outcomes. *JAMA*. 2018;320(15):1560–1569. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14433>.
41. Redmond IP, Shukla AP, Aronne LJ. Use of Weight Loss Medications in Patients after Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep*. 2021;10(2):81–89. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00425-1>.
42. Lautenbach A, Wernecke M, Huber TB, Stoll F, Wagner J, Meyhöfer SM et al. The Potential of Semaglutide Once-Weekly in Patients Without Type 2 Diabetes with Weight Regain or Insufficient Weight Loss After Bariatric

- Surgery-a Retrospective Analysis. *Obes Surg.* 2022;32(10):3280–3288. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06211-9>.
41. Nie Y, Zhang Y, Liu B, Meng H. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Suboptimal Initial Clinical Response and Weight Gain Recurrence After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2025;35(3):808–822. <https://doi.org/10.1007/s11695-025-07733-8>.
 42. Çalik Başaran N, Dotan I, Dicker D. Post metabolic bariatric surgery weight regain: the importance of GLP-1 levels. *Int J Obes.* 2025;49(3):412–417. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01461-2>.
 43. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF et al. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight.* 2020;5(6):e133429. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133429>.
 44. Llewellyn DC, Logan Ellis H, Aylwin SJB, Oštarijaš E, Green S, Sheridan W et al. The efficacy of GLP-1RAs for the management of postprandial hypoglycemia following bariatric surgery: a systematic review. *Obesity.* 2023;31(1):20–30. <https://doi.org/10.1002/oby.23600>.
 45. Ilanga M, Heard JC, McClintic J, Lewis D, Martin G, Horn C et al. Use of GLP-1 agonists in high risk patients prior to bariatric surgery: a cohort study. *Surg Endosc.* 2023;37(12):9509–9513. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10387-1>.
 46. Alrasheed T, Alrabiah A, Albishi LA. Practical guide: Glucagon-like peptide-1 and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2024;15(3):331–347. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v15.i3.331>.
 47. Ibrahim M, Davies MJ, Ahmad E, Annabi FA, Eckel RH, Ba-Essa EM et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001248. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001248>.
 48. Gorgojo-Martínez JJ, Mezquita-Raya P, Carretero-Gómez J, Castro A, Cebrían-Cuenca A, de Torres-Sánchez A et al. Clinical Recommendations to Manage Gastrointestinal Adverse Events in Patients Treated with Glp-1 Receptor Agonists: A Multidisciplinary Expert Consensus. *J Clin Med.* 2023;12(1):145. <https://doi.org/10.3390/jcm12010145>.
 49. Nakatani Y, Maeda M, Matsumura M, Shimizu R, Banba N, Aso Y et al. Effect of GLP-1 receptor agonist on gastrointestinal tract motility and residue rates as evaluated by capsule endoscopy. *Diabetes Metab.* 2017;43(5):430–437. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.05.009>.
 50. Brubaker PL, Drucker DJ, Asa SL, Swallow C, Redston M, Greenberg GR. Prolonged gastrointestinal transit in a patient with a glucagon-like peptide (GLP)-1- and -2-producing neuroendocrine tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3078–3083. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8584>.
 51. Ueda P, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Söderling J, Gudbjörnsdóttir S et al. Use of DPP4 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Intestinal Obstruction: Scandinavian Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(6):1226–1237.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.034>.
 52. Jalleh RJ, Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Umapathysivam MM, Wu T et al. Physiology and Pharmacology of Effects of GLP-1-based Therapies on Gastric, Biliary and Intestinal Motility. *Endocrinology.* 2024;166(1):bqae155. <https://doi.org/10.1210/endo/bqae155>.
 53. Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med.* 2021;37(4):254–260. <https://doi.org/10.1159/000516418>.
 54. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5):513–519. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338>.
 55. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology.* 2011;141(1):150–156. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.018>.
 56. Ayoub M, Chela H, Amin N, Hunter R, Anwar J, Tahan V, Daglilar E. Pancreatitis Risk Associated with GLP-1 Receptor Agonists, Considered as a Single Class, in a Comorbidity-Free Subgroup of Type 2 Diabetes Patients in the United States: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Clin Med.* 2025;14(3):944. <https://doi.org/10.3390/jcm14030944>.
 57. Ayoub M, Faris C, Juranovic T, Chela H, Daglilar E. The Use of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Does Not Increase the Risk of Pancreatic Cancer: A U.S.-Based Cohort Study. *Cancers.* 2024;16(9):1625. <https://doi.org/10.3390/cancers16091625>.
 58. Winzeler B, da Conceição I, Refardt J, Sailer CO, Dutilh G, Christ-Crain M. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fluid intake in healthy volunteers. *Endocrine.* 2020;70(2):292–298. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02394-2>.
 59. McKay NJ, Galante DL, Daniels D. Endogenous glucagon-like peptide-1 reduces drinking behavior and is differentially engaged by water and food intakes in rats. *J Neurosci.* 2014;34(49):16417–16423. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3267-14.2014>.
 60. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, Leiter LA, Marso SP, Rossing P et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):880–893. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30313-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30313-2).
 61. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, Lingvay I, Matthews D, Simó R et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):889–897. <https://doi.org/10.1111/dom.13172>.
 62. Simó R, Hernández C. GLP-1R as a target for the treatment of diabetic retinopathy: friend or foe? *Diabetes.* 2017;66(6):1453–1460. <https://doi.org/10.2337/db16-1364>.
 63. Jingi AM, Tankeu AT, Ateba NA, Noubiap JJ. Mechanism of worsening diabetic retinopathy with rapid lowering of blood glucose: the synergistic hypothesis. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):63. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0213-3>.
 64. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res.* 2011;36(2):168–177. <https://doi.org/10.3109/02713683.2010.521968>.
 65. Cai CX, Hribar M, Baxter S, Goetz K, Swaminathan SS, Flowers A et al. Semaglutide and Nonarterial Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *JAMA Ophthalmol.* 2025;143(4):304–314. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.6555>.
 66. Bea S, Son H, Bae JH, Cho SW, Shin JY, Cho YM. Risk of thyroid cancer associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(1):108–117. <https://doi.org/10.1111/dom.1529>.
 67. Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, Mathieu C, Garrel R, Hillaire-Buys D et al. GLP-1 Receptor Agonists and the Risk of Thyroid Cancer. *Diabetes Care.* 2023;46(2):384–390. <https://doi.org/10.2337/dc22-1148>.
 68. Hu W, Song R, Cheng R, Liu C, Guo R, Tang W et al. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol.* 2022;13:927859. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927859>.
 69. Салухов ВВ, Кадин ДВ. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет.* 2019;(4):94–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.
 70. Salukhov VV, Kadin DV. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(4):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.
 71. Levy S, Attia A, Elshazli RM, Abdelmaksoud A, Tatum D, Alish H, Toraih EA. Differential Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Cancer Risk in Obesity: A Nationwide Analysis of 1.1 Million Patients. *Cancers.* 2024;17(1):78. <https://doi.org/10.3390/cancers17010078>.
 72. Bartelt K, Joyce B, Gracianette M, Bryer E. No Increased Risk for Thyroid Cancer in Diabetic Patients Prescribed GLP-1 Medications Compared to Those Prescribed Insulin. *Epic Research.* 2025. Available at: <https://epicresearch.org/articles/no-increased-risk-for-thyroid-cancer-in-diabetic-patients-prescribed-glp-1-medications-compared-to-those-prescribed-insulin>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян

Написание текста – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Ю.Ш. Халимов, И.Г. Бакулин, Д.В. Черкашин, Ф.Е. Шадричев

Сбор и обработка материала – В.В. Салухов, Н.А. Сухоцкая

Обзор литературы – В.В. Салухов, Ю.Ш. Халимов

Анализ материала – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Ю.Ш. Халимов, И.Г. Бакулин, Д.В. Черкашин, Ф.Е. Шадричев

Редактирование – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Ю.Ш. Халимов

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Ю.Ш. Халимов, И.Г. Бакулин, Д.В. Черкашин, Ф.Е. Шадричев, Н.А. Сухоцкая

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan

Text development – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan, Iurii Sh. Khalimov, Igor G. Bakulin, Dmitriy V. Cherkashin, Fedor E. Shadrichev

Collection and processing of material – Vladimir V. Salukhov, Nina A. Sukhotskaia

Literature review – Vladimir V. Salukhov, Iurii Sh. Khalimov

Material analysis – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan, Iurii Sh. Khalimov, Igor G. Bakulin, Dmitriy V. Cherkashin, Fedor E. Shadrichev

Editing – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan, Iurii Sh. Khalimov

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Gagik R. Galstyan, Iurii Sh. Khalimov, Igor G. Bakulin, Dmitriy V. Cherkashin, Fedor E. Shadrichev, Nina A. Sukhotskaia

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, 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

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор; президент общественной организации инвалидов «Российская диабетическая ассоциация»; руководитель экспертного центра, заведующий отделением диабетической стопы, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117292, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11; <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; galstyangagik964@gmail.com

Халимов Юрий Шавкатович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; yushkha@gmail.com

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>; igbakulin@yandex.ru

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; cherkashin_dmitr@mail.ru

Шадричев Федор Евгеньевич, к.м.н., заведующий офтальмологическим отделением, Городской консультативно-диагностический центр №1; 194354, Россия, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10д; ассистент кафедры офтальмологии имени профессора Ю.С. Астахова, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-7790-9242>; shadrichev_dr@mail.ru

Сухоцкая Нина Александровна, «Герофарм»; 191119, Россия, Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9; <https://orcid.org/0009-0008-4862-7722>; nina_suhocky@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department of Postgraduate Education (Refresher Course) in General Practice and Clinic named after Academician N.S. Molchanov, 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

Gagik R. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Expert Center of the Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; Head of the Diabetic Foot Department, President of the All-Russian Public Organization of Disabled People Russian Diabetes Association; <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; galstyangagik964@gmail.com

Iurii Sh. Khalimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Intermediate Level Therapy Department with Endocrinology and Cardiology Courses and Academician G.A. Lang Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>; yushkha@gmail.com

Igor G. Bakulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>; igbakulin@yandex.ru

Dmitriy V. Cherkashin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; cherkashin_dmitr@mail.ru

Fedor E. Shadrichev, Cand. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, City Consultative Diagnostic Center No. 1; 10d, Sikeyros St., St Petersburg, 194354, Russia; Assistant of the Department of Ophthalmology named after Professor Yu.S. Astakhov, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7790-9242>; shadrichev_dr@mail.ru

Nina A. Sukhotskaia, Geropharm; 9, Zvenigorodskaya St., St Petersburg, 191119, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4862-7722>; nina_suhocky@mail.ru

Дистанционный мониторинг самоконтроля гликемии: потенциал в лечении сахарного диабета 2-го типа

Л.А. Суплотова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

О.О. Алиева, <https://orcid.org/0000-0002-1232-3806>, dr.alieva@inbox.ru

А.А. Голубева, <https://orcid.org/0009-0000-7069-3429>, alena.golubeva00@yandex.ru

А.И. Ляпунова, <https://orcid.org/0009-0008-0110-5708>, dr_lyapunova@mail.ru

Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Введение. Несмотря на современные лекарственные препараты, доступность средств самоконтроля гликемии (СКГ), терапевтическое обучение пациентов с сахарным диабетом (СД), высоким остается процент недостижения целевых показателей гликированного гемоглобина (HbA1c), что обуславливает необходимость в поиске новых подходов к лечению.

Цель. Оценить возможности дистанционного мониторинга СКГ в лечении СД2 для повышения эффективности амбулаторной помощи.

Материалы и методы. Пациенты с СД2 и HbA1c от 8,0 до 12,0% составили группы на таблетированной терапии (СД2Т) и интенсифицированной инсулинотерапии (СД2И). Также по характеру СКГ были сформированы основная (СД2Т – 86 человек, СД2И – 72 человека) и контрольная группы (СД2Т – 20 человек, СД2И – 20 человек). В основной группе пациенты проводили СКГ при помощи глюкометров с возможностью дистанционного мониторинга врачом-эндокринологом, группа контроля продолжала традиционный СКГ. Период наблюдения составил 6 мес., оценивалась динамика HbA1c, частота СКГ, качество жизни по опроснику SF-36, отношение пациентов к дистанционному мониторингу СКГ. Статистический анализ проводился в программе StatTech v. 4.6.3 (разработчик ООО «Статтех», Россия), SPSS Version 26.0 (IBM, США).

Результаты. Отмечается снижение HbA1c в основной группе через 6 мес. на 0,9% среди пациентов с СД2Т ($p < 0,001$) и на 1,5% в группе СД2И ($p < 0,001$). В контрольной группе СД2Т снижение HbA1c было незначительным ($p = 0,607$), в группе СД2И наблюдалась отрицательная динамика ($p = 0,007$). Также отмечалось улучшение качества жизни за счет показателей психологического компонента здоровья в основной группе ($p < 0,05$). Большинство пациентов основной группы СД2И и СД2Т отмечали положительное влияние дистанционного мониторинга СКГ (97,2 и 100% соответственно).

Выводы. Дистанционный мониторинг СКГ может стать успешным инструментом в повышении эффективности амбулаторной помощи пациентам с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, мобильное здравоохранение, телемедицина, самоконтроль гликемии, дистанционный мониторинг, глюкометр, качество жизни

Благодарности. Авторы выражают благодарность ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №3», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №12», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №17», вовлеченным в реализацию пилотного проекта в г. Тюмени; врачам-эндокринологам, принимающим непосредственное участие в дистанционном мониторинге СКГ: Куртековой Ирине Владимировне, Кишановой Людмиле Александровне, Валеник Алёне Николаевне, Сало Светлане Сергеевне, Патрушевой Маргарите Ильиничне, Пимшиной Ларисе Анатольевне, Когут Юлии Павловне, Мойсеевой Ольге Михайловне, Горбуновой Анастасии Александровне.

Авторы признательны за техническую поддержку проекта ООО «Компания «ЭЛТА».

Для цитирования: Суплотова ЛА, Алиева ОО, Голубева АА, Ляпунова АИ. Дистанционный мониторинг самоконтроля гликемии: потенциал в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2025;19(6):31–39. <https://doi.org/10.21518/ms2025-052>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Remote monitoring of blood glucose self-control: Potential in the treatment of type 2 diabetes

Lyudmila A. Suplotova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotova@mail.ru

Oksana O. Alieva, <https://orcid.org/0000-0002-1232-3806>, dr.alieva@inbox.ru

Alena A. Golubeva, <https://orcid.org/0009-0000-7069-3429>, alena.golubeva00@yandex.ru

Anastasia I. Lyapunova, <https://orcid.org/0009-0008-0110-5708>, dr_lyapunova@mail.ru

Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Introduction. Despite the availability of modern drugs and self-monitoring blood glucose (SMBG) tools, as well as therapeutic training for patients with diabetes mellitus (DM), the percentage of non-achievement of glycated hemoglobin (HbA1c) targets remains high, that necessitates new approaches to treatment developing.

Aim. Evaluate the possibilities of SMBG remote monitoring in the treatment of type 2 DM in order to improve the effectiveness of outpatient care.

Materials and methods. Patients with type 2 DM and HbA1c from 8.0 to 12.0% were divided into groups on tablet therapy (DM2T) and intensified insulin therapy (DM2I). Also, by the type of SMBG the main group (DM2T 86 people, DM2I 72 people) and control groups (DM2T 20 people, DM2I 20 people) were formed. In the main group patients performed SMBG using glucometers with the possibility of remote monitoring by an endocrinologist, control group continued traditional SMBG. The follow-up period was 6 months, we assessed the dynamics of HbA1c, the frequency of SMBG, quality of life using the SF-36 questionnaire, and the attitude of patients to remote monitoring of SMBG. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.6.3 (developer Stattech LLC, Russia), SPSS Version 26.0 (IBM, USA).

Results. HbA1c decreased in the main group by 0.9% after 6 months among the DM2T patients ($p < 0.001$) and by 1.5% in the DM2I group ($p < 0.001$). In the control group DM2T, the decrease in HbA1c was insignificant ($p = 0.607$), and in the group DM2I a negative trend was observed ($p = 0.007$). The quality of life also improved due to indicators of mental health in the main group ($p < 0.05$). The majority of patients in the main group DM2I and DM2T noted the positive effect of remote monitoring of SMBG (97.2% and 100%, respectively).

Conclusion. Remote monitoring of SMBG may become a successful tool in improving the effectiveness of outpatient care for patients with type 2 DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, m-health, telemedicine, self-monitoring blood glucose, remote monitoring, glucometer, quality of life

Acknowledgements. The authors wish to express their appreciation and thanks to GBUZ TO Regional Clinical Hospital No. 2, GAUZ TO Tumen City Outpatient Clinic No. 3, GAUZ TO City Outpatient Clinic No. 12, GAUZ TO City Outpatient Clinic No. 17, which were involved in the implementation of the pilot project in the city of Tumen, as well as to the following endocrinologists participated directly in remote monitoring of self-monitoring of blood glucose (SMBG): Irina V. Kurtekova, Lyudmila A. Kirshanova, Alena N. Valenyuk, Svetlana S. Salo, Margarita I. Patrusheva, Larisa A. Pimshina, Yulia P. Kogut, Olga M. Moisieva, Anastasia A. Gorbunova.

The authors are grateful for the technical support of OOO ELTA Company's project.

For citation: Suplotova LA, Alieva OO, Golubeva AA, Lyapunova AI. Remote monitoring of blood glucose self-control: Potential in the treatment of type 2 diabetes. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(6):31–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-052>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации, по данным анализа уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), 20,2% пациентов с СД2 в 2022 г. имели показатель выше 8,0%, из них 9% с HbA1c более 9,0% [1], несмотря на наличие современных лекарственных препаратов, доступность средств самоконтроля гликемии (СКГ), а также терапевтического обучения пациентов с СД. Высокая частота осложнений, экстренных госпитализаций и инвалидизации в этой группе значительно увеличивает финансовые затраты на здравоохранение, что обуславливает потребность в поиске новых подходов к лечению.

Важно отметить, что, согласно данным исследования С. Смирнова, у пациентов с СД2 значительно снижен по сравнению с лицами без СД индекс «мотивации достижения», что может проявляться в отказе от стремления к внешним показателям достижений, например, таким как целевой уровень гликемии. Также отмечается статистически значимое снижение показателей планирования как компонента саморегуляции [2].

Диспансерное наблюдение за пациентами с СД2 традиционно ведется путем ежеквартальных очных визитов к врачу-эндокринологу. Пандемия COVID-19 ускорила цифровое преобразование области здравоохранения, телеконсультации привлекли значительное внимание как альтернативная модель предоставления

медицинских услуг [3–5]. В настоящее время телемедицина приобрела нишу в лечении хронических неинфекционных заболеваний, таких как СД2.

Система непрерывного мониторинга, безусловно, имеет ряд преимуществ перед традиционным самоконтролем гликемии (СКГ), однако его широкое применение ограничено в связи с финансовыми затратами, что обуславливает потребность в поиске новых решений. Дистанционный мониторинг данных СКГ, возможность своевременного взаимодействия с врачом-эндокринологом посредством телеконсультаций могут способствовать достижению целевых показателей и повышению качества жизни этих пациентов [6].

Телеконсультации проводятся синхронно (в режиме реального времени, посредством видео-конференц-связи или телефонных звонков) или асинхронно, когда пациенты загружают свою медицинскую информацию на цифровую платформу, а практикующие врачи впоследствии предоставляют обратную связь или терапевтические рекомендации в удобное для них время [7]. Телемедицина позволяет получить консультацию специалиста без посещения поликлиники, что может повысить доступность оказания медицинской помощи, а также снизить риски развития осложнений СД и расходы на здравоохранение [8].

Учитывая потребность пациентов в большей поддержке для самостоятельного управления заболеванием,

были разработаны различные мобильные технологии [9–11]. Мобильное здравоохранение – отрасль электронного здравоохранения, включающая в себя медицинское обслуживание (профилактика, диагностика, мониторинг заболеваний) с использованием мобильных устройств и беспроводных технологий передачи данных (первое упоминание термина в 1997 г.) [12]. Значительное увеличение объема соответствующих публикаций было после появления первого поколения смартфонов в 2007 г., а также вследствие пандемии COVID-19 [13]. Однако, по данным литературных источников, более высокая доля пациентов, использующих мобильное здравоохранение, предпочитают делиться показателями, полученными неинвазивным путем (артериальное давление), по сравнению с данными, полученными с помощью инвазивных методов (СКГ) [14]. Цифровые платформы, которые позволяют анализировать и безопасно обмениваться данными, также способствуют повышению уровня знаний и мотивации людей с хроническими неинфекционными заболеваниями, помогают оптимизировать рабочий процесс для врачей [15]. В этой связи актуально провести анализ опыта применения дистанционного мониторинга СКГ с целью дальнейшего эффективного внедрения его в амбулаторный формат ведения пациентов с СД.

Цель – оценить возможности дистанционного мониторинга СКГ в лечении СД2 для повышения эффективности амбулаторной помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участниками настоящего многоцентрового интервенционного проспективного исследования стали пациенты с СД2, вошедшие в группы на таблетированной терапии (СД2Т) и интенсифицированной инсулинотерапии (СД2И), наблюдавшиеся в течение 6 мес. По характеру СКГ сформированы основная (СД2Т – 86 человек, СД2И – 72 человека) и контрольная группы (СД2Т – 20 человек, СД2И – 20 человек). Компанией «ЭЛТА» пациентам основной группы были предоставлены глюкометры Сателлит® Online (n = 158), имеющие возможность дистанционного мониторинга данных СКГ врачом-эндокринологом; исследуемым из группы контроля были выданы глюкометры Сателлит, с помощью которого они продолжали традиционный СКГ. Набор участников проводили с декабря 2023 г. по январь 2024 г. в ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №3», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №12», ГАУЗ ТО «Городская поликлиника №17» г. Тюмени.

Пациенты основной и контрольной групп имели общие критерии включения и невключения. Критериями включения были подписание добровольного информированного согласия; СД2; возраст от 18 до 70 лет; длительность заболевания больше 1 года; HbA1c от 8,0 до 12,0%; наличие данных HbA1c давностью менее 1 мес. от старта исследования. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие. Критериями невключения были другие типы СД; возраст

менее 18 и более 70 лет; длительность заболевания менее 1 года; помповая инсулинотерапия; отсутствие технической возможности дистанционной передачи результатов СКГ.

Критериями исключения являлись отзыв информированного добровольного согласия; неустраняемые технические проблемы, связанные с оборудованием для проведения дистанционного мониторинга СКГ или с его использованием пациентом.

Основная и контрольная группы имели равные условия в части обеспечения тест-полосками в зависимости от рекомендуемой частоты СКГ в соответствии с клиническими рекомендациями [16]. Пациентам из основной и контрольной групп СД2Т было рекомендовано проведение СКГ не менее 1 раз в день ежедневно и 1 гликемический профиль в неделю (натощак, постпрандиально, ситуационно); пациентам из групп СД2И было рекомендовано проведение СКГ не менее 4 раз в день (натощак, постпрандиально, перед сном, ситуационно).

Глюкометр Сателлит® Online, который использовали пациенты основной группы, обладает функцией синхронизации данных гликемии в одноименное мобильное приложение на смартфон пациента, откуда при добавлении наблюдателя они могут поступать в личный кабинет лечащего врача-эндокринолога на vdiabete.com. Также существует возможность вводить маркеры событий, такие как прием пищи, физическая нагрузка, прием лекарственных препаратов, инъекции инсулина.

Врач-эндокринолог и его медицинская сестра ежедневно в рабочее время посещали личный кабинет на vdiabete.com, оценивали наличие актуальных данных СКГ, критических значений, время нахождения в целевых диапазонах гликемии, данные дневника самоконтроля пациентов основной группы. Врач принимал решение о необходимости проведения телеконсультации или очного приема, коррекции медикаментозной терапии. При отсутствии актуальных данных СКГ и невозможности решения проблемы по телефону или посредством телеконсультации пациента приглашали на очный прием врача или к техническому специалисту поликлиники (при наличии). По круглосуточному номеру телефона службы заботы и сервиса компании «ЭЛТА» (8 800 250-17-50), а также в сервисные центры г. Тюмени пациент мог обратиться в случае неисправности глюкометра Сателлит® Online с целью его замены, а также для проверки точности измерений. Пациенты группы контроля посещали врача-эндокринолога 1 раз в 3 мес. согласно клиническим рекомендациям [16].

Кроме того, всем пациентам проводили клиническое и лабораторное обследование. Определение уровня HbA1c выполнялось 1 раз в 3 мес. в центральной клинико-диагностической лаборатории на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» г. Тюмени и основывалось на методе определения (метод рефрактометрии на автоматическом анализаторе NicoCard Reader, Axis-Shield, Швеция), сертифицированном в соответствии с Национальной программой стандартизации (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP).

Для оценки качества жизни пациенты обеих групп заполняли валидированные опросники SF-36 Health Status Survey [17] на старте исследования и через 6 мес., а также опросник по отношению пациентов к дистанционному мониторингу СКГ. Заполняемый пациентами неспецифический опросник по качеству жизни «SF-36 Health Status Survey» состоит из 36 пунктов, которые сформированы в восемь шкал, которые в свою очередь формируют два показателя: душевное и физическое благополучие (психологический и физический компонент здоровья). Результаты представляются в виде оценок в баллах (от 0 до 100), более высокая оценка соответствует более высокому уровню КЖ.

Статистический анализ данных проводился в программах SPSS Version 26.0 (IBM, США), StatTech v. 4.6.3 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России от 28 ноября 2022 г. (выписка из протокола №110).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в *таблице*, статистически значимых различий между параметрами основной и контрольной групп не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, в исследование вошли преимущественно женщины, медиана возраста составила 58,0 [51,0; 63,0] лет, длительность СД2 9,0 [5,0; 14,0] лет.

Большая часть исследуемых имела избыточный вес и ожирение, медиана ИМТ составила 33,1 [29,9; 38,0]. Так, нормальную массу тела имели лишь 3,5% из группы СД2Т и 9,7% из группы СД2И; избыточную массу тела имели 19,8% СД2Т и 18,1% СД2И; ожирение 1-й степени имели 40,7% СД2Т и 27,8% СД2И; ожирение 2-й степени было у 20,9% СД2Т и 29,2% СД2И; морбидное ожирение имели 15,1% СД2Т и 15,3% СД2И.

Гликемический контроль

На *рис. 1, 2* отображена динамика HbA1c в зависимости от группы наблюдения. В основной группе через 6 мес. отмечается снижение HbA1c на 0,9% среди пациентов с СД2Т ($p < 0,001$) и на 1,5% в группе СД2И ($p < 0,001$). В контрольной группе СД2Т снижение HbA1c было незначительным ($p = 0,607$), в группе СД2И наблюдалась отрицательная динамика ($p = 0,007$).

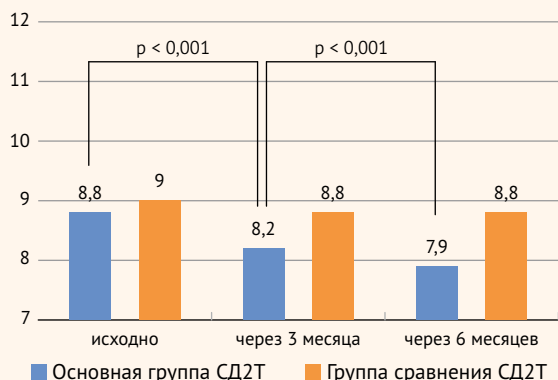
HbA1c менее 7,5% в основной группе достигли через 6 мес. 38,4% СД2Т и 45,8% СД2И, в контрольной группе лишь 10% СД2Т ($p = 0,010$), а среди пациентов с СД2И никто не достиг HbA1c менее 7,5%. Показателя менее 7,0% через 6 мес. в основной группе удалось добиться 25,6% СД2Т и 18,1% СД2И ($p = 0,074$), в группе контроля не наблюдалось HbA1c менее 7,0%.

Средняя частота СКГ в основной группе СД2Т составляла $1,4 \pm 0,6$ раза в сутки, среди СД2И – $2,6 \pm 0,8$ раза в сутки ($p < 0,050$). Частотное распределение СКГ представлено на *рис. 3*. Рекомендованную частоту СКГ не менее 4 раз в сутки соблюдали 9,7% пациентов с СД2И ($p < 0,001$), частоту СКГ не менее 1 раз в день ежедневно и 1 гликемический профиль в неделю соблюдали 45,3% пациентов группы СД2Т ($p < 0,001$).

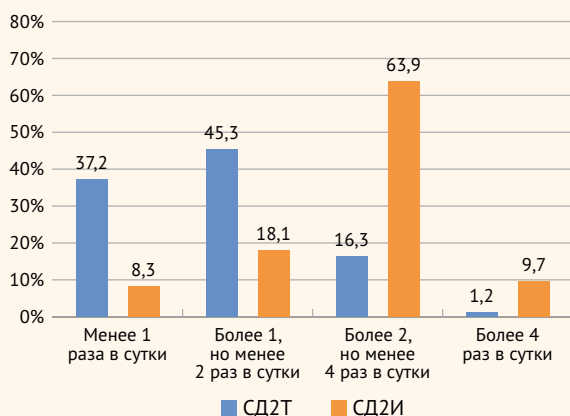
- **Таблица.** Общие характеристики групп, вошедших в исследование
- **Table.** General characteristics of the study groups

Параметры	СД2 таблетированная терапия		P	СД2 инсулинотерапия		P
	Основная группа (n = 86)	Контрольная группа (n = 20)		Основная группа (n = 72)	Контрольная группа (n = 20)	
Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	57,5 [51,0; 62,0]	58,5 [48,8; 61,5]	0,657	58,0 [52,0; 64,0]	60,5 [55,8; 63,8]	0,410
Пол:	34 (39,5%)	12 (60,0%)	0,311	21 (29,2%)	10 (50%)	0,275
• мужчины, n (%)						
• женщины, n (%)	52 (60,5%)	8 (40,0%)		51 (70,8%)	10 (50%)	
Длительность СД (лет), M (SD)	8,1 (5,2)	9,6 (6,7)	0,395	11,8 (6,5)	12,2 (3,7)	0,803
Индекс массы тела (кг/м ²), Me [Q1; Q3]	32,7 [30,1; 37,7]	31,7 [30,0; 35,0]	0,557	34,5 [29,6; 38,3]	36,0 [30,3; 41,7]	0,352
Исходный HbA1c (%), Me [Q1; Q3]	8,8 [8,3; 9,7]	9,0 [8,8; 9,8]	0,501	9,3 [8,5; 10,1]	9,1 [8,5; 9,7]	0,288

- **Рисунок 1.** Анализ динамики медианы HbA1c в основной и контрольной группах СД2 (таблетированная терапия)
- **Figure 1.** Analysis of changes in median HbA1c in the T2DM treatment and control groups (oral hypoglycaemic therapy)



- **Рисунок 3.** Средняя частота самоконтроля гликемии в зависимости от группы наблюдения
- **Figure 3.** Average frequency of self-monitoring of blood glucose according to the study group



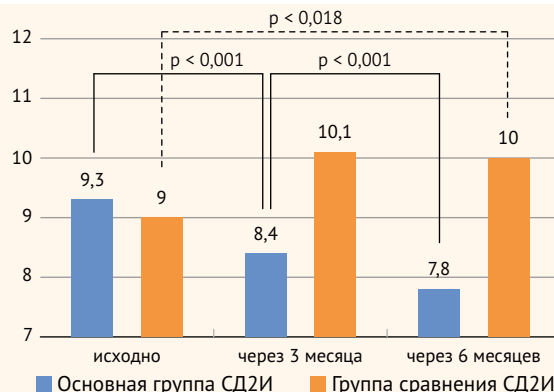
Качество жизни

У пациентов с СД2 при недостижении целевых показателей контроля гликемии отмечалось снижение оценок по всем шкалам, в особенности показателей психологического компонента здоровья, ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования, социального функционирования и общего состояния здоровья (рис. 4, 5). Через 6 мес. после начала дистанционного мониторинга СКГ в основной группе СД2Т и СД2И отмечался статистически достоверный рост этих показателей, а следовательно, улучшение качества жизни.

Отношение пациентов к дистанционному мониторингу самоконтроля гликемии

Среди пациентов с СД2 на дистанционном мониторинге СКГ был проведен опрос, результаты которого отображены на рис. 6. По данным опроса, пациенты старше 45 лет были более привержены к внесению данных с глюкометра и синхронизации их с мобильным приложением, чем пациенты в возрасте 44 и менее лет, – 64,7% против 86,3% ($p = 0,001$). Кроме того, в данной группе пациенты с большим желанием делились данными о своей глюкозе крови – 66,7% против 80,6% ($p = 0,047$).

- **Рисунок 2.** Анализ динамики медианы HbA1c в основной и контрольной группах СД2 (инсулинотерапия)
- **Figure 2.** Analysis of changes in median HbA1c in the T2DM treatment and control groups (insulin therapy)



Социально-демографические характеристики

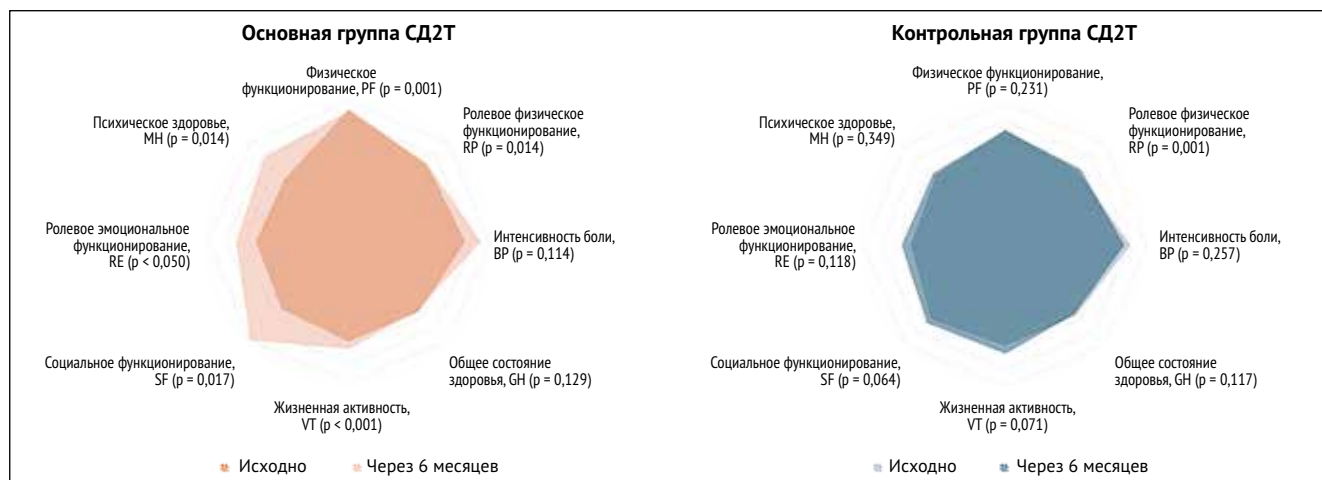
При анализе амбулаторных карт пациентов с СД2, достигших через 6 мес. HbA1c менее 7,5%, средний возраст составил $55,3 \pm 7,9$ года, 51,4% – мужчины. По данным о семейном положении, 91,4% состояли в браке, 97,1% имели детей. 71,4% пациентов имели высшее или среднее профессиональное образование, 40% пациентов работали 5–6 дней в неделю, 17,1% имели сменный график работы, 8,6% работали вахтовым методом, 31,4% были на пенсии или не работали. При анализе уровня физической активности 68,6% пациентов имели средний и высокий уровень физической активности (ходьба более 150 мин/нед, занятия спортом, физический труд).

ОБСУЖДЕНИЕ

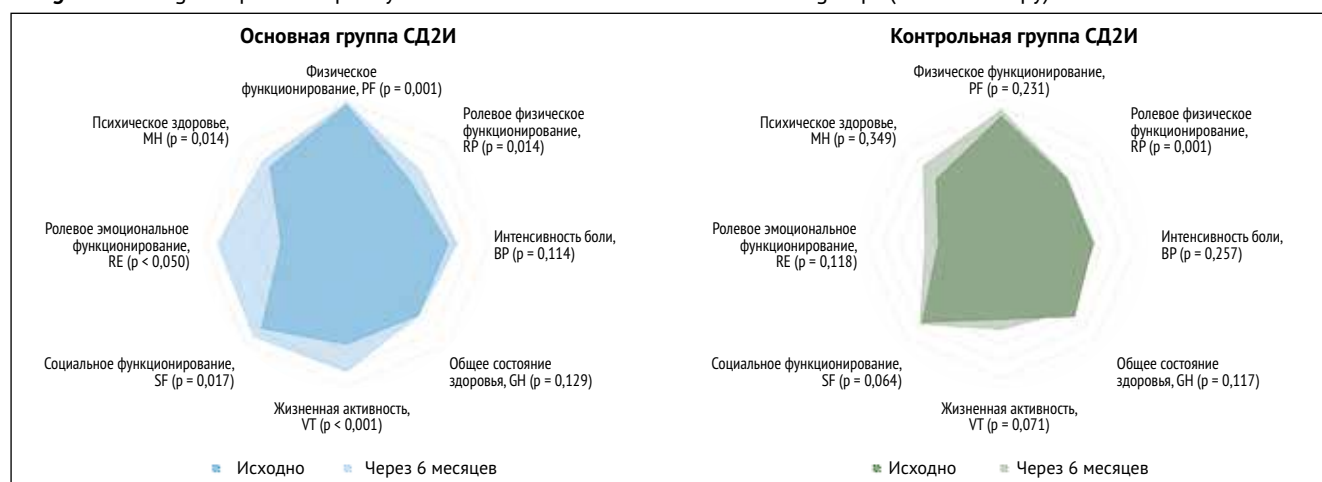
В ходе работы было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение HbA1c у пациентов на дистанционном мониторинге СКГ в отличие от контрольной группы на традиционном СКГ, вероятно, ввиду более частого контакта с врачом-эндокринологом. Наилучший результат был в группе СД2И -1,5% ($p < 0,001$), в группе СД2Т динамика через 6 мес. составила -0,9% ($p < 0,001$). Эффективность влияния мобильных приложений с обратной связью от медицинских работников для пациентов с СД на гликемический контроль показана также в мета-анализе и систематическом обзоре [18, 19]. В исследовании POWER2DM с использованием мобильного здравоохранения уровень HbA1c у участников с СД2 снизился с $7,9 \pm 1,6\%$ до $7,1 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$) [20].

По данным анализа частоты СКГ основной группы, отмечается значимое нарушение рекомендаций в группе СД2И, что, вероятнее всего, связано с необходимостью 4-кратных ежедневных измерений. Также по результатам опроса основной группы от 15 до 30%, преимущественно пациенты СД2И, периодически не желают делиться данными глюкозы крови или не измеряют ее при наличии возможной гипо- или гипергликемии. Доказано, что более частый СКГ ассоциирован с лучшим гликемическим контролем у пациентов с СД [21, 22], в этом отношении имеет смысл поиск эффективных подходов в системе

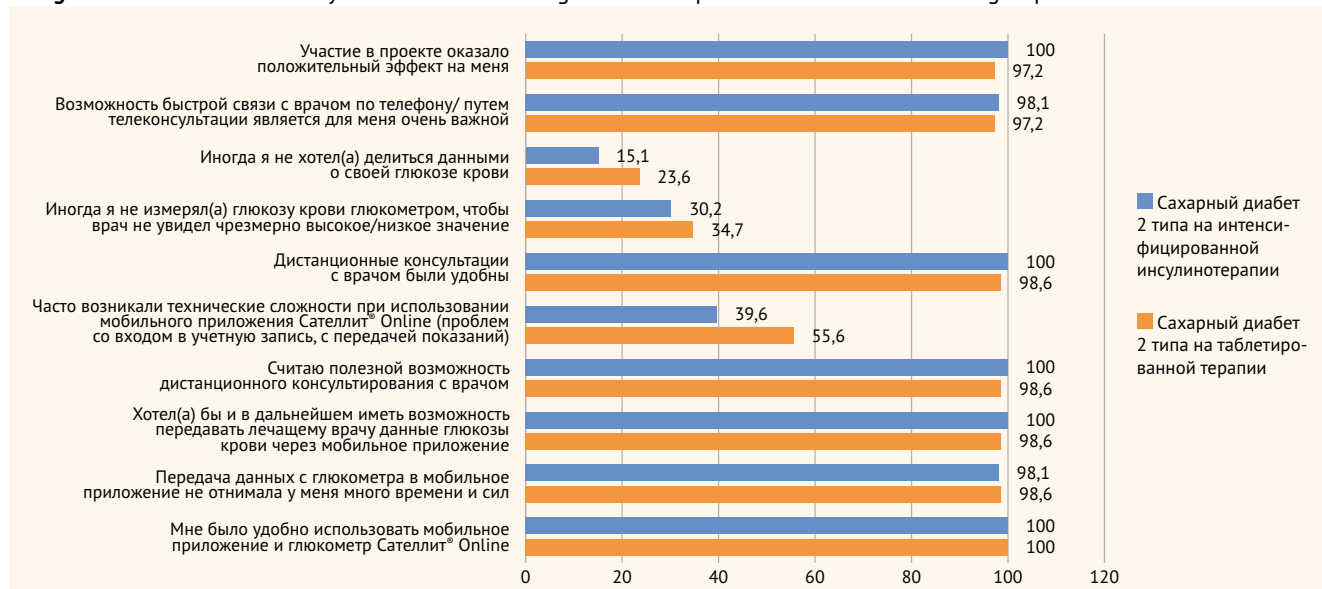
- **Рисунок 4.** Динамика качества жизни пациентов основной и контрольной групп СД2 (таблетированная терапия) исходно и через 6 мес.
- **Figure 4.** Changes in patients' quality of life in the T2DM treatment and control groups (oral hypoglycaemic therapy) at baseline and at 6 months



- **Рисунок 5.** Динамика качества жизни пациентов основной и контрольной групп СД2 (инсулинотерапия) исходно и через 6 мес.
- **Figure 5.** Changes in patients' quality of life in the T2DM treatment and control groups (insulin therapy) at baseline and at 6 months



- **Рисунок 6.** Результаты опроса по отношению к дистанционному мониторингу самоконтроля гликемии пациентов основной группы
- **Figure 6.** Results of the survey on remote monitoring of SMBG in patients from the treatment group



обучения больных СД с обязательным участием специалистов-психологов. Мобильное здравоохранение имеет широкий спектр возможностей для предоставления услуг пациентам с СД, включая обучение пациентов и напоминания о необходимости придерживаться процессов лечения, таких как соблюдение диеты, прием лекарств и физические упражнения, что повышает общий уровень мотивации [23].

Концепция самоконтроля в широком смысле слова как важная часть управления СД считается необходимой для достижения долгосрочных положительных результатов в отношении здоровья и качества жизни [24, 25]. По сравнению с традиционными подходами новая парадигма основана на партнерстве пациента и врача. Использование мобильного здравоохранения, в т. ч. дистанционный мониторинг СКГ, может не только повысить способность к самоконтролю, но и сократить количество визитов в отделение неотложной помощи и госпитализаций [26].

По данным анализа социально-демографических характеристик, целевых показателей углеводного обмена через 6 мес. на дистанционном мониторинге СКГ достигали чаще пациенты, состоящие в браке и имеющие детей, с высшим или средним профессиональным образованием, а также имеющие достаточную физическую активность. Статистически значимых различий по полу не обнаружено. Сменный график работы, работа вахтовым методом оказывали отрицательное влияние на контроль гликемии. По оценке готовности к телемедицине среди пожилых людей К. Lam, не готовы оказались пациенты старшего возраста, мужчины, не состоящие в браке, проживающие за пределами мегаполиса, имеющие более низкий уровень образования, более низкий доход; в целом 72% взрослых в возрасте 85 лет и старше не соответствовали критериям готовности [27].

По результатам опроса пациентов выявлено в большей степени положительное отношение к дистанционному мониторингу СКГ. Недостатки, связанные с затратой временного ресурса на синхронизацию данных с глюкометра в мобильное приложение, в основном отмечала группа пациентов моложе 45 лет. Предположительно, это является причиной частого нежелания делиться данными о своей глюкозе крови. В вопросе пользы дистанционных консультаций и проекта в целом в группах давался положительный ответ более чем в 90% случаев.

Возможность дистанционного мониторинга и обмен данными в мобильных приложениях для СКГ позволяет

медицинским работникам получить дополнительную информацию и является простым способом визуализации для коррекции плана лечения [28, 29]. В результате опроса, проведенного среди взрослых пациентов с СД2, удалось выяснить, что 65% респондентов использовали дистанционный мониторинг даже в том случае, если он не улучшал их здоровье или улучшал незначительно, по сравнению с теми методами мониторинга, которые они использовали ранее. При этом на принятие решения влиял характер получаемой терапии: пациенты, которые не использовали инсулин, чаще соглашались на дистанционный мониторинг [30]. Метаанализ, опубликованный в Scientific reports, показал, что наиболее эффективной стратегией для пациентов с СД2 является совмещение телеконсультации и телемониторинга, а также телеобучения [31].

ВЫВОДЫ

Рекомендованной частоты СКГ придерживались 45,3% пациентов основной группы СД2Т ($p < 0,001$) и лишь 9,7% пациентов с СД2И ($p < 0,001$). Также по результатам опроса от 15 до 30%, преимущественно пациенты с СД2И, периодически не желают делиться данными глюкозы крови или не измеряют ее при наличии возможной гипо- или гипергликемии. Однако благодаря дистанционному мониторингу врачом-эндокринологом данных СКГ в основной группе СД2И наблюдается наиболее значимое снижение HbA1c спустя 6 мес. – на 1,5% ($p < 0,001$), среди пациентов СД2Т – на 0,9% ($p < 0,001$). При этом в контрольной группе СД2Т динамика HbA1c была незначительной ($p = 0,607$), а среди СД2И и вовсе отрицательной ($p = 0,007$).

Также в ходе исследования отмечалось улучшение качества жизни основной группы за счет показателей психологического компонента здоровья ($p < 0,05$). Кроме того, большинство пациентов отмечали положительное влияние дистанционного мониторинга СКГ (97,2 и 100% соответственно).

Таким образом, дистанционный мониторинг СКГ продемонстрировал свою эффективность в отношении снижения уровня HbA1c и улучшения качества жизни пациентов с СД2 за счет психологического компонента. 

Поступила / Received 10.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2025

Принята в печать / Accepted 21.02.2025

Список литературы / References

- 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>.
- Смирнов СД, Корнилова ТВ, Суркова ЕВ, Двойнишникова ОМ, Анциферов МБ. Психологические особенности больных сахарным диабетом типа 2; проблемы терапевтического обучения. *Проблемы эндокринологии*. 2001;47(6):27–34. <https://doi.org/10.14341/probl11736>.
- Smirnov SD, Kornilova TV, Surkova YeV, Dvoynishnikova OM, Antsiferov MB. Psychological features of diabetics with type 2 disease. Problems of therapeutic training. *Problemy Endokrinologii*. 2001;47(6):27–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl11736>.
- Kilvert A, Wilmot EG, Davies M, Fox C. Virtual consultations: are we missing anything? *Pract Diab*. 2020;37(4):143–146. <https://doi.org/10.1002/pdi.2288>.
- Car J, Koh GC, Foong PS, Wang CJ. Video consultations in primary and specialist care during the covid-19 pandemic and beyond. *BMJ*. 2020;371:m3945. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3945>

5. Flumignan CDQ, Rocha APD, Pinto ACPN, Milby KMM, Batista MR, Atallah AN, Sacconato H. What do Cochrane systematic reviews say about telemedicine for healthcare? *Sao Paulo Med J*. 2019;137(2):184–192. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.0177240419>.
6. Johnson EL, Miller E. Remote Patient Monitoring in Diabetes: How to Acquire, Manage, and Use All of the Data. *Diabetes Spectr*. 2022;35(1):43–56. <https://doi.org/10.2337/ds121-0015>.
7. Лантев ДН, Филиппов ЮИ, Карпушкина АВ, Петеркова ВА. *Применение телемедицины у больных сахарным диабетом*. М.: Литтерра; 2018. 64 с.
8. Wang K, Zou W, Lai Y, Hao C, Liu N, Ling X et al. Accessibility, Cost, and Quality of an Online Regular Follow-Up Visit Service at an Internet Hospital in China: Mixed Methods Study. *J Med Internet Res*. 2024;26:e54902. <https://doi.org/10.2196/54902>.
9. Joubert M, Benhamou PY, Schaepeynck P, Hanaire H, Catargi B, Farret A et al. Remote Monitoring of Diabetes: A Cloud-Connected Digital System for Individuals With Diabetes and Their Health Care Providers. *J Diabetes Sci Technol*. 2019;13(6):1161–1168. <https://doi.org/10.1177/1932296819834054>.
10. Grady M, Cameron H, Holt E. Sustained Improvements in Readings in-Range Using an Advanced Bluetooth® Connected Blood Glucose Meter and a Mobile Diabetes App: Real-World Evidence from more than 55,000 People with Diabetes. *Diabetes Ther*. 2023;14(6):1023–1035. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01415-3>.
11. Grady M, Cameron H, Bhatiker A, Holt E, Schnell O. Real-World Evidence of Improved Glycemic Control in People with Diabetes Using a Bluetooth-Connected Blood Glucose Meter with a Mobile Diabetes Management App. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(10):770–778. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0134>.
12. Alanzi T, Rehman SU, Khan MA, Istepanian RSH. The evolution and mapping trends of mobile health (m-Health): a bibliometric analysis (1997–2023). *Mhealth*. 2024;10:23. <https://doi.org/10.21037/mhealth-23-20>.
13. Istepanian RH, Woodward B, Gorillas E, Balos PA. Design of mobile telemedicine systems using GSM and IS-54 cellular telephone standards. *J Telemed Telecare*. 1998;4(Suppl. 1):80–82. <https://doi.org/10.1258/1357633981931579>.
14. S AK, Bali S, Pakhare AP, Khadanga S. Feasibility of Self-Management of Hypertension and Diabetes Using Patient-Generated Health Data Through M-health in Central India. *Cureus*. 2024;16(2):e55060. <https://doi.org/10.1258/1357633981931579>.
15. Hou C, Carter B, Hewitt J, Francis T, Mayor S. Do Mobile Phone Applications Improve Glycemic Control (HbA1c) in the Self-management of Diabetes? A Systematic Review, Meta-analysis, and GRADE of 14 Randomized Trials. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2089–2095. <https://doi.org/10.2337/dc16-0346>.
16. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Шамхалова МШ, Сухарева ОЮ, Галстян ГР и др. *Сахарный диабет 2 типа у взрослых: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/dis-ease/сахарный-диабет-2-типа-у-взрослых-кр-рф-2022/17220>.
17. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide*. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Mass; 1993. Available at: https://www.researchgate.net/publication/247503121_SF36_Health_Survey_Manual_and_Interpretation_Guide.
18. Hou C, Xu Q, Diao S, Hewitt J, Li J, Carter B. Mobile phone applications and self-management of diabetes: A systematic review with meta-analysis, meta-regression of 21 randomized trials and GRADE. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8):2009–2013. <https://doi.org/10.1111/dom.13307>.
19. Tang Z, Zhao L, Li J, Yang Y, Liu F, Li H et al. Prognostic effectiveness of interactive vs. non-interactive mobile app interventions in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2024;82(1):221. <https://doi.org/10.1186/s13690-024-01450-x>.
20. Ruissen MM, Torres-Peña JD, Uitbeijerse BS, Arenas de Larriva AP, Huisman SD, Namli T et al. POWER2DM Consortium. Clinical impact of an integrated e-health system for diabetes self-management support and shared decision making (POWER2DM): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2023;66(12):2213–2225. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06006-2>.
21. Sun X, Zhou X, Li S, Ji L. Association between frequency of self-monitoring of blood glucose and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;209:111027. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.111027>.
22. Zou Y, Zhao S, Li G, Zhang C. The Efficacy and Frequency of Self-monitoring of Blood Glucose in Non-insulin-Treated T2D Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2023;38(3):755–764. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07864-z>.
23. Sabahi A, Jalali S, Ameri F, Garavand A, Negahban A. The effect of using mobile health on self-management of type 2 diabetic patients: A systematic review in Iran. *J Educ Health Promot*. 2023;12:358. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_910_22.
24. Kerr D, Ahn D, Waki K, Wang J, Breznien B, Klonoff DC. Digital Interventions for Self-Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2024;26:e55757. <https://doi.org/10.2196/55757>.
25. Allegante JP, Wells MT, Peterson JC. Interventions to Support Behavioral Self-Management of Chronic Diseases. *Annu Rev Public Health*. 2019;40:127–146. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040218-044008>.
26. Sneha S, Thalla S, Rischie I, Shahriar H. Health Internet Technology for Chronic Conditions: Review of Diabetes Management Apps. *JMIR Diabetes*. 2021;6(3):e17431. <https://doi.org/10.2196/17431>.
27. Lam K, Lu AD, Shi Y, Covinsky KE. Assessing Telemedicine Unreadiness Among Older Adults in the United States During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1389–1391. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2671>.
28. Stevens S, Gallagher S, Andrews T, Ashall-Payne L, Humphreys L, Leigh S. The effectiveness of digital health technologies for patients with diabetes mellitus: A systematic review. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2022;3:936752. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2022.936752>.
29. Doyle-Delgado K, Chamberlain JJ. Use of Diabetes-Related Applications and Digital Health Tools by People With Diabetes and Their Health Care Providers. *Clin Diabetes*. 2020;38(5):449–461. <https://doi.org/10.2337/cd20-0046>.
30. Oikonomidi T, Ravaut P, Cosson E, Montori V, Tran VT. Evaluation of Patient Willingness to Adopt Remote Digital Monitoring for Diabetes Management. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2033115. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33115>.
31. Lee SWH, Chan CKY, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: A systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):12680. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12987-z>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.А. Суплотова, О.О. Алиева

Концепция и дизайн исследования – Л.А. Суплотова, О.О. Алиева

Написание текста – Л.А. Суплотова, О.О. Алиева, А.А. Голубева, А.И. Ляпунова

Сбор и обработка материала – О.О. Алиева, А.А. Голубева

Обзор литературы – О.О. Алиева, А.А. Голубева, А.И. Ляпунова

Анализ материала – Л.А. Суплотова, О.О. Алиева, А.А. Голубева

Статистическая обработка – О.О. Алиева, А.А. Голубева

Редактирование – Л.А. Суплотова

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.А. Суплотова, О.О. Алиева, А.А. Голубева, А.И. Ляпунова

Contribution of authors:

Concept of the article – Lyudmila A. Suplotova, Oksana O. Alieva

Study concept and design – Lyudmila A. Suplotova, Oksana O. Alieva

Text development – Lyudmila A. Suplotova, Oksana O. Alieva, Alena A. Golubeva, Anastasia I. Lyapunova

Collection and processing of material – Oksana O. Alieva, Alena A. Golubeva

Literature review – Oksana O. Alieva, Alena A. Golubeva, Anastasia I. Lyapunova

Material analysis – Lyudmila A. Suplotova, Oksana O. Alieva, Alena A. Golubeva

Statistical processing – Oksana O. Alieva, Alena A. Golubeva

Editing – Lyudmila A. Suplotova

Approval of the final version of the article – Lyudmila A. Suplotova, Oksana O. Alieva, Alena A. Golubeva, Anastasia I. Lyapunova

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская д. 54; suplotova@mail.ru

Алиева Оксана Олимжоновна, аспирант кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская д. 54; dr.alieva@inbox.ru

Голубева Алена Алексеевна, студент Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская д. 54; alena.golubeva00@yandex.ru

Ляпунова Анастасия Игоревна, ординатор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская д. 54; dr_lyapunova@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Course of the Endocrinology, Department of Therapy with Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotova@mail.ru

Oksana O. Alieva, Postgraduate Student, Department of Therapy with Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr.alieva@inbox.ru

Alena A. Golubeva, Student of the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; alena.golubeva00@yandex.ru

Anastasia I. Lyapunova, Resident, Department of Therapy with Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; dr_lyapunova@mail.ru

Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа изучения эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом (СИЛА)

А.В. Зилов^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.com

Л.З. Болиева², <https://orcid.org/0000-0002-1820-7726>, bolievalz@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия; 362019, Россия, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

Резюме

Введение. Лечение сахарного диабета 2-го типа и его осложнений является большим экономическим бременем для системы здравоохранения. Своевременное и качественное диспансерное наблюдение пациентов с предиабетом врачами первичного звена позволяет предотвратить развитие сахарного диабета и прогрессирование осложнений.

Цель. Оценить опыт применения препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом.

Материалы и методы. Оценивалась 3-месячная монотерапия препаратом Субетта у 1101 пациента с верифицированным предиабетом, ранее не получавших сахароснижающее лечение. Период наблюдения за пациентами составил 12 нед., в течение которых они получали препарат Субетта по 2 таблетки 2 раза в день. Основными критериями эффективности явились: динамика глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы плазмы через 2 ч после глюкозотолерантного теста (ПГТТ) по сравнению с исходными значениями через 3 мес. терапии препаратом Субетта.

Результаты. За 12 нед. терапии препаратом Субетта показано значимое снижение всех исследуемых параметров углеводного обмена. Среднее снижение HbA1c среди всех пациентов с предиабетом составило 0,3% ($p < 0,001$). За наблюдаемый период 2-часовая глюкоза после проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в среднем снизилась на 0,87 ммоль/л ($p < 0,001$). Среднее снижение глюкозы натощак составило 0,62 ммоль/л ($p < 0,001$). Проводимая терапия обладает высоким профилем безопасности, т. к. за время исследования было зарегистрировано всего 8 нежелательных явлений у 5 пациентов (0,5% случаев).

Выводы. Проведенное исследование демонстрирует высокий профиль эффективности и безопасности препарата Субетта в монотерапии пациентов с предиабетом. За 3 мес. лечения примерно у 70% было достигнуто состояние нормогликемии по уровню глюкозы после проведения 2-часового ПГТТ.

Ключевые слова: предиабет, инсулинорезистентность, профилактика сахарного диабета, осложнения, нарушения углеводного обмена

Для цитирования: Зилов АВ, Болиева ЛЗ. Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа изучения эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики у пациентов с предиабетом (СИЛА). *Медицинский совет.* 2025;19(6):40–47. <https://doi.org/10.21518/ms2025-128>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

All-Russian observational non-interventional program on the study of the efficacy of Subetta in real-world clinical practice in patients with prediabetes (SILA)

Alexey V. Zilov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3494-8011>, avzilov@hotmail.com

Laura Z. Bolieva², <https://orcid.org/0000-0002-1820-7726>, bolievalz@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² North Ossetian State Medical Academy; 40, Pushkinskaya St., Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz, 362019, Russia

Abstract

Introduction. Treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications impose a substantial economic burden on the healthcare system. Timely and high-quality follow-up monitoring of patients with prediabetes by primary care physicians helps prevent the development of diabetes mellitus and the progression of complications.

Aim. To evaluate the experience of the use of Subetta in real-world clinical practice in patients with prediabetes.

Materials and methods. A 3-month Subetta monotherapy was assessed in 1,101 patients with verified prediabetes who had not previously received antidiabetic treatment. The follow-up monitoring period was 12 weeks, during which the patients received Subetta at a dose of 2 tablets twice a day. The primary efficacy endpoints included changes in fasting plasma glucose levels, glycated hemoglobin (HbA1c) levels and OGTT two-hour blood glucose levels as compared with baseline values 3 months after Subetta therapy.

Results. The 12-week Subetta therapy showed a significant decrease in all studied carbohydrate metabolism parameters. The average decrease in HbA1c levels among all patients with prediabetes was 0.3% ($p < 0.001$). Over the follow-up period, OGTT two-hour blood glucose levels decreased by an average of 0.87 mmol/l ($p < 0.001$). The average fasting glucose level decrease was 0.62 mmol/l ($p < 0.001$). This therapy had a high safety profile, as only 8 adverse events were recorded in 5 patients (0.5% of cases) during the study.

Conclusions. The study demonstrated high efficacy and a favourable safety profile of Subetta in monotherapy of patients with prediabetes. After 3 months of treatment, normoglycemia state based on the OGTT two-hour blood glucose levels was achieved in approximately 70% of patients.

Keywords: prediabetes, insulin resistance, diabetes prevention, complications, carbohydrate metabolism disorders

For citation: Zilov AV, Bolieva LZ. All-Russian observational non-interventional program on the study of the efficacy of Subetta in real-world clinical practice in patients with prediabetes (SILA). *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):40–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-128>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является одним из самых дорогостоящих хронических заболеваний [1]. На диабетические осложнения приходится более половины прямых медицинских расходов на протяжении всей жизни пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, и большая часть этих расходов связана с макрососудистыми заболеваниями [2].

Своевременный контроль гликемии способствует снижению риска развития осложнений, в особенности у лиц трудоспособного возраста. Так, расходы на одного пациента с контролируемым СД2 (HbA1c 6,5%) в три раза меньше, чем в случае неконтролируемого СД2 с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (HbA1c 9,5% и выше) [3].

Известно, что стадия предиабета занимает около 5–10 лет перед манифестацией СД2 [4]. Для 5–10% людей с предиабетом уже в течение года происходит трансформация заболевания [5].

Концепция кардиоренометаболического континуума подчеркивает патогенетическую и клиническую взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и метаболического здоровья [6]. Инсулинорезистентность является ключевым фактором, запускающим каскад патологических процессов уже на доклиническом уровне, до появления объективных симптомов [7]. Согласно данным литературы, риск развития микро и макрососудистых осложнений возникает на этапе предиабета [8]. Следует отметить, что артериальная гипертензия может диагностироваться более чем у половины пациентов с предиабетом. Сочетание данных заболеваний повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2,3 раза [9].

Метаанализ данных показал, что предиабет связан с более высоким риском смертности от всех причин (от 8–25% случаев), сердечно-сосудистых осложнений (20–30%), включая ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий, а также хронических заболеваний почек (10–25%), онкологии (10–25%)

и деменции (18–47%) [10]. Таким образом, предотвращение диабета, макро- и микрососудистых осложнений, в особенности нефропатии, ретинопатии, сердечно-сосудистых заболеваний, значительно сократит расходы на здравоохранение в долгосрочной перспективе [11].

Исследование Diabetes Prevention Program показало, что изменение образа жизни является стратегически и экономически выгодным [12]. Вместе с тем метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований показал, что фармакологическая коррекция предиабета может существенно улучшить гликемический контроль у лиц с предиабетом и снизить риск прогрессирования диабета по сравнению с мероприятиями по изменению образа жизни в одиночку [13].

К сожалению, своевременное выявление предиабета является чрезвычайно сложной проблемой [14]. Около 50% больных с СД2 к моменту установления диагноза уже имеют те или иные осложнения этого заболевания [15]. Эпидемиологическое исследование распространенности СД2 среди взрослого населения России NATION выявило распространенность предиабета у 19,3% взрослого населения [16].

С целью профилактики сахарного диабета с 2022 г. в России реализуется комплекс мер¹. Основной акцент сделан на обучение врачей первичного звена диагностики и лечению ранних нарушений углеводного обмена.

Препарат Субетта, наряду с метформином, является разрешенным к применению лекарственным средством для лечения предиабета² [17]. У лиц с ожирением и ранними нарушениями углеводного обмена препарат Субетта позволяет продлить состояние нормогликемии. Ранее было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 г. №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Режим доступа: Приказ Минздрава России от 15.03.2022 №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.04.2022 №68288).

² Общая характеристика лекарственного препарата Субетта. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CardView.aspx?documentId=675a989930dcf8c882a545ec&codeId=P.MM.01>.

исследование эффективности и безопасности препарата Субетта в лечении пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, в котором было показано, что препарат способствует снижению «предиабетического» уровня HbA1c у 25% пациентов, а также возвращению к состоянию нормогликемии у 65% пациентов за 12 нед. терапии [18].

С целью получения дополнительной информации об эффективности препарата Субетта у пациентов с предиабетом в условиях реальной клинической практики была проведена наблюдательная программа «СИЛА».

Цель настоящего исследования – получить дополнительные данные по эффективности и безопасности применения препарата Субетта в монотерапии предиабета у пациентов, ранее не получавших лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Наблюдательная неинтервенционная программа изучения эффективности и безопасности применения препарата Субетта.

Предметом изучения явились данные амбулаторных карт пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом «предиабет», зафиксированным в медицинской карте. Врач принимал решение назначить препарат Субетта по 2 таблетки два раза в день в соответствии с инструкцией по медицинскому применению и оценивал терапию в течение 3 мес.

Наблюдательная программа «СИЛА» проводилась в период с октября 2023 г. по октябрь 2024 г. в 30 городах Российской Федерации.

Наблюдательная программа «СИЛА» получила одобрение независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований.

Дизайн исследования не подразумевал дополнительных методов лабораторного или инструментального обследования для включения данных пациента в программу.

Критерии эффективности

В качестве первичных конечных точек исследования оценивалась динамика показателей углеводного обмена: HbA1c, глюкоза плазмы натощак, глюкоза плазмы через 2 ч после ПГТТ через 3 мес. терапии препаратом Субетта.

Дополнительно оценивалась:

- динамика окружности талии;
- динамика индекса массы тела;
- динамика веса;
- динамика артериального давления;
- динамика альбумина и креатинина;
- динамика параметров липидного обмена;
- оценка впечатления пациентов от проводимого лечения;
- удовлетворенность пациентов лечением.

Безопасность проводимой терапии оценивали по наличию и характеру нежелательных явлений (НЯ) в период терапии, их интенсивности, связи с приемом препарата Субетта.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с использованием методов описательной статистики. Непрерывные переменные представлены в виде оценок среднего значения,

стандартного отклонения, медианы, 1-го и 3-го квартилей, минимального и максимального значений. Категориальные переменные представлены в виде числа и доли пациентов в соответствующих категориях. Динамика в группах анализировалась с помощью критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов. Группа пациентов с предиабетом, успешно завершивших участие в исследовании, составила 1 101 человек. Среди них преобладали женщины (68,94%). Средний возраст женщин находился в диапазоне $56 \pm 11,83$ лет, мужчин – $52,99 \pm 11,24$ лет. По данным амбулаторных карт, у 304 пациентов (27,6%) было хотя бы одно сопутствующее заболевание. У 20,1% пациентов ранее была диагностирована артериальная гипертензия, у 2,9% – ожирение, у 1,9% – дислипидемия.

На этапе включения в исследование у пациентов были следующие значения параметров углеводного обмена: средние значения HbA1c соответствовали $6,29\% \pm 0,48\%$, глюкоза плазмы натощак – $6,43 \pm 0,59$ ммоль/л, глюкоза плазмы через 2 ч после проведения ПГТТ – $8,40 \pm 1,36$ ммоль/л. Исходные средние значения окружности талии составили $97,27 \pm 13,22$ см, веса – $88,03 \pm 15,10$ кг, ИМТ – $31,31 \pm 4,96$ кг/м².

● **Таблица 1.** Исходная характеристика пациентов с предиабетом, включенных в исследование «СИЛА»

● **Table 1.** Baseline characteristics of patients with prediabetes included in the study SILA

Критерий (единица измерения)	Абсолютные цифры/ средние значения n = 1 101
Мужчины (количество)	342 (31,06%)
Женщины (количество)	759 (68,94%)
Средний возраст женщин (лет)	$56 \pm 11,83$
Средний возраст мужчин (лет)	$52,99 \pm 11,24$
Исходный уровень HbA1c (%)	$6,29 \pm 0,48$
Исходный уровень глюкозы плазмы натощак	$6,43 \pm 0,59$
Исходный уровень 2-часовой глюкозы после проведения ПГТТ	$8,40 \pm 1,36$
ОТ (см)	$97,27 \pm 13,22$
ИМТ (кг/м ²)	$31,31 \pm 4,96$
Вес (кг)	$88,03 \pm 15,10$
САД (мм рт. ст.)	$129,13 \pm 11,61$
ДАД (мм рт. ст.)	$81,09 \pm 7,45$
Холестерин (ммоль/л)	$5,76 \pm 1,11$
Триглицериды (ммоль/л)	$1,97 \pm 1,06$
Альбумин (ммоль/л)	$9,38 \pm 12,30$
Креатинин (мкмоль/л)	$77,59 \pm 14,00$
SF-36, физическое здоровье (балл)	$46,32 \pm 8,90$
SF-36, психическое здоровье (балл)	$44,43 \pm 8,95$

Клиническая характеристика пациентов при включении в исследование представлена в *табл. 1*.

Сопутствующие заболевания и терапия. Примерно 26,6% пациентов принимали хотя бы один препарат для лечения сопутствующих заболеваний. Большинство пациентов (21,5%) получали антигипертензивные препараты, представленные блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, диуретиками, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Препараты для лечения дислипидемии получали 2,6% пациентов.

Влияние препарата Субетта на показатели углеводного обмена

За 3 мес. терапии препаратом Субетта среднее снижение HbA1c среди всех пациентов с предиабетом составило 0,3% ($p < 0,001$). Глюкоза плазмы натощак снизилась с 6,43 до 5,81 ммоль/л ($p < 0,001$). Глюкоза плазмы через 2 ч после ПГТТ снизилась с 8,40 до 7,52 ммоль/л ($p < 0,001$) (*рис. 1*). Доля пациентов с уровнем глюкозы через 2 ч после проведения ПГТТ менее 7,8 ммоль/л составила 68,86% (*рис. 2*).

Влияние препарата Субетта на показатели липидного обмена

Влияние препарата на показатели липидного спектра через 12 нед. монотерапии предиабета показало следующую динамику: холестерин значительно снизился с $5,76 \pm 1,11$ до $5,25 \pm 0,92$ ммоль/л ($p < 0,001$), триглицериды снизились с $1,97 \pm 1,06$ до $1,75 \pm 1,37$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Влияние препарата Субетта на функцию почек

Уровень микроальбуминурии оценивался для 287 пациентов. После 12 нед. лечения препаратом Субетта альбумин в среднем снизился на $2,02 \pm 7,13$ ($p < 0,001$) ммоль/л. Лечение препаратом Субетта привело к статистически значимому снижению креатинина на $2,97 \pm 9,07$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Влияние препарата Субетта на вес (антропометрические показатели)

Исходно средние значения ИМТ пациентов соответствовали ожирению I степени (*табл. 2*). Следует отметить, что 57,31% имели ИМТ > 30 и 35,24% – избыточную массу тела. Через 3 мес. терапии препаратом Субетта показано улучшение антропометрических параметров у пациентов. Значимо уменьшилась масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) ($p < 0,001$; *табл. 2*).

На фоне 3-месячного применения препарата Субетта показано значимое снижение веса, окружности талии и ИМТ для пациентов с любой степенью ожирения (*табл. 3*).

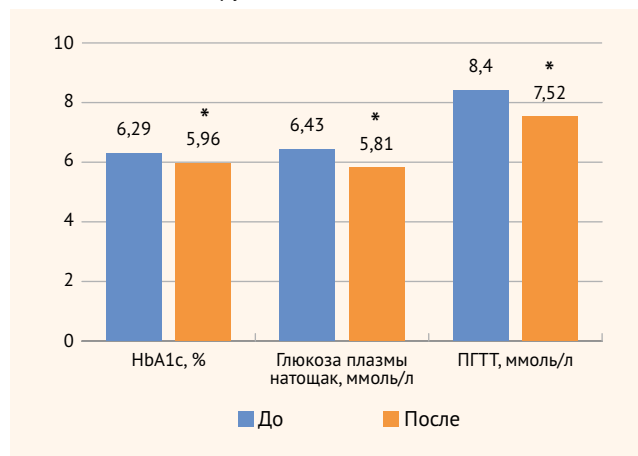
Влияние препарата Субетта на артериальное давление

Исходно у 30,25% пациентов показатели артериального давления соответствовали критериям артериальной гипертензии (САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.). У 30,34% пациентов артериальное

давление соответствовало высокому нормальному (САД ≥ 130 –139 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 –89 мм рт. ст.) и у 39,42% пациентов уровень артериального давления был в норме. Спустя 3 мес. терапии препаратом Субетта нормальное артериальное давление отмечалось у 57,71% пациентов, высокое нормальное – у 29,42%. Следует отметить, что доля пациентов со значениями САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. составила 12,87% к концу

● **Рисунок 1.** Динамика показателей углеводного обмена через 3 мес. терапии

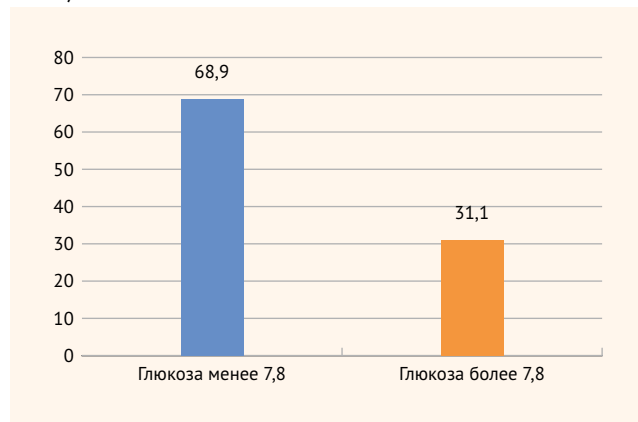
● **Figure 1.** Changes in carbohydrate metabolism values at 3 months of therapy



* $p < 0,001$

● **Рисунок 2.** Доля пациентов с уровнем глюкозы менее 7,8 ммоль/л через 2 ч после проведения глюкозотолерантного теста

● **Figure 2.** Proportion of patients with glucose levels < 7.8 mmol/l 2 hours after OGTT



● **Таблица 2.** Показатели веса, ИМТ и ОТ исходно и через 12 нед. терапии

● **Table 2.** Weight, BMI, and waist width (WW) values at baseline and at 12 weeks of therapy

Показатель	Исходно	Через 3 мес.	Достоверность
Вес	88,03 ± 15,10	85,56 ± 14,56	$p < 0,0001$
ИМТ	31,31 ± 4,96	30,43 ± 4,84	$p < 0,0001$
ОТ	97,27 ± 13,22	94,57 ± 12,76	$p < 0,0001$

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии

- **Таблица 3.** Влияние препарата Субетта на вес, ИМТ и ОТ в зависимости от исходных значений ИМТ у пациентов
- **Table 3.** Effect of Subetta on weight, BMI, and WW depending on baseline BMI values in patients

Показатель	Пациенты с ИМТ ≥ 30–34,9	Пациенты с ИМТ ≥ 35–39,9	Пациенты с ИМТ ≥ 40	Пациенты с ИМТ ≥ 30–34,9	Пациенты с ИМТ ≥ 35–39,9	Пациенты с ИМТ ≥ 40	Достоверность
	Исходно			Через 3 мес.			
Вес	90,30 ± 9,95	100,62 ± 11,22	117,96 ± 17,50	87,81 ± 10,51	96,61 ± 10,91	113,87 ± 17,45	p < 0,0001
ИМТ	32,29 ± 1,45	36,90 ± 1,44	43,78 ± 4,01	31,35 ± 2,14	35,40 ± 2,21	42,40 ± 4,36	p < 0,0001
ОТ	99,72 ± 11,03	105,46 ± 11,32	118,33 ± 14,39	96,58 ± 10,73	102,13 ± 10,99	114,48 ± 14,84	p < 0,0001

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии

исследования. Таким образом, доля пациентов, продемонстрировавших улучшение показателей артериального давления к 12-й нед., составила 37,18%. Важно отметить, что у 6,81% гипертоников показатели артериального давления стали соответствовать нормальному давлению, а у 13,53% – высокому нормальному. Артериальное давление нормализовалось у 16,84% пациентов с исходно высоким нормальным давлением.

За наблюдаемый период систолическое артериальное давление в среднем снизилось на $4,13 \pm 8,44$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями у пациентов с предиабетом. Диастолическое артериальное давление также статистически значимо снизилось на $2,92 \pm 6,84$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Дополнительный анализ показал, что уровень снижения артериального давления коррелирует с изменением показателей углеводного обмена – глюкозы плазмы натощак и глюкозы через 2 ч после углеводной нагрузки ($p < 0,001$; рис. 3).

Влияние препарата Субетта на качество жизни пациентов

В соответствии с задачами наблюдательного исследования через 3 мес. терапии оценивали качество жизни пациентов по шкале SF-36, являющейся интегрированной оценкой физического и психического аспекта жизнедеятельности. Лечение препаратом Субетта способствовало увеличению баллов в обеих категориях, что свидетельствует об улучшении физического и ментального здоровья (рис. 4).

На завершающем визите оценивали удовлетворенность пациентов и врачей от проводимого лечения по шкале Ликерта. При максимально возможном балле «5», соответствующем значению «полностью удовлетворены», средняя оценка среди врачей составила $4,49 \pm 0,65$. По мнению большинства пациентов, показатель «удовлетворенность лечением» составил $4,46 \pm 0,66$, что соответствует «весьма удовлетворены».

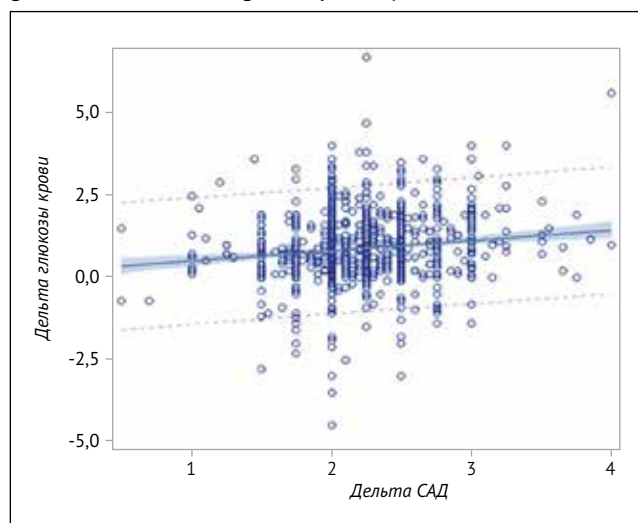
Оценка безопасности

За время исследования всего было зарегистрировано 8 НЯ у 5 пациентов (0,5% случаев). НЯ, связанные с желудочно-кишечным дискомфортом, были зафиксированы дважды: абдоминальный дискомфорт и сухость во рту.

Со стороны нервной системы было выявлено два НЯ: один случай головной боли и один случай психомоторного возбуждения.

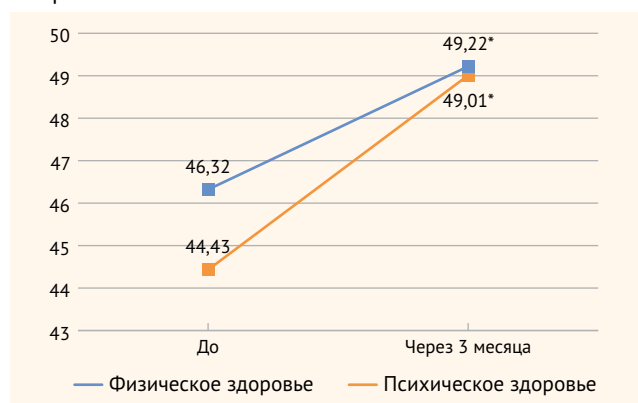
- **Рисунок 3.** Зависимость изменения уровня глюкозы через 2 ч после проведения глюкозотолерантного теста от изменения уровня систолического давления

- **Figure 3.** Dependence of changes in OGTT two-hour blood glucose levels on changes in systolic pressure



- **Рисунок 4.** Динамика показателей физического и психического здоровья по сравнению с исходными значениями по данным шкалы SF-36

- **Figure 4.** Changes in scores of physical and mental health as compared to SF-36 baseline scores



Было зарегистрировано два НЯ, связанных с дыхательной системой (два эпизода першения в горле). Также было зарегистрировано одно психическое расстройство – чувство страха.

За период исследования не отмечалось случаев отмены препарата Субетта. Серьезных НЯ выявлено не было.

НЯ были преимущественно легкой (25,00%) и средней степени тяжести (50,00%). Для 62,5% НЯ связь с приемом препарата не установлена. Определенная связь НЯ с приемом препарата Субетта была выявлена в 12,5% случаев. Причинно-следственную связь НЯ с приемом препарата охарактеризовали как вероятную для 12,5% случаев.

Связь НЯ не удалось классифицировать в 12,5% случаях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдательная программа «СИЛА», проведенная в условиях реальной клинической практики, продемонстрировала эффективность монотерапии препарата Субетта в лечении пациентов с предиабетом. На фоне 3-месячной терапии около 70% пациентов (68,86%) достигли нормогликемии по данным ПГТТ. Данные результаты соотносятся с полученными ранее в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором 65,2% пациентов достигли постпрандиальных значений глюкозы < 7,8 ммоль/л [18].

Важно отметить, что в рамках настоящего исследования впервые было выявлено значимое снижение глюкозы плазмы натощак у пациентов с предиабетом на фоне 3-месячной терапии препаратом Субетта (среднее снижение по сравнению с исходными значениями составило 0,62 ммоль/л). Таким образом, в условиях реальной клинической практики показана эффективность препарата как в отношении нарушенной толерантности к глюкозе, так и к гипергликемии натощак. Известно, что не только глюкоза натощак, но и постпрандиальная гликемия оказывает неблагоприятное влияние на развитие сосудистых осложнений при сахарном диабете [19].

Наряду с основным сахароснижающим действием, препарат Субетта также оказывал положительное влияние на артериальное давление (снижение САД на 4 мм рт. ст.). Практически каждый третий пациент (37,18%) в исследовании продемонстрировал улучшение показателей артериального давления. По данным исследований, даже незначительное снижение артериального давления может существенно повлиять на снижение риска сердечно-сосудистых событий. Например, снижение САД на 5 мм рт. ст. может уменьшить риск инсульта и инфаркта на 10–15% [20]. Также были получены данные, показывающее позитивное влияние снижения АД на уровень гликемии.

Наблюдательная программа «СИЛА» продемонстрировала наличие высокого нормального артериального давления у 30,34% пациентов. Известно, что высокое нормальное артериальное давление трансформируется в гипертензию в течение 5 лет [21]. Учитывая общие звенья патогенеза – инсулинорезистентность и дисфункцию эндотелия, сочетание гипертонической болезни и предиабета повышает вероятность развития сахарного диабета и его осложнений [22].

Увеличивая синтез NO-синтазы, препарат Субетта оказывает благотворное влияние на функцию эндотелия, улучшая микроциркуляцию. В экспериментальном исследовании была выявлена сопоставимая эффективность

активного компонента препарата Субетта с периндоприлом по влиянию на сосудистый спазм [23].

Частота случаев артериальной гипертензии в исследовании (30,25%) была немного выше, чем по данным амбулаторных карт при включении пациентов в исследование (20,1%). Вероятно, это связано с «синдромом белого халата» и, возможно, недостаточной выявляемостью артериальной гипертензии на первичном этапе медицинской помощи.

Факторы риска развития СД2 (ожирение, избыточная масса тела, дислипидемия, артериальная гипертензия, гипергликемия) нуждаются в своевременном и качественном выявлении в условиях амбулаторного звена [24]. Исследование «СИЛА» подтверждает трудности в верификации данных диагнозов, о чем свидетельствуют данные карт (только 2,9% пациентов с установленным диагнозом «ожирение»). В то же время, по данным антропометрических измерений, ожирение было установлено более чем у половины пациентов (57,31%). Известно, что снижение веса является обязательной мерой профилактики развития СД2 [25]. За 12 нед. лечения препаратом Субетта большинству пациентов удалось достичь значимого снижения веса.

С утверждением Приказа №168н от 15.03.2022 г. Минздрава России «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» терапевт определен ключевым врачом в вопросе своевременного и качественного диспансерного наблюдения пациентов с предиабетом³. Высокочастотны, что принятые меры существенно повысят профилактику сахарного диабета и его осложнений. Ранее было установлено, что у каждого 5-го пациента, включенного в качестве кандидата для исследования эффективности препарата Субетта в лечение предиабета, на этапе скрининга случайным образом был диагностирован СД2 [26]. Таким образом, повышение осведомленности о предиабете и факторах риска как среди пациентов, так и всего медицинского сообщества позволит существенно минимизировать случаи сахарного диабета. Кроме того, своевременная диагностика предиабета экономически выгодна, позволяя снизить расходы системы здравоохранения на лечение осложнений [27]. По данным исследований, проведенных в последние 10 лет, общие расходы на лечение сахарного диабета в России составляют от 200 до 500 млрд руб. в год [28]. Эти расходы включают как прямые затраты (лекарства, госпитализация, амбулаторное лечение), так и косвенные (потеря трудоспособности, инвалидность). Например, предотвращение одного случая СД2 позволяет сэкономить на лечении заболевания и осложнениях [28]. Смертность среди больных с СД2 в России в 2022 г. составляла 86,1 случая на 100 тыс. населения [29].

ВЫВОДЫ

Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа изучения эффективности препарата Субетта в условиях реальной клинической практики

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 г. №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». Режим доступа: Приказ Минздрава России от 15.03.2022 №168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.04.2022 №68288).

у пациентов с предиабетом или СД2 (СИЛА) продемонстрировала высокий профиль эффективности и безопасности препарата Субетта в лечении пациентов с предиабетом. Исследование показало основной портрет пациента с предиабетом в России: это женщина старше 40 лет с ожирением I степени, с повышенным артериальным давлением. С высокой долей вероятности своевременная медикаментозная коррекция предиабета

препаратом Субетта позволит отсрочить манифест СД2 и увеличить продолжительность жизни при средней продолжительности жизни 73 года в России. Инвестиции в профилактику сахарного диабета также позволят снизить будущие расходы на лечение осложнений.



Поступила / Received 03.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2025
Принята в печать / Accepted 25.03.2025

Список литературы / References

- Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*. 2024;47(1):26–43. <https://doi.org/10.2337/dci23-0085>.
- Mori T, Nagata T, Nagata M, Fujimoto K, Fujino Y, Mori K. Diabetes severity measured by treatment control status and number of anti-diabetic drugs affects presenteeism among workers with type 2 diabetes. *BMC Public Health*. 2021;21:1865. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11913-3>.
- Дедов ИИ, Концевая АВ, Шестакова МВ, Белоусов ЮБ, Баланова ЮА, Худяков МБ, Карпов ОИ. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):518–527. <https://doi.org/10.14341/DM8153>.
- Dedov II, Koncevaia AV, Shestakova MV, Belousov YuB, Balanova JA, Khudyakov MB, Karpov OI. Economic evaluation of type 2 diabetes mellitus burden and its main cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(6):518–527. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8153>.
- Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina*. 2019;55(9):546. <https://doi.org/10.3390/medicina55090546>.
- Lawrence J, Robinson A. Screening for diabetes in general practice. *Prev Cardiol*. 2003;6(2):78–84. <https://doi.org/10.1111/j.1520-037x.2003.01662.x>.
- 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>.
- Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2508–2514. <https://doi.org/10.2337/dc11-0632>.
- Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m2297. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2297>.
- Yue L, Tian Y, Ma M, Jing L, Sun Q, Shi L et al. Prevalence of prediabetes and risk of CVD mortality in individuals with prediabetes alone or plus hypertension in Northeast China: insight from a population based cohort study. *BMC Public Health*. 2024;24(1):475. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-17996-y>.
- Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresco J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275–285. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05592-3>.
- Gujral UP, Jagannathan R, He S, Huang M, Stamez LR, Wei J et al. Association between varying cut-points of intermediate hyperglycemia and risk of mortality, cardiovascular events and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001776. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001776>.
- Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2165–2171. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.12.2165>.
- Amer BE, Abdelgalil MS, Hamad AA, Elarabi A, Abozaid AM, Abd-ElGawad M. Metformin plus lifestyle interventions versus lifestyle interventions alone for the delay or prevention of type 2 diabetes in individuals with prediabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):273. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01504-8>.
- Zhuo X, Zhang P, Hoerger TJ. Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. *Am J Prev Med*. 2013;45(3):253–261. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.04.017>.
- Tuso P. Prediabetes and Lifestyle Modification: Time to Prevent a Preventable Disease. *Perm J*. 2014;18:88–93. <https://doi.org/10.7812/TPP/14-002>.
- 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>.
- Зилов АВ, Болиева ЛЗ. Современные возможности профилактики и коррекции нарушений углеводного обмена. *Медицинский совет*. 2024;18(23):144–150. <https://doi.org/10.21518/ms2024-540>.
- Zilov AV, Bolieva LZ. Current opportunities for the prevention and treatment of carbohydrate metabolism disorders. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(23):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-540>.
- Mkrtumyan A, Ametov A, Demidova T, Volkova A, Dudinskaya E, Vertkin A, Vorobiev S. A New Approach to Overcome Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose Tolerance: The Results of a Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety of Subetta. *J Clin Med*. 2022;11(5):1390. <https://doi.org/10.3390/jcm11051390>.
- Shepard JG, Airee A, Dake AW, McFarland MS, Vora A. Limitations of A1c Interpretation. *South Med J*. 2015;108(12):724–729. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000381>.
- Wang D, Wang J, Liu J, Qin Y, Lou P, Zhang Y et al. The Role of Cumulative Mean Arterial Pressure Levels in First Stroke Events Among Adults with Hypertension: A 10-Year Prospective Cohort Study. *Clin Epidemiol*. 2022;14:665–676. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S359284>.
- Антропова ОН, Осипова ИВ. Высокое нормальное артериальное давление: распространенность и прогностическое значение. *Профилактическая медицина*. 2015;18(5):60–62. <https://doi.org/10.17116/profmed201518560-62>.
- Антропова ОН, Осипова ИВ. High normal blood pressure: Prevalence and prognostic significance. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2015;18(5):60–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed201518560-62>.
- Gao Q, Lin Y, Xu R, Zhang Y, Luo F, Chen R et al. Association between mean arterial pressure and clinical outcomes among patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2023;10(4):2362–2374. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14401>.
- Petrova NV, Tarasov SA, Epstein OI, Dubroca C, Sulpice T. Highly diluted antibodies to eNOS restore endothelium function in aortic rings from hypertensive rats. *Dose Response*. 2022;20(2):15593258221099281. <https://doi.org/10.1177/15593258221099281>.
- Boland W, Li WS, Dilly CK. Accommodating patients with obesity in ambulatory care: A clinical environment checklist. *Obes Sci Pract*. 2024;10(5):e70006. <https://doi.org/10.1002/osp4.70006>.
- Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:74. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0468-0>.
- Мкртумян АМ. Медико-социальный портрет пациента с впервые выявленным сахарным диабетом на примере отбора участников в клиническое исследование лечения нарушенной толерантности к глюкозе. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(21):8–14. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-21-8-14>.
- Mkrtumyan AM. Medical and social portrait of a patient with newly diagnosed diabetes mellitus on the example of the selection of participants in a clinical study of the treatment of impaired glucose tolerance. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(21):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-21-8-14>.
- Yordanova S, Mitov K, Kamusheva M. Cost-effectiveness of treatment intervention in prediabetic patients in Bulgaria. *Pharmacia*. 2023;70(3):809–816. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e110104>.
- Светличная СВ, Попович ЛД. Экономика контроля сахарного диабета 2 типа на основе моделирования больших данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2024;4(1):14–23. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-47>.
- Svetlichnaya SV, Popovich LD. Economics of diabetes mellitus type 2 control based on big data modeling. *Real-World Data & Evidence*. 2024;4(1):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-47>.
- 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>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

Зилов Алексей Владимирович, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; Scopus Author ID: 12786267500; avzilov@hotmail.com

Болиева Лаура Зелимхановна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Северная Осетия – Алания, главный внештатный специалист – пульмонолог, клинический фармаколог Минздрава Республики Северная Осетия – Алания, член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией, Северо-Осетинская государственная медицинская академия; 362019, Россия, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40; Scopus Author ID: 12786267500; bolievalz@mail.ru

Information about the authors:

Alexey V. Zilov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; avzilov@hotmail.com

Laura Z. Bolieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of the Presidium of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, Honoured Doctor of the Republic of North Ossetia–Alania, Chief External Expert Pulmonologist, Clinical Pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia–Alania, Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, North Ossetian State Medical Academy; 40, Pushkinskaya St., Republic of North Ossetia – Alania, Vladikavkaz, 362019, Russia; Scopus Author ID: 12786267500; bolievalz@mail.ru

Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа

О.А. Мыринова[✉], myrinova_o_a@staff.sechenov.ru, А.А. Тульский, А.О. Щетинина, Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, Э.А. Эльмурзаева, Н.А. Петунина

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

Резюме

Предиабет является фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2), а также его осложнений. Распространенность предиабета и сахарного диабета резко возросла в последние десятилетия. Известно, что нерациональное питание и малоподвижный образ жизни способствуют возникновению СД2. Однако в последнее время все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе и прогрессировании нарушений углеводного обмена. Микробиота кишечника играет ключевую роль в обмене веществ, иммуномодуляции и общем состоянии здоровья человека, а изменения в составе кишечной микробиоты связаны со многими заболеваниями, включая нарушение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе, повышенную резистентность к инсулину и хроническое вялотекущее воспаление. Цель данного обзора – рассмотреть изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с предиабетом и СД2, его влияние на метаболизм. Также в обзоре будет освещена роль таких факторов, как диета и физические упражнения, прием метформина, препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), пробиотиков и синбиотиков в изменении состава кишечной микробиоты. Ряд исследований подтверждает, что структурные и функциональные изменения микробиоты кишечника присутствуют не только при СД2, но и при предиабете. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может стать мишенью для новых подходов в профилактике развития СД 2 типа. Модуляция микробиоты кишечника с помощью пробиотиков, синбиотиков может иметь положительный эффект при лечении СД2 и связанных с ним осложнений, однако необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: кишечная микробиота, сахарный диабет 2-го типа, предиабет, короткоцепочечные жирные кислоты, метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, пробиотики

Для цитирования: Мыринова ОА, Тульский АА, Щетинина АО, Мартиросян НС, Кузина ИА, Гончарова ЕВ, Тельнова МЭ, Эльмурзаева ЭА, Петунина НА. Изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2025;19(6):48–59. <https://doi.org/10.21518/ms2025-032>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alteration of gut microbiota composition in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus

Olga A. Myrinova[✉], myrinova_o_a@staff.sechenov.ru, Andrey A. Tulsy, Anna O. Shchetinina, Narine S. Martirosian, Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Elmira A. Elmurzaeva, Nina A. Petunina

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

Abstract

Prediabetes is a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its complications. The prediabetes and diabetes mellitus prevalence has increased dramatically in recent decades. It is known that unhealthy diet and sedentary lifestyle promote the T2DM occurrence. However, more and more attention has been paid to the role of gut microbiota in the carbohydrate metabolism disorders pathogenesis and progression recently. The gut microbiota plays a key role in metabolism, immunomodulation and overall human health. Changes in the gut microbiota composition are associated with many diseases, including impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, increased insulin resistance and chronic low-grade inflammation. The review purpose is to consider the gut microbiota composition changes in patients with prediabetes and T2DM and its effect on metabolism. The review will also highlight the role of factors such as diet, exercise, taking metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA), probiotics, and synbiotics in changing the gut microbiota composition. Several studies confirm that structural and functional changes in the intestinal microbiota are present not only in T2DM, but also in prediabetes. These data suggest that the gut microbiota may be a target for new approaches to prevent the T2DM development. Modulation of gut microbiota with probiotics, synbiotics may have positive effects in the treatment of T2DM and related complications, but more studies are needed.

Keywords: gut microbiota, type 2 diabetes, prediabetes, short-chain fatty acids, metformin, Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, probiotics

For citation: Myrinova OA, Tulsy AA, Shchetinina AO, Martirosian NS, Kuzina IA, Goncharova EV, Telnova ME, Elmurzaeva EA, Petunina NA. Alteration of gut microbiota composition in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):48–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-032>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Предиабет – это раннее нарушение углеводного обмена, характеризующееся повышенным уровнем глюкозы в крови, проявляющееся нарушенной гликемией натощак или нарушенной толерантностью к глюкозе. Предиабет является фактором риска развития СД2, а также его осложнений. Распространенность предиабета и сахарного диабета резко возросла в последние десятилетия. По данным Международной диабетической федерации, в 2021 г. у 537 млн человек был установлен диагноз «сахарный диабет», и это число, по прогнозам, достигнет 643 млн к 2030 г. и 783 млн к 2045 г. Кроме того, 541 млн человек в 2021 г. имели нарушенную толерантность к глюкозе. Сахарный диабет 2-го типа составляет подавляющее большинство (более 90%) случаев диабета во всем мире¹.

Известно, что нерациональное питание и малоподвижный образ жизни способствуют возникновению СД2. Однако в последнее время все больше внимания уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе и прогрессировании нарушений углеводного обмена [1]. Значительное количество опубликованных исследований описывает новые взаимосвязи между метаболическими нарушениями и микрофлорой кишечника. Микробиота кишечника играет ключевую роль в обмене веществ, иммуномодуляции и общем состоянии здоровья человека, а изменения в составе кишечной микробиоты связаны со многими заболеваниями, включая нарушение уровня глюкозы натощак, нарушение толерантности к глюкозе, повышенную резистентность к инсулину и хроническое вялотекущее воспаление [2–4].

Цель данного обзора – рассмотреть изменение состава кишечной микробиоты у пациентов с предиабетом и СД2, его влияние на метаболизм. Также в обзоре будет освещена роль таких факторов, как диета и физические упражнения, прием метформина, препаратов группы агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), пробиотиков и синбиотиков в изменении состава кишечной микробиоты. Эти данные помогут понять новые способы предупреждения прогрессирования от предиабета к СД2, что позволит снизить заболеваемость СД2 и риск развития сопутствующих микрососудистых и макрососудистых осложнений.

СОСТАВ И ФУНКЦИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиота кишечника состоит из нескольких видов микроорганизмов, включая бактерии, дрожжи, грибы и вирусы. Таксономически бактерии классифицируются по типам, классам, порядкам, семействам, родам и видам. Доминирующими типами микробов кишечника являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*, причем два типа *Firmicutes* и *Bacteroidetes* составляют 90% микробиоты кишечника. Тип *Firmicutes* состоит из более чем 200 различных родов, таких как *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* и *Ruminococcus*. Род *Clostridium* составляет

95% типа *Firmicutes*. В составе типа *Bacteroidetes* преобладают роды *Bacteroides* и *Prevotella*. Тип *Actinobacteria* менее распространен и в основном представлен родом *Bifidobacterium* [5].

Существуют значительные межличностные различия в составе микробиоты кишечника у людей, что связано с такими факторами, как этническая принадлежность, генетика, окружающая среда, географические и климатические условия, возможные основные заболевания, образ жизни и пищевые привычки.

Функциональные эффекты кишечной микробиоты на организм не ограничиваются только кишечником, она также системно влияет на различные физиологические и метаболические процессы в организме человека. Данные эффекты обусловлены образованием метаболитов кишечной микробиоты в процессе ее жизнедеятельности, таких как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), вторичные желчные кислоты и индолы. КЦЖК являются основным метаболитом микробиоты кишечника и образуются в результате анаэробной ферментации пищевых волокон в желудочно-кишечном тракте. Они играют важную роль в многочисленных молекулярно-биологических процессах. КЦЖК влияют на углеводный и липидный обмен, перистальтику, барьерную функцию кишечника и иммунитет [6].

Наиболее распространенными КЦЖК являются ацетат, пропионат и бутират, концентрация которых в кишечнике в молярном соотношении составляет примерно 3:1:1. КЦЖК представляют собой монокарбоновые кислоты с длиной 1–5 углеродных цепей [7].

После синтеза КЦЖК поступают в колоноциты через монокарбоксилатные переносчики [7]. Так как бутират является основным источником энергии для колоноцитов, он практически не всасывается в кровь, а действует локально на уровне кишечника, тогда как другие абсорбированные КЦЖК попадают в воротную вену. Пропионат метаболизируется в печени и, таким образом, присутствует в низкой концентрации в периферическом кровотоке, в результате чего ацетат является наиболее распространенной КЦЖК в периферическом кровообращении [8].

Ацетат производится большинством кишечных бактерий, например *Akkermansia muciniphila*, видами *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Ruminococcus* [8, 9]. Наиболее высокая концентрация ацетата в проксимальном отделе толстой кишки, где он подвергается абсорбции эпителиальными клетками кишечника. В крови ацетат существует в виде свободной кислоты, которая метаболизируется в основном в печени, головном мозге, сердце и мышцах. Ацетат оказывает широкий спектр воздействия на ткани и органы. Он поддерживает энергетический баланс и метаболический гомеостаз, воздействуя на липидный и углеводный обмен, контролирует массу тела и чувствительность к инсулину, предотвращает окисление и митохондриальный стресс, влияет на иммунитет [6]. Ацетат способен подавлять липолиз адипоцитов, тем самым уменьшая приток свободных жирных кислот в печень, предотвращая развитие неалкогольной жировой болезни печени и нарушений углеводного обмена. Было показано, что уровень ацетата в плазме обратно пропорционален

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

уровню инсулина. Механизм, объясняющий этот эффект, включает улучшение инсулинового ответа β -клетками поджелудочной железы. Ацетат также стимулирует секрецию лептина в адипоцитах. Лептин является важным гормоном жировой ткани, который регулирует энергетические процессы организма [10].

Firmicutes, такие как *Clostridium clusters IV* и *XIVa*, и *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae* участвуют в синтезе бутирата [8]. Бутират считается важным субстратом для обеспечения оптимального функционирования эпителия толстой кишки. Он является основным источником энергии, используемым колоноцитами, усиливает барьерную функцию кишечника, снижая проницаемость кишечной стенки. Также бутират снижает выработку провоспалительных цитокинов [10]. Повышенная проницаемость стенки кишечника связана с транслокацией бактерий или бактериальных липополисахаридов (ЛПС), которые запускают каскад иммунных процессов, приводящих к развитию хронического вялотекущего воспаления. Показано, что бутират уменьшает транслокацию ЛПС, что способствует предотвращению воспаления [10]. Бутират также запускает кишечный глюконеогенез, активируя экспрессию гена кишечного глюконеогенеза в энтероцитах, тем самым влияя на углеводный обмен [11].

Пропионат синтезируется *Bacteroidetes* и *Negativicutes*, такими как *Akkermansia muciniphila* и *Roseburia inulinivorans*. Пропионат оказывает влияние на липидный обмен. Он ингибирует всасывание холестерина в кишечнике, синтез холестерина в печени и адипогенез в гепатоцитах [6]. Пропионат, как и ацетат, играет роль в углеводном обмене, оказывая влияние на аппетит и выработку инсулина, увеличивая секрецию пептида YY (PYY) и глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) L-клетками кишечника [12, 13]. КЦЖК стимулируют секрецию ГПП-1 через активацию связанных с G-белком рецепторов свободных жирных кислот GPR43, которые в большом количестве экспрессируются на энтероэндокринных L-клетках [14].

СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ ПРЕДИАБЕТЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Ряд ранее проведенных исследований подтверждает наличие различий в составе кишечного микробиома у пациентов с предиабетом и СД2 по сравнению с людьми, не имеющими нарушений углеводного обмена.

Так, H. Wu et al. провели популяционное поперечное исследование среди шведского населения ($n = 1\,495$) для определения изменения состава и функции микробиоты кишечника у людей с предиабетом и СД2, не получавших ранее сахароснижающей терапии. Пациенты были разделены на группы по гликемическому статусу. Ученые определили, что общий состав кишечной микробиоты был изменен в группах с нарушенной толерантностью к глюкозе, в группах с сочетанием нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной гликемией натощак и в группе СД2, но не в группах с нарушенной гликемией натощак. Кроме того, численность бактерий, продуцирующих бутират (*Faecalibacterium*, *Clostridium spp.*, *Intestinimonas*

butyriciproducens, *Alistipes obesi*, *Coprococcus eutactus*, *Flavonifractor plautii*, бактерия *Clostridiales*), была снижена как в группах с предиабетом, так и в группах с СД2 [3].

X. Zhang проанализировал изменения микробиоты кишечника у 121 пациента, которые были разделены на 3 группы в зависимости от степени нарушения углеводного обмена: нормальная толерантность к глюкозе ($n = 44$), предиабет ($n = 64$) или впервые диагностированный СД2 ($n = 13$). В результате был обнаружен дисбактериоз, связанный с нарушением углеводного обмена. Бактерии, продуцирующие бутират (*Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* L2-6), были обнаружены в большем количестве в группе с нормальной толерантностью к глюкозе, чем в группе предиабета. На уровне рода численность *Bacteroides* в группе СД2 была в 2 раза меньше. X. Zhang также обнаружил, что *Verrucomicrobiae* может быть потенциальным маркером СД2, поскольку его численность была значительно ниже как в группе предиабета, так и в группе СД2 [15].

Z. Zhang также проанализировал различия в составе кишечного микробиома у пациентов с предиабетом ($n = 60$), СД2 ($n = 60$) и контрольной группы без диабета ($n = 60$) и обнаружил, что *Proteobacteria* и *Escherichia/Shigella* чаще встречались у пациентов с предиабетом и СД2 по сравнению с контрольной группой. Наружная мембрана этих бактерий содержит липополисахарид (ЛПС), приводящий к метаболической эндотоксемии, оксидативному стрессу и инсулинорезистентности. Также авторы выявили более высокую численность грамотрицательной бактерии *Haemophilus* у пациентов с предиабетом по сравнению со здоровыми людьми. В группе СД2 был выявлен более высокий уровень *Prevotella*. Кроме того, это исследование показало, что количество бактерий семейства *Negativicutes*, принадлежащее к типу *Firmicutes* и *Megasphaera*, было увеличено как в группе с предиабетом, так и в группе СД2 [16].

Для изучения состава кишечной микробиоты в сочетании с особенностями питания у пациентов из Москвы и Московской области с различной толерантностью к глюкозе Л. Егшатын и соавт. проанализировали 92 пациента: с нормальной толерантностью к глюкозе ($n = 48$), предиабетом ($n = 24$) и СД2 ($n = 20$). Метагеномный анализ проводили путем секвенирования гена 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК). Исследователи обнаружили, что представленность родов *Blautia* и *Serratia* у пациентов с предиабетом была выше, чем у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, и даже выше при СД2. Численность рода *Blautia* была высокой у пациентов с предиабетом даже при употреблении меньшего количества углеводов и жиров по сравнению со здоровыми людьми. Бактерии рода *Blautia*, особенно *Blautia coccoides*, способны стимулировать выработку фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и цитокинов. Снижение численности типа *Verrucomicrobia* было связано с нарушением толерантности к глюкозе у пациентов. Известно, что бактерии *Akkermansia muciniphila* (*Verrucomicrobia*) оказывают влияние на активность L-клеток кишечника, секретирующих глюкагоноподобный пептид 1 [17]. *A. muciniphila*

колонизирует слой слизи кишечника и обладает способностью продуцировать ацетат и пропионат в результате деградации муцина слизи. КЦЖК производятся внутри слоя слизи, рядом с эпителиальными клетками, и поэтому легче усваиваются организмом [18].

C. Diener представил данные о группе из 405 мексиканцев с различными вариантами нарушений углеводного обмена, ранее не получавших лечения, и контрольной группе из 25 человек с ранее диагностированным СД2, получающих лечение метформином. На основании перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) пациенты были разделены на группы с нормальным метаболизмом глюкозы, нарушением толерантности к глюкозе, нарушением уровня глюкозы натощак в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе и СД2. Исследователи обнаружили, что *Escherichia* и *Veillonella* связаны с нарушением углеводного обмена, их численность увеличивается по мере прогрессирования от нормального уровня глюкозы до СД2. И наоборот, численность *Blautia* и *Anaerostipes* снижалась по мере прогрессирования заболевания. Вид *Anaerostipes hadrus* является продуцентом бутирата. Также было показано, что *Blautia* и *Anaerostipes* не только уменьшаются по мере прогрессирования заболевания, но и связаны с улучшением функции β -клеток и эффективностью действия инсулина [19].

В исследовании «случай-контроль» К. Allin проанализировал микробиоту кишечника 134 взрослых датчан с предиабетом, избыточным весом, резистентностью к инсулину, дислипидемией и вялотекущим воспалением по сравнению со 134 людьми соответствующего возраста и пола с нормальными показателями углеводного обмена. На уровне рода численность *Clostridium* была снижена, тогда как численность *Dorea*, *Ruminococcus*, *Sutterella* и *Streptococcus* была увеличена у пациентов с предиабетом. Представители рода *Clostridium* (отряд *Clostridiales*) и *Akkermansia muciniphila* отличались более низкой численностью среди пациентов с предиабетом. Затем Allin исследовал связь между микробными изменениями и клиническими биомаркерами. Численность *Clostridium* отрицательно коррелировала с уровнями глюкозы, инсулина, С-пептида и высокочувствительного С-реактивного белка в плазме натощак, а также с индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), индексом массы тела (ИМТ) и окружностью талии (ОТ). В соответствии с повышенной распространенностью среди лиц с предиабетом численность *Ruminococcus* положительно коррелировала с уровнями глюкозы и С-пептида в плазме натощак, а также HOMA-IR, гликированного гемоглобина (HbA1c), ИМТ и ОТ, тогда как численность *Dorea* положительно коррелировала с уровнем глюкозы в плазме натощак и С-пептидом, а также ИМТ и ОТ. Авторы отметили, что полученные результаты в очередной раз подтверждают, что люди с предиабетом имеют aberrantную микробиоту кишечника. Полученные результаты сопоставимы с наблюдениями при хронических заболеваниях, характеризующихся вялотекущим воспалением [20].

L. Wang изучил характеристики микробиоты кишечника у людей с нормогликемией, у которых впоследствии

развился СД2. В исследование вошли 1 915 участников. В общей сложности 520 участников имели нормальные показатели глюкозы на исходном уровне. В течение четырехлетнего периода наблюдения у 58 участников развился СД2, а у 71 участника – предиабет. У 30 пациентов с СД2 и 33 пациентов с предиабетом был изучен состав кишечной микробиоты путем метагеномного секвенирования. Wang обнаружил, что кишечная микробиота у пациентов из групп СД2 и предиабета отличается от соответствующей контрольной группы. Было выявлено снижение численности *Bifidobacterium longum*, *Coprobacillus unclassified* и *Veillonella dispar*, а также увеличение численности *Roseburia hominis*, *Porphyromonas bennonis* и *Paraprevotella* в группе СД2 по сравнению с контрольной группой. Хотя эти изменения не наблюдались в группе предиабета, численность *Klebsiella oxytoca* была значительно ниже в группе предиабета. Численность *Bifidobacterium longum* отрицательно коррелировала с последующим уровнем глюкозы в крови. Авторы отмечают, что эти изменения могут стать многообещающим предиктором диабета в будущем [21].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Метформин

Метформин является распространенным гипогликемическим препаратом класса бигуанидов и, как известно, подавляет выработку глюкозы печенью, снижает инсулинорезистентность мышечной и жировой ткани. В последние годы растет интерес к потенциальному влиянию метформина на микробиоту кишечника. Клинические исследования показывают, что метформин изменяет состав и функцию кишечной микробиоты, и эти изменения могут быть полезны для метаболического здоровья.

В ходе двойного слепого исследования Н. Wu et al. рандомизировали людей с недавно диагностированным СД2, не получавших ранее лечения, на прием плацебо или метформина в течение 4 мес. и выявили, что метформин оказывает сильное влияние на микробиом кишечника. Эти результаты были подтверждены в подгруппе плацебо, которая перешла на метформин через 6 мес. после начала исследования. На уровне родов было выявлено увеличение числа *Escherichia* и уменьшение количества *Intestinibacter* в группе, получавшей метформин. В соответствии с этим наблюдением анализ *in vitro* показал, что метформин непосредственно способствовал росту *A. muciniphila*, но не *E. coli* в чистых культурах. Таким образом, влияние метформина на численность *Escherichia spp.*, скорее всего, не прямое и, возможно, является результатом изменения межбактериальных взаимодействий или других физиологических и/или экологических изменений в кишечнике при лечении метформином. Также наблюдалось увеличение количества *Bifidobacterium*, вызванное метформином. *B. adolescentis*, как было показано ранее, повышает чувствительность к инсулину. Н. Wu также наблюдал отрицательную корреляцию между численностью *B. adolescentis* и уровнем HbA1c, что позволило предположить, что увеличение роста этого вида бактерий может потенциально способствовать гипогликемическому

эффекту метформина. В ходе целенаправленного анализа метагеномных данных было обнаружено увеличение численности *A. muciniphila* у людей, принимавших метформин в течение 4 мес. Однако не было выявлено корреляции между уровнем HbA1c и *A. muciniphila*. Также авторы сообщают о значительном увеличении концентрации пропионата и бутирата в кале в группе метформина по сравнению с группой плацебо [22].

Полученные результаты согласуются с данными кросс-секционного исследования, в котором K. Forslund, предполагая микробное опосредование некоторых терапевтических эффектов метформина, сравнил состав кишечной микробиоты у людей, получавших терапию метформином с СД2 (n = 93), и людей, не получавших метформин (n = 106). Исследование показало значительное увеличение количества *Escherichia spp.* и снижение численности *Intestinibacter*. В то же время авторы обнаружили, что метформин может восстановить изменения кишечной микробиоты, связанные с СД2, поскольку несколько родов микроорганизмов кишечника по численности оказались более близки к уровню у пациентов контрольной группы без диабета, в частности *Subdoligranulum* и в некоторой степени *Akkermansia*. Что касается влияния микробиоты на регуляцию уровня глюкозы, функциональные анализы продемонстрировали увеличенный потенциал производства бутирата и пропионата у лиц, получавших метформин [11].

J. De la Cuesta-Zuluaga et al. проанализировали численность и состав кишечной микробиоты у 112 участников. В исследование были включены 28 пациентов с диагнозом «сахарный диабет» (14 из которых принимали метформин) и 84 участника без диабета. Исследователи наблюдали изменения кишечной при применении метформина. По сравнению с участниками без диабета пациенты с сахарным диабетом, принимавшие метформин, имели более высокую относительную численность *Akkermansia muciniphila*, а также численность кишечных бактерий, известных продукцией КЦЖК, включая *Butyrivibrio* (*Firmicutes/Lachnospiraceae*), *Bifidobacterium bifidum* (*Actinobacteria/Bifidobacteriaceae*), *Megasphaera* (*Firmicutes/Veillonellaceae*) и оперативную таксономическую единицу *Prevotella* (*Bacteroidetes/Prevotellaceae*). Напротив, по сравнению с участниками без диабета пациенты с сахарным диабетом, не принимавшие метформин, имели более высокую относительную численность *Clostridiaceae* O2d06 (*Firmicutes/Clostridiaceae*) и *Prevotella* (*Bacteroidetes/Prevotellaceae*) и более низкую численность *Enterococcus casseliflavus* (*Firmicutes/Enterococcaceae*). Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что метформин изменяет состав микробиоты кишечника за счет увеличения численности *A. muciniphila*, а также некоторых бактерий, продуцирующих КЦЖК [23].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1)

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) относятся к лекарственным препаратам, механизм действия которых реализуется через воздействие на инкретиновую систему, включая глюкозозависимую

стимуляцию секреции инсулина, глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью, замедление опорожнения желудка и, как следствие, снижение массы тела. Поэтому данная группа препаратов эффективна при лечении людей с СД2 и ожирением. Влияние арГПП-1 на микробиоту кишечника изучалось в клинических исследованиях у пациентов с СД2.

Z. Wang сравнил влияние метформина (n = 18 субъектов) и лираглутида (арГПП-1) (n = 19) на микробиом кишечника у пациентов с СД2 в течение 42 дней путем секвенирования 16S рРНК. У пациентов, которые долгое время страдали сахарным диабетом, наблюдалось значительное снижение уровня бактерий рода *Akkermansia*, тогда как у пациентов, получавших арГПП-1 лираглутид, численность *Akkermansia* была больше, чем у тех, кто получал метформин. Относительная численность *Bacteroides* также была значимо связана с продолжительностью диабета [24].

X. Ying проанализировал и сравнил структуру и функцию кишечного микробиома между 30 пациентами с СД2 и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) до и после лечения (12 нед.) двумя препаратами (метформин или лираглутид, n = 15) и здоровыми людьми (n = 15). Лечение лираглутидом значительно увеличило разнообразие кишечного микробиома, а также относительную численность *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Bacilli*, тогда как лечение метформином значительно увеличило относительную численность *Fusobacteria* и *Actinobacteria*. Более того, были исследованы клинические показатели, связанные с функцией β-клеток поджелудочной железы (глюкоза плазмы натощак, инсулин натощак, HbA1c и HOMA-IR) и воспалением (ФНО-α, интерлейкин-6 и адипонектин). Анализ корреляции между доминирующими родами и клиническими показателями выявил, что корреляция между бактериальным сообществом и функцией островковых β-клеток была сильнее после лечения лираглутидом, тогда как корреляция между бактериальным сообществом и факторами, связанными с воспалением, была сильнее после лечения метформином [25].

Многие исследования показали, что инкретиновый эффект снижается при ожирении, нарушении толерантности к глюкозе и СД2. Однако иногда пациентам необходимо прекратить лечение арГПП-1 из-за недостаточной эффективности. Этот феномен представляет собой состояние резистентности к ГПП-1. Это состояние может быть вызвано дисбактериозом кишечной микробиоты. В исследовании на людях было показано, что разные составы кишечной микробиоты по-разному реагируют на арГПП-1 [14].

Микробиота кишечника была исследована у группы пациентов с СД2 с недостаточным гликемическим контролем и риском сердечно-сосудистых заболеваний, таким образом, участники исследования рассматривались как группа пациентов, которым показана терапия арГПП-1. Тем не менее гликемический ответ на лечение был неоднородным. Пациенты с СД2, получавшие лечение арГПП-1 (лираглутид или дулаглутид) в течение 12 нед., были разделены на ответивших (n = 34) и не ответивших

на лечение ($n = 18$) в зависимости от коэффициента снижения HbA1c через 12 нед. терапии. По сравнению с исходными значениями HbA1c и ИМТ были снижены у ответивших на лечение, тогда как у не ответивших на лечение эти показатели не были изменены. Состав микробиоты также различался между группами. *Bacteroides dorei* и *Roseburia inulinivorans*, бактерии, обладающие иммуномодулирующим действием, наряду с *Lachnoclostridium sp.* и *Butyricoccus sp.*, положительно коррелировали со снижением гликемии. *Prevotella copri*, бактерия, ассоциированная с инсулинорезистентностью, вместе с *Ruminococcaceae sp.*, *Bacteroidales sp.*, *Eubacterium coprostanoligenes sp.*, *Dialister succinatiphilus*, *Alistipes obesi*, *Mitsuokella spp.*, *Butyricimonas virosa*, *Moryella sp.* и *Lactobacillus mucosae* продемонстрировали отрицательную корреляцию. Авторы пришли к выводу, что отсутствие ответа на арГПП-1 с более низкой относительной численностью *Bacteroides* может свидетельствовать о микробном дисбиозе. Повышенная относительная численность *Bacteroides dorei* и *Roseburia inulinivorans* может указывать на более низкий воспалительный статус у ответивших на терапию. Ферментация неперевариваемых полисахаридов *Roseburia* может усиливать секрецию эндогенного ГПП-1, что способствует инкретиновому эффекту, и у ответивших на него людей может возникнуть благоприятная среда для действия ГПП-1. И наоборот, *Prevotella copri*, *Butyricimonas virosa*, *Mitsuokella*, *Dialister*, *Alistipes* или *Moryella* могут указывать на хроническое вялотекущее воспаление у пациентов, не ответивших на лечение. Таким образом, характеристики кишечной микробиоты могут являться предиктором эффективности арГПП-1 [26].

Другим лекарственным препаратом группы арГПП-1, зарегистрированным для терапии ожирения, является семаглутид. В обновленных клинических рекомендациях по лечению ожирения у взрослых 2024 г. семаглутид также рекомендован в качестве одного из возможных методов медикаментозной терапии.

В рандомизированных клинических исследованиях было показано, что семаглутид по сравнению с лираглутидом оказывает более выраженный эффект в отношении снижения массы тела и улучшения показателей углеводного обмена. В исследовании SUSTAIN 10 сравнивалась эффективность семаглутида в дозировке 1,0 мг 1 раз в неделю и лираглутида в дозировке 1,2 мг 1 раз в день. Семаглутид превосходил лираглутид в снижении уровня HbA1c и массы тела. Уровень HbA1c снизился на 1,7% при применении семаглутида и на 1,0% при применении лираглутида. Масса тела снизилась на 5,8 кг при применении семаглутида и на 1,9 кг при применении лираглутида [27].

D. Rubino et al. провели рандомизированное исследование STEP 8, в котором оценили влияние введения семаглутида 2,4 мг 1 раз в неделю по сравнению с введением лираглутида 3,0 мг 1 раз в день на потерю веса у взрослых с избыточным весом или ожирением, не страдающих диабетом. Еженедельное подкожное введение семаглутида привело к значительно большей потере веса на 68-й нед. по сравнению с однократным ежедневным подкожным введением лираглутида. Среднее снижение веса

от исходного уровня составило -15,8% при приеме семаглутида против -6,4% при приеме лираглутида [28].

В РФ доступны отечественные препараты из группы арГПП-1 с МНН лираглутид (Энлигрия®) и семаглутид (Велгия® и Квинсента®), имеющие биоэквивалентный состав с оригинальными молекулами и полученные с помощью химического синтеза. Этот метод обеспечивает ряд преимуществ относительно лекарственного препарата, произведенного биотехнологическим путем. Химический синтез позволяет получить продукт высокой чистоты за счет исключения случайной замены аминокислот, характерной для жизнедеятельности микроорганизмов. Это гарантирует отсутствие любых примесей клеток-продуцентов, таких как белки, ферменты и фрагменты ДНК и РНК, что повышает безопасность продукта и снижает риск возможной иммуногенности, уменьшая вероятность неэффективной терапии [29, 30].

Однако в настоящее время не проводились клинические исследования, изучающие влияние семаглутида на микробиоту кишечника у пациентов с СД2 и ожирением. Поэтому требуется проведение дополнительных исследований, направленных на изучение механизмов взаимодействия семаглутида и микробиома кишечника, чтобы выяснить, как и в какой степени эффекты семаглутида по контролю веса и показателей углеводного обмена зависят от модуляции микробиоты кишечника.

Диета

На микробиоту кишечника человека влияют различные факторы, среди которых очень важным является питание. Пищевые волокна, неперевариваемые ферментами человека, служат субстратами для кишечного микробного метаболизма.

Западная диета представляет собой глобальную проблему и способствует развитию ожирения, СД2, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и др. [31]. Употребление красного мяса, насыщенных жиров, сахара и в целом обработанных пищевых продуктов, а также низкое содержание клетчатки являются основными чертами западной диеты. Этот тип диеты приводит к снижению количества некоторых видов бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*, видов *Roseburia*, *Eubacterium* и кластеров *Clostridium XIVa* и *IV*, вследствие чего снижается выработка метаболитов микробиоты в кишечнике человека [32].

Чтобы изучить влияние различных видов пищевых жиров на микробиоту кишечника человека, F. Fava et al. провел исследование, в котором участники придерживались диеты с различным количеством и типом пищевых жиров и углеводов. Авторы отметили, что соблюдение диеты с низким содержанием жиров привело к увеличению количества *Bifidobacterium* в фекалиях с сопутствующим снижением уровня глюкозы натощак и общего холестерина по сравнению с исходным уровнем. С другой стороны, диета с высоким содержанием насыщенных жиров способствовала увеличению относительной численности *Faecalibacterium prausnitzii*. В группе участников с высоким уровнем употребления мононенасыщенных жиров

не наблюдалось изменений в относительной численности каких-либо бактерий, но в целом наблюдалось снижение общей бактериальной нагрузки, уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. Диета с высоким содержанием углеводов способствовала увеличению количества фекальных *Bacteroides*, что прямо и значимо коррелировало с умеренным снижением массы тела, ОТ и ИМТ. Таким образом, снижение жиров и увеличение углеводов в рационе привело к повышению численности *Bacteroides* и *Bifidobacterium spp.* – групп бактерий, которые ассоциированы со снижением факторов риска метаболического синдрома [33].

Западная диета также способствует развитию хронического вялотекущего воспаления. Недавние исследования показали, что диета с высоким содержанием животных и насыщенных жиров приводит к изменению микробиоты кишечника, увеличивая количество липополисахаридов (ЛПС), повышая уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО) и снижая уровень КЦЖК [34]. ЛПС является основным гликолипидным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий и при всасывании в кровоток активирует высвобождение медиаторов воспаления, способствуя развитию хронического вялотекущего воспаления. Назначение 8 здоровым пациентам диеты западного типа в течение 1 мес. вызвало повышение уровня активности эндотоксинов (ФНО- α , моноцитарного хемотаксического белка 1, интерлейкина-6, интерлейкина-8) в плазме, тогда как рациональное питание способствовало снижению уровня эндотоксинов [35].

Диета с повышенным количеством клетчатки позволяет предотвратить развитие многих хронических заболеваний [36]. Существует множество научных доказательств о пользе средиземноморской диеты, для которой характерно сочетание сложных углеводов, полиненасыщенных жирных кислот с антиатерогенными и противовоспалительными свойствами, а также биоактивных соединений с антиоксидантными свойствами [31]. Другой важной характеристикой средиземноморской диеты является высокое содержание и биодоступность нерастворимой клетчатки, количество которой более чем в 2 раза выше, чем в западной диете [37]. Достаточное употребление клетчатки обеспечивает высокие темпы бутирогенеза, оказывая эпигенетическое и иммуномодулирующее воздействие на организм. Это, в свою очередь, объясняет связь между употреблением клетчатки и снижением заболеваемости и смертности от хронических заболеваний, включая рак толстой кишки, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и ожирение [38].

I. García-Mantrana оценил влияние питательных веществ, а также соблюдение средиземноморской диеты на микробиом кишечника здоровых взрослых. Результаты показали, что более высокое соотношение *Firmicutes-Bacteroidetes* было связано с меньшей приверженностью средиземноморской диете, а большее количество *Bacteroidetes* связано с меньшим употреблением животного белка. Количество животного белка, насыщенных жиров и сахара в рационе повлияло на разнообразие кишечной

микробиоты. Увеличение численности *Christensenellaceae* было обнаружено у людей с приверженностью средиземноморской диете и имеющих нормальную массу тела по сравнению с людьми, которые имели избыточный вес и меньшую приверженность диете. Также была выявлена связь между уровнем *Christensenellaceae* и лучшим соблюдением режима питания, а также более низким ИМТ [39]. Численность *Christensenellaceae* была выше в микробиоме кишечника людей с нормальной массой тела по сравнению с людьми с ожирением [40].

Другое исследование сообщает о более низких уровнях *Christensenellaceae* в образцах фекалий пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [41]. Аналогичные закономерности были обнаружены для *Oscillospira* и *Butyricimonas*. Была обнаружена отрицательная корреляция между этими группами бактерий и количеством в рационе животных белков, насыщенных жиров и рафинированных углеводов. Также была отмечена корреляция между количеством растительных белков и другими бактериями, продуцирующими бутират, такими как *Dorea* и *Coprococcus*. Численность *Bifidobacterium* и общее количество КЦЖК положительно коррелировали с употреблением питательных веществ растительного происхождения. Приверженность средиземноморской диете была связана со значительно более высокими уровнями КЦЖК в образцах фекалий [39].

E. Mitsou также изучил потенциальную взаимосвязь приверженности средиземноморской диете с характеристиками микробиоты кишечника. В группе с высокой приверженностью средиземноморской диете было обнаружено меньшее количество *Escherichia coli*, более высокое соотношение *Bifidobacteria/E. coli*, количество *Candida albicans* и молярное соотношение ацетата, в то время как употребление фастфуда сопровождалось уменьшением численности *Lactobacilli* и бактерий, продуцирующих бутират, таких как *C. coccoides*, *C. leptum*, *F. prausnitzii*. Также наблюдалась отрицательная связь между употреблением газированных напитков и уровнем *A. muciniphila* [42].

Исследование F. De Filippis показало, что соблюдение средиземноморской диеты в когорте из 153 итальянцев повышало уровни КЦЖК в фекалиях и относительную численность *Prevotella (Bacteroidetes)* и *Lachnospira (Firmicutes)*, в то время как низкая приверженность средиземноморской диете была ведущим фактором повышения уровня ТМАО в моче. Кроме того, чем выше была приверженность средиземноморской диете, тем ниже был измеренный уровень ТМАО [43]. ТМАО может играть ключевую роль медиатора во взаимосвязи между диетой, микробиотой кишечника и сердечно-сосудистыми заболеваниями [44].

Физические упражнения

Помимо диеты, физические упражнения являются еще одним важным фактором, который способен влиять на состав микробиоты кишечника.

Фактически регулярная физическая активность улучшает толерантность к глюкозе и уменьшает симптомы тревоги, стресса и депрессии, а также снижает риск развития

СД2, гиперхолестеринемии, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и различных видов рака. Кроме того, физическая активность может модулировать состав кишечной микробиоты, оказывая положительное влияние на метаболизм [45].

В подтверждение этих данных М. Estaki et al. проанализировали кишечную микробиоту здоровых людей, сопоставивших по возрасту, ИМТ и питанию, но с разным уровнем физической подготовки. В качестве показателя физической подготовленности авторы использовали пиковое потребление кислорода – золотой стандарт кардиореспираторной выносливости (КРВ). Результаты показали, что независимо от диеты показатель КРВ коррелирует с увеличением микробного разнообразия кишечника. Кроме того, у здоровых людей был выявлен микробиом, обогащенный таксонами, продуцирующими бутират, такими как *Clostridiales*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* и *Erysipelotrichaceae* [46].

В исследовании, проведенном среди 39 мужчин с предиабетом, ранее не принимавших лекарственную терапию, Y. Liu et al. обнаружили, что вызванные физической нагрузкой изменения в микробиоте кишечника тесно коррелируют с улучшениями гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину. Однако наблюдалась высокая межличностная вариабельность в изменениях уровня глюкозы натощак, инсулина и HOMA-IR. Поэтому участники были разделены на ответивших ($n = 14$), у которых HOMA-IR снизился более чем в 2 раза, и не ответивших на вмешательство ($n = 6$). Микробиом участников, ответивших на физическую нагрузку, показал повышенную способность к биосинтезу КЦЖК и катаболизму аминокислот с разветвленной цепью. Также было обнаружено, что относительная численность *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* значительно изменилась после тренировки. Важно отметить, что наблюдаемые изменения не были обнаружены у малоподвижных участников контрольной группы, имеющих схожие метаболические характеристики. Кроме того, очевидно, увеличивалось количество положительных связей между родами внутри *Firmicutes*, продуцирующими бутират. У ответивших на физическую нагрузку также было отмечено увеличение количества бактерий *Lachnospiraceae* (продуцентов бутирата), а также нескольких видов рода *Bacteroides*, большинство из которых являются продуцентами пропионата. Тогда как у не ответивших на вмешательство наблюдалось снижение количества *Ruminococcus gnavus* [47].

Изменения микробиоты кишечника наблюдались в рандомизированном исследовании среди 26 участников с предиабетом или СД2, ведущих малоподвижный образ жизни. Исследуемые были распределены в группы на спринтерскую интервальную тренировку и непрерывную тренировку средней интенсивности. Оба режима тренировки снижали маркеры воспаления (ФНО- α , липополисахарид-связывающий белок). Профиль микробиоты изменился за счет увеличения типа *Bacteroidetes* и уменьшения соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. На уровне рода оба режима тренировки снизили численность *Blautia spp.* и *Clostridium spp.* [48].

J. Allen et al. исследовали влияние упражнений на выносливость в течение 6 нед. на состав, функциональные возможности и метаболические показатели микробиоты кишечника у взрослых с нормальной массой тела и взрослых с ожирением. Физические упражнения способствовали увеличению уровня КЦЖК в фекалиях у пациентов с нормальной массой тела, но не страдающих ожирением. Данный эффект, по всей видимости, зависел от ИМТ, поскольку изменения уровня ацетата и бутирата наблюдались в основном у участников с нормальной массой тела. Вызванные физическими упражнениями сдвиги в метаболической активности микробиоты сопровождались изменениями в бактериальных таксонах, способных продуцировать КЦЖК. Численность *Roseburia spp.*, *Lachnospira spp.*, *Clostridiales spp.*, *Faecalibacterium spp.* и *Lachnospiraceae unclass* положительно коррелировала с изменениями уровня бутирата. Изменения в микробиоте в значительной степени исчезали после прекращения тренировок, что убедительно свидетельствует о том, что эти изменения были связаны с физической активностью [49].

Исследование, проведенное С. Bressa, показало, что физические упражнения, выполняемые женщинами, в количестве, рекомендуемом Всемирной организацией здравоохранения, могут изменить состав микробиоты кишечника. Количественный ПЦР-анализ показал более высокую распространенность видов бактерий, оказывающих положительное влияние на здоровье организма, у активных женщин, включая *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* и *Akkermansia muciniphila*. *R. hominis* и *F. prausnitzii* являются продуцентами бутирата [50].

Пробиотики и синбиотики

Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при приеме в достаточном количестве приносят пользу здоровью организма. Некоторые виды бифидобактерий и лактобактерий, используемые в качестве пробиотиков, могут помочь нормализовать микрофлору кишечника [51]. Синбиотики представляют собой комбинацию пробиотиков и пребиотиков. Растет интерес к использованию пробиотических и симбиотических добавок для модуляции микробиоты кишечника, метаболизма глюкозы и массы тела у пациентов с метаболическими нарушениями. Предполагается, что механизм, лежащий в основе эффекта пробиотиков, в основном связан с выработкой КЦЖК [52].

Участники рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, включающего 120 взрослых с предиабетом, были разделены на 3 равные группы: прием пробиотика, синбиотика или плацебо. Участники получали по 6 г в день либо пробиотика, содержащего сублимизированные *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* и *Bifidobacterium longum*, либо синбиотика, включающего указанные бактерии с пребиотиком на основе инулина, либо плацебо с мальтодекстрином в течение 6 мес. Были проанализированы данные 85 участников (27 в группе пробиотика, 30 в группе синбиотика и 28 в группе плацебо). HbA1c значительно снизился в группе приема

синбиотиков, и различия в группах приема синбиотика и пробиотика по сравнению с плацебо были значительными. Средняя концентрация глюкозы плазмы натощак значительно снизилась в группах приема синбиотика и пробиотика в течение периода исследования, и значительная разница наблюдалась в группе синбиотика по сравнению с плацебо. Средний уровень инсулина натощак и HOMA-IR снизились, а индекс чувствительности к инсулину QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) увеличился в группе синбиотика по сравнению с группой плацебо. Основным результатом данного исследования стало то, что лечение синбиотиками снизило уровень глюкозы в плазме крови, уровень инсулина, HbA1c и инсулинорезистентность по сравнению с плацебо. Пробиотики также повлияли на снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо [53].

T. Palacios et al. провели пилотное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с целью оценки влияния мультиштаммового пробиотика, а также сочетания метформина с пробиотиком на маркеры гликемии у пациентов с предиабетом или СД2. 60 участников были рандомизированы на прием либо мультиштаммового пробиотика, либо плацебо. Результаты показали, что прием пробиотика отдельно и в сочетании с метформином увеличивал концентрацию бутирата в плазме и относительную численность бактерий, продуцирующих КЦЖК (*Bifidobacterium breve*, *Bacteroides caccae*, *Bacteroidales bacterium*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium hathewayi*). Исследование показало, что введение мультиштаммового пробиотика в течение 12 нед. не оказало общего влияния на метаболические и системные маркеры воспаления у пациентов с предиабетом и недавно диагностированным СД2. Однако в группе приема метформина в сочетании с пробиотиком наблюдалось снижение уровня глюкозы в плазме натощак и резистентности к инсулину по сравнению с группой плацебо [54].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании, проведенном H. Ejtahed, 64 пациента с СД2 в возрасте от 30 до 60 лет были разделены на две группы. Пациенты в экспериментальной группе употребляли 300 г/день пробиотического йогурта, содержащего *Lactobacillus acidophilus* La5 и *Bifidobacterium lactis* Bb12, а пациенты в контрольной группе употребляли 300 г/день обычного йогурта в течение 6 нед. У пациентов с СД2 наблюдалось снижение уровня глюкозы в крови натощак и уровня HbA1c. Кроме того, прием пробиотика оказывал антиоксидантный эффект, увеличивая активность супероксиддисмутазы эритроцитов и глутатионпероксидазы [51].

В целом исследования показывают, что пробиотики с несколькими штаммами более эффективны, чем пробиотики с одним штаммом. M. Oh оценил влияние *Lactobacillus plantarum* HAC01 на метаболические параметры людей с изолированным нарушением толерантности к глюкозе. Пациенты были случайным образом распределены для ежедневного приема плацебо (n = 20) или *Lactobacillus plantarum* HAC01 (n = 20) в течение 8 нед.

В группе приема пробиотика наблюдалось значительное снижение уровня глюкозы через 2 ч после приема пищи и HbA1c по сравнению с группой плацебо. Однако глюкоза в плазме натощак, инсулин, HOMA-IR, QUICKI, состав микробиоты и уровень КЦЖК существенно не изменились [55].

Систематический обзор, метаанализ и метарегрессия были проведены для изучения влияния пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков на различные биомаркеры гомеостаза глюкозы. Данные 58 исследований показали, что по сравнению с плацебо/контрольной группой введение про-/пре-/синбиотиков было связано со статистически значимыми изменениями уровня глюкозы в плазме, HbA1c, инсулина натощак, HOMA-IR и QUICKI, но не С-пептида. Возраст, исходный ИМТ, исходное значение биомаркера, дозировка про-/пребиотиков, продолжительность исследования, тип нутрицевтика и регион набора значительно влияли на потенциал использования про-/пре-/синбиотиков в качестве персонализированной дополнительной терапии сахарного диабета [56].

Метаанализ 30 исследований показал, что пробиотические/синбиотические добавки могут помочь в контроле веса у пациентов с сахарным диабетом, особенно при употреблении добавок в более высоких дозах, у пациентов моложе 60 лет и у пациентов с ожирением [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что такие факторы, как наследственная предрасположенность, диета и образ жизни, могут способствовать возникновению предиабета, а в дальнейшем и СД2. Еще одним новым фактором риска, связанным с метаболическими нарушениями, является микробиота кишечника [58]. Учитывая представленные выше данные, становится очевидным, что структурные и функциональные изменения микробиоты кишечника присутствуют не только при СД2, но и при предиабете. Эти данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника может стать мишенью для новых подходов в профилактике развития СД2. Такие терапевтические подходы, как повышение физической активности, соблюдение диеты с повышенным содержанием клетчатки и низким количеством жиров животного происхождения, а также применение метформина, арГПП-1 и добавок с пробиотиками/синбиотиками, оказывают влияние на состав микробиоты кишечника за счет увеличения численности бактерий, продуцирующих КЦЖК. Таким образом, модуляция микробиоты кишечника с помощью пробиотиков, синбиотиков может иметь положительный эффект при лечении СД2 и связанных с ним осложнений, однако необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее в будущем профилактика и лечение СД2 должны включать модуляцию микробиоты кишечника с целью улучшения метаболизма глюкозы и повышения эффективности сахароснижающей терапии.



Поступила / Received 20.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2025
Принята в печать / Accepted 11.02.2025

Список литературы / References

- Diener C, Reyes-Escogido ML, Jimenez-Ceja LM, Matus M, Gomez-Navarro CM, Chu ND et al. Progressive Shifts in the Gut Microbiome Reflect Prediabetes and Diabetes Development in a Treatment-Naive Mexican Cohort. *Front Endocrinol.* 2021;11:602326. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.602326>.
- Iatcu CO, Steen A, Covasa M. Gut Microbiota and Complications of Type-2 Diabetes. *Nutrients.* 2021;14(1):166. <https://doi.org/10.3390/nu14010166>.
- Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, Lundqvist A, Olsson LM, Krämer M et al. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metab.* 2020;32(3):379–390.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.011>.
- Moffa S, Mezza T, Cefalo CMA, Cinti F, Impronta F, Sorice GP et al. The Interplay between Immune System and Microbiota in Diabetes. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:9367404. <https://doi.org/10.1155/2019/9367404>.
- Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miglino GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- Zhang D, Jian YP, Zhang YN, Li Y, Gu LT, Sun HH et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>.
- Masse KE, Lu VB. Short-chain fatty acids, secondary bile acids and indoles: gut microbial metabolites with effects on enteroendocrine cell function and their potential as therapies for metabolic disease. *Front Endocrinol.* 2023;25:14:1169624. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1169624>.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
- 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>.
- 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>.
- Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature.* 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
- Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015;64(11):1744–1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>.
- 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>.
- Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, Xiao X. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *mBio.* 2024;15(1):e0203223. <https://doi.org/10.1128/mbio.02032-23>.
- Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e71108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071108>.
- Zhang Z, Tian T, Chen Z, Liu L, Luo T, Dai J. Characteristics of the gut microbiome in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *Peer J.* 2021;24:9:e10952. <https://doi.org/10.7717/peerj.10952>.
- Egshatyan L, Kashtanova D, Popenko A, Tkacheva O, Tyakht A, Alexeev D et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect.* 2016;5(1):1–9. <https://doi.org/10.1530/EC-15-0094>.
- Belzer C, de Vos WM. Microbes inside – from diversity to function: the case of Akkermansia. *ISME J.* 2012;6(8):1449–1458. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.6>.
- Diener C, Reyes-Escogido ML, Jimenez-Ceja LM, Matus M, Gomez-Navarro CM, Chu ND et al. Progressive Shifts in the Gut Microbiome Reflect Prediabetes and Diabetes Development in a Treatment-Naive Mexican Cohort. *Front Endocrinol.* 2021;11:602326. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.602326>.
- Allin KH, Tremaroli V, Caesar R, Jensen BAH, Damgaard MTF, Bahl MI et al. Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia.* 2018;61(4):810–820. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4550-1>.
- Wang L, Yu X, Xu X, Ming J, Wang Z, Gao B et al. The Fecal Microbiota Is Already Altered in Normoglycemic Individuals Who Go on to Have Type 2 Diabetes. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:598672. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.598672>.
- 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>.
- De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care.* 2017;40(1):54–62. <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>.
- Wang Z, Saha S, Van Horn S, Thomas E, Traini C, Sathe G et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2017;1(1):e00009. <https://doi.org/10.1002/edm2.9>.
- Ying X, Rongjiong Z, Kahaer M, Chunhui J, Wulasihan M. Therapeutic efficacy of liraglutide versus metformin in modulating the gut microbiota for treating type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2023;14:1088187. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1088187>.
- Tsai CY, Lu HC, Chou YH, Liu PY, Chen HY, Huang MC et al. Gut Microbial Signatures for Glycemic Responses of GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetic Patients: A Pilot Study. *Front Endocrinol.* 2022;12:814770. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.814770>.
- Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janes A, Price HC, Tadayon S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100–109. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- García-Montero C, Fraile-Martínez O, Gómez-Lahoz AM, Pekarek L, Castellanos AJ, Nogueras-Fraguas F et al. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients.* 2021;13(2):699. <https://doi.org/10.3390/nu13020699>.
- Campaniello D, Corbo MR, Sinigaglia M, Speranza B, Racioppo A, Altieri C, Bevilacqua A. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients.* 2022;14(12):2456. <https://doi.org/10.3390/nu14122456>.
- Fava F, Gitau R, Griffin BA, Gibson GR, Tuohy KM, Lovegrove JA. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. *Int J Obes.* 2013;37(2):216–223. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.33>.
- Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the Composition of the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2021;13(8):2795. <https://doi.org/10.3390/nu13082795>.
- Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1100–1101.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.034>.
- O'Keefe SJ. Plant-based foods and the microbiome in the preservation of health and prevention of disease. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(2):265–266. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz127>.
- Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73(3):318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>.
- Wilson AS, Koller KR, Ramaboli MC, Nesengani LT, Ocivik S, Chen C et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig Dis Sci.* 2020;65(3):723–740. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06112-w>.
- García-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front Microbiol.* 2018;9:890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>.
- Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell.* 2014;159(4):789–799. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>.
- Papa E, Docktor M, Smillie C, Weber S, Preheim SP, Gevers D et al. Non-invasive mapping of the gastrointestinal microbiota identifies children

- with inflammatory bowel disease. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e39242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039242>.
42. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr*. 2017;117(12):1645–1655. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001593>.
 43. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812–1821. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309957>.
 44. Lombardo M, Aulisa G, Marcon D, Rizzo G, Tarsitano MG, Di Renzo L et al. Association of Urinary and Plasma Levels of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) with Foods. *Nutrients*. 2021;13(5):1426. <https://doi.org/10.3390/nu13051426>.
 45. Campaniello D, Corbo MR, Sinigaglia M, Speranza B, Racioppo A, Altieri C, Bevilacqua A. How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients*. 2022;14(12):2456. <https://doi.org/10.3390/nu14122456>.
 46. Estaki M, Pither J, Baumeister P, Little JP, Gill SK, Ghosh S et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 2016;4(1):42. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7>.
 47. Liu Y, Wang Y, Ni Y, Cheung CKY, Lam KSL, Wang Y et al. Gut Microbiome Fermentation Determines the Efficacy of Exercise for Diabetes Prevention. *Cell Metab*. 2020;31(1):77–91.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.001>.
 48. Motiani KK, Collado MC, Eskelinen JJ, Virtanen KA, Löytyniemi E, Salminen S et al. Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(1):94–104. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002112>.
 49. Allen JM, Mailing LJ, Niemiro GM, Moore R, Cook MD, White BA et al. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(4):747–757. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>.
 50. Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, González-Soltero R, Pérez M, Montalvo-Lominchar MG et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>.
 51. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Nafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition*. 2012;28(5):539–543. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.08.013>.
 52. Soltani S, Ashoori M, Dehghani F, Meshkini F, Clayton ZS, Abdollahi S. Effects of probiotic/synbiotic supplementation on body weight in patients with diabetes: a systematic review and meta-analyses of randomized-controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01338-x>.
 53. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Jafari P, Ebrahimi MT, Amini M. The effects of probiotics and synbiotic supplementation on glucose and insulin metabolism in adults with prediabetes: a double-blind randomized clinical trial. *Acta Diabetol*. 2018;55(10):1019–1028. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1175-2>.
 54. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, Madigan CD, Lam YY, Manuel R et al. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*. 2020;12(7):2041. <https://doi.org/10.3390/nu12072041>.
 55. Oh MR, Jang HY, Lee SY, Jung SJ, Chae SW, Lee SO, Park BH. *Lactobacillus plantarum* HAC01 Supplementation Improves Glycemic Control in Prediabetic Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(7):2337. <https://doi.org/10.3390/nu13072337>.
 56. Paul P, Kaul R, Harfouche M, Arabi M, Al-Najjar Y, Sarkar A et al. The effect of microbiome-modulating probiotics, prebiotics and synbiotics on glucose homeostasis in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2022;185:106520. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106520>.
 57. Soltani S, Ashoori M, Dehghani F, Meshkini F, Clayton ZS, Abdollahi S. Effects of probiotic/synbiotic supplementation on body weight in patients with diabetes: a systematic review and meta-analyses of randomized-controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01338-x>.
 58. Тульский АА, Мыринова ОА, Щетинина АО, Мартиросян НС, Гончарова ЕВ, Кузина ИА и др. Ассоциация между кишечной микробиотой и дисфункцией щитовидной железы. *Медицинский совет*. 2024;(6):240–249. <https://doi.org/10.21518/ms2024-073>.
 - Тульский АА, Мыринова ОА, Щетинина АО, Мартиросян НС, Гончарова ЕВ, Кузина ИА et al. Association between gut microbiota and thyroid dysfunction. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(6):240–249. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-073>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, О.А. Мыринова

Написание текста – О.А. Мыринова, А.А. Тульский, А.О. Щетинина

Сбор и обработка материала – О.А. Мыринова, А.А. Тульский, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинина, Э.А. Эльмурзаева

Обзор литературы – О.А. Мыринова, А.А. Тульский, А.О. Щетинина, Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова, Э.А. Эльмурзаева

Анализ материала – Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, М.Э. Тельнова

Редактирование – Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Петунина

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Myrinova, Narine S. Martirosian, Nina A. Petunina

Text development – Andrey A. Tulskey, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina

Collection and processing of material – Andrey A. Tulskey, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina, Narine S. Martirosian, Elmira A. Elmurzaeva

Literature review – Andrey A. Tulskey, Olga A. Myrinova, Anna O. Shchetinina, Narine S. Martirosian, Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova, Elmira A. Elmurzaeva

Material analysis – Ekaterina V. Goncharova, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova

Editing – Narine S. Martirosian, Nina A. Petunina

Approval of the final version of the article – Nina A. Petunina

Информация об авторах:

Мыринова Ольга Александровна, аспирант кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7893-145X>; myrinova_o_a@staff.sechenov.ru

Тульский Андрей Алексеевич, аспирант кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9403-265X>; andrey.a.tulsky@gmail.com

Щетинина Анна Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; shchetinina_a_o@staff.sechenov.ru

Мартиросян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru

Эльмурзаева Эльмира Акрамовна, студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0004-7026-4471>; elmi.rami@yandex.ru

Петунина Нина Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Olga A. Myrinova, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7893-145X>; myrinova_o_a@staff.sechenov.ru

Andrey A. Tulsy, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9403-265X>; andrey.a.tulsy@gmail.com

Anna O. Shchetinina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; shchetinina_a_o@staff.sechenov.ru

Narine S. Martirosian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru

Ekaterina V. Goncharova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru

Irina A. Kuzina, Assistant at the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Milena E. Telnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru

Elmira A. Elmurzaeva, Student of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-7026-4471>; elmi.rami@yandex.ru

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru

Цифровые технологии в самостоятельном контроле глюкозы крови и их клиническая значимость

И.Н. Григорьева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>, grigorieva2024@yandex.ru

Н.Л. Тов², <https://orcid.org/0000-0002-9734-1826>, nikita.tov@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

В XXI в. распространенность сахарного диабета (СД) существенно выросла как в Российской Федерации, так и во всем мире. Цель: охарактеризовать методы диагностики СД, проанализировать клиническую значимость самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови (СКГК), а также влияние цифровых технологий СКГК на гликемический контроль у пациентов с СД и их приверженность лечению СД. Многие международные (UKPDS, DCCT, ACCORD, ADVANCE, VADT) и российские (Федеральный регистр СД в РФ) исследования показали, что СД не только приводит к целому ряду осложнений, но и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смертности больных СД. Гипергликемия определяет СД, а гликемический контроль имеет фундаментальное значение для лечения СД. Для минимизации риска развития осложнений СД пациентам необходимо поддерживать гликемию в пределах целевых значений различными методами (определение HbA1c, непрерывный мониторинг глюкозы и др.), а также с помощью структурированного СКГК. Современный высокоточный глюкометр Контур Плюс Уан (Contour®Plus ONE) с русскоязычным мобильным приложением Контур Диабитис (Contour™Diabetes) прост и удобен в использовании, оснащен дополнительными опциями, а также функцией дистанционного мониторинга уровня ГК, что улучшает клиническую и экономическую эффективность лечения СД2 и может помочь ограничить прогрессирование заболевания. В эпоху прецизионной медицины использование цифровых технологий здравоохранения в СКГК обеспечивает стратегию повышения приверженности лечению пациентов с СД, а следовательно, и результативность, и безопасность лечения СД в реальных условиях.

Ключевые слова: сахарный диабет, методы диагностики, самоконтроль глюкозы крови, глюкометр, мобильное приложение

Благодарности. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Для цитирования: Григорьева ИН, Тов НЛ. Цифровые технологии в самостоятельном контроле глюкозы крови и их клиническая значимость. *Медицинский совет.* 2025;19(6):60–66. <https://doi.org/10.21518/ms2025-168>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Digital technologies in self-monitoring of blood glucose and their clinical significance

Irina N. Grigor'eva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>, grigorieva2024@yandex.ru

Nikita L. Tov², <https://orcid.org/0000-0002-9734-1826>, nikita.tov@gmail.com

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

In the 21st century, the prevalence of diabetes mellitus (DM) has increased significantly both in the Russian Federation and worldwide. Objective: to characterize the methods for diagnosing DM, analyze the clinical significance of self-monitoring of blood glucose (SMBG), and the impact of digital SBG technologies on glycemic control in DM patients and their adherence to DM treatment. Many international (UKPDS, DCCT, ACCORD, ADVANCE, VADT) and Russian (Federal Register of DM in the Russian Federation) studies have shown that DM not only leads to a number of complications, but also increases the risk of cardiovascular diseases, which are the main cause of death in patients with DM. Hyperglycemia determines DM, and glyce-mic control is fundamental for DM treatment. To minimize the risk of DM complications, patients need to maintain glycemia within target values using various methods (HbA1c determination, continuous glucose monitoring, flash glucose monitoring etc.), as well as with the help of structured SMBG. The modern high-precision glucometer Contour®Plus ONE with the Russian-language mobile application Contour™Diabetes is simple and easy to use, equipped with additional options, as well as a function for remote monitoring of the glucose level, which improves the clinical and economic effectiveness of T2DM treatment

and can help limit the progression of the disease. In conclusion, in the era of precision medicine, the use of digital health technologies in SMBG provides a strategy for increasing adherence to treatment in patients with DM, and therefore the effectiveness and safety of DM treatment in real conditions.

Keywords: diabetes mellitus, diagnostic methods, self-monitoring of blood glucose, glucometer, mobile application

Acknowledgments. The work was carried out within the framework of the topic of the state task "Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention", 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

For citation: Grigor'eva IN, Tov NL. Digital technologies in self-monitoring of blood glucose and their clinical significance. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-168>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является хроническим инвазидирующим заболеванием, приводящим к развитию тяжелых осложнений и требующим значительных экономических затрат [1]. Согласно исследованию, проведенному Международной федерацией диабета (IDF), в мире в 2021 г. примерно 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет страдали СД, к 2030 г. прогнозируют увеличение числа людей, живущих с СД, до 643 млн и к 2045 г. – до 783 млн [2]. В США проживают 23,1 млн человек с диагнозом СД, примерно у 5% – СД 1-го типа (СД1) [3]. Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г., по данным Федерального регистра СД, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них СД1 – 5,58% (277,1 тыс.), СД2 – 92,33% (4,58 млн) [4]. По мнению IDF, при сохранении такого стремительного распространения «эпидемии» СД и при отсутствии профилактических мер по предупреждению «эпидемии» СД «экономические затраты на лечение только этого заболевания превысят доходы от экономического роста всех стран мира», потому в 2006 г. принята Резолюция ООН о необходимости объединиться всему населению планеты для борьбы с нарастающей распространенностью СД [1].

Основной задачей в борьбе с СД признано достижение целевых показателей глюкозы крови (ГК) и их поддержание, что обеспечивает значительное снижение частоты осложнений СД и их прогрессирования. Цель данной статьи – охарактеризовать методы диагностики СД, проанализировать клиническую значимость самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови (СКГК), а также влияние цифровых технологий СКГК на гликемический контроль у пациентов с СД и их приверженность лечению СД.

Для информационного поиска произведен анализ публикаций: метаанализов, обзорных статей, клинических исследований, клинических рекомендаций, национальных стандартов РФ, российских и международных консенсусов – на русском или английском языке через общедоступные базы данных eLIBRARY.RU, PubMed/MEDLINE, Embase, Google Scholar с 1975 г. до декабря 2024 г., чтобы определить приемлемые исследования, где были изучены современные методы диагностики СД и самоконтроля гипергликемии с использованием

следующих терминов: «сахарный диабет», «история методов диагностики сахарного диабета», «самоконтроль глюкозы крови», «непрерывный мониторинг гликемии», «флеш-мониторинг глюкозы», «гликированный гемоглобин», «глюкометр», «мобильное приложение». Извлечены все подходящие исследования и изучены ссылки на все выбранные исследования.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

История описания отдельных симптомов у больных СД насчитывает более двух тысячелетий: во II в. н. э. в Греции Аретей Каппадокийский впервые представил полное клиническое описание заболевания, сопровождающегося чрезмерным количеством мочи, дал название «диабет», поскольку греческое слово «диабайн» обозначает полиурию, а позже, в XVII в., Томас Уиллис, учитывая сладкий вкус мочи, добавил термин «сахарный диабет» [5].

В 1838 г. впервые выделен избыток сахара из сыворотки крови больного СД [6]. Назрела необходимость количественного контроля уровня глюкозы – в середине XIX в. предложены химические методы качественного определения глюкозы в моче, а в 1964 г. разработан полуколичественный тест для определения ГК с помощью полосок Dextrostix, однако цветовая шкала оценки результатов была несовершенной [6]. Первый фотометрический глюкометр Ames Reflectance Meter с использованием Dextrostix был выпущен в 1970 г., но был громоздким, дорогостоящим и искажал результаты измерений; затем выпустили другие модели глюкометров, зачастую с техническими ограничениями: так, глюкометр Eyetone не идентифицировал уровни ГК выше 400 мг/дл и др. [6]. Цифровые глюкометры с памятью для хранения измеренных показателей появились в 1970–1980-х гг. [5, 6]. Первоначально планировалось использование глюкометров обученным медицинским персоналом, но благодаря совершенствованию функционала они стали пригодными для пациентов и сегодня являются необходимым инструментом для СКГК. Инновации в контроле за показателями ГК при СД – появление дистанционных технологий и опции удаленного мониторинга ГК – позволили врачу и пациенту вовремя корректировать терапию СД.

НБА1С КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

«Золотым стандартом» для мониторинга гликемического контроля остается определение гликированного гемоглобина (HbA1c). Для диагностики СД выбран уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 ммоль/моль) [7]. По данным Федерального регистра СД за период 2010–2022 гг., в РФ доля пациентов с лабораторно измеренным HbA1c $< 7\%$ в динамике 2010–2022 гг. составляла: при СД1 24,4% $\rightarrow$ 29%, при СД2 41,5% $\rightarrow$ 42,2% [4]. Концентрация HbA1c в крови отражает уровень метаболизма глюкозы за 3 мес. и определяет, были ли достигнуты и поддерживались целевые показатели гликемии пациентов, что имеет существенную прогностическую ценность для оценки развития осложнений СД [8]. В трех знаковых исследованиях: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation (ADVANCE), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) и Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) – показано, что более низкие уровни HbA1c связаны с уменьшением возникновения или прогрессирования микрососудистых осложнений при СД [8]. Однако у HbA1c есть некоторые ограничения: на его уровень влияют болезни крови, печени, почек, суставов, алкоголизм, беременность, прием целого ряда препаратов и др.; HbA1c не дает информации об изменениях ГК ежедневно и в течение дня, а также показатель HbA1c не обеспечивает оценки вариабельности гликемии или гипогликемии [5].

СИСТЕМЫ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ

Системы НМГ, одобренные FDA в 1999 г., измеряют глюкозу в интерстициальной жидкости непрерывно с частотой 5–15 мин с помощью устанавливаемых подкожно сенсоров [7]. Существует разница между отображаемым значением интерстициальной и капиллярной глюкозы (на 8–20 мин). Таким образом, в случае стабильного уровня ГК отображаемые уровни будут близки к уровням капиллярной глюкозы, однако во время быстрого повышения или понижения уровня ГК отображаемое значение, как правило, будет ниже или выше соответственно [7]. Поэтому в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом указано: «...в настоящее время НМГ в реальном времени и флеш-мониторинг глюкозы (ФМГ) не исключают традиционный самоконтроль гликемии!» [7].

САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

СКГК не зависит от вышеперечисленных факторов для HbA1c и НМГ и при этом предоставляет возможность количественно измерить концентрацию глюкозы в капиллярной крови, немедленно получить информацию о гипер- или гипогликемии, вариабельности гликемии. Такая оперативная обратная связь позволяет пациенту и лечащему врачу без задержки корректировать терапию СД. По этим причинам СКГК является популярным дополнением к традиционному тестированию HbA1c: показана корреляция между более высокой частотой СКГК и более низким

уровнем HbA1c [9, 10]. Американская диабетическая ассоциация считает СКГК критически важным компонентом лечения СД [8, 11]. СКГК позволяет пациентам оценить свою индивидуальную реакцию на терапию и понять, достигаются ли целевые показатели гликемии. Интеграция результатов СКГК в лечение СД может быть полезным инструментом для руководства лечебным питанием и физической активностью, предотвращения гипогликемии и корректировки доз лекарств. Необходимо научить пациента и членов его семьи и близких [12] использовать данные СКГК для достижения конкретных целей управления СД. Структурированный СКГК особенно важен для пациентов, получающих инсулин, для мониторинга и профилактики бессимптомной гипогликемии и гипергликемии [8]. Структурированный СКГК – это схема СКГК с четко определенными сроками и частотой измерений уровня ГК [8]. В российских Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом при СД1 и СД2 на интенсифицированной инсулинотерапии СКГК рекомендуется не менее 4 раз ежедневно; при СД2 на фоне пероральной сахароснижающей терапии и/или лечения агонистами рецепторов ГПП-1 и/или базальным инсулином СКГК рекомендуется с частотой не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю; при СД2 на фоне диетотерапии – с частотой 1 раз в неделю в разное время суток [7].

ЦЕННОСТЬ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

СД способен индуцировать множество макро- и микрососудистых осложнений, которые повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся основной причиной смертности больных СД [4]. Так, в глобальной наблюдательной проспективной программе исследования DISCOVER (ClinicalTrials.gov; NCT02322762), проведенной в 38 странах, среди пациентов с СД2 общая распространенность микро- и макрососудистых осложнений составила 18,8 и 12,7% соответственно [13, 14]. В знаковом проспективном исследовании СД в Великобритании (UKPDS) подтвердили, что интенсивный гликемический контроль связан со значительным снижением частоты микрососудистых и нейропатических осложнений у пациентов с СД2 [14, 15]. Долгосрочное наблюдение за когортами UKPDS показало стойкое влияние раннего гликемического контроля на большинство микрососудистых осложнений [15, 16]. Сердечно-сосудистые заболевания являются более частой причиной смерти, чем микрососудистые осложнения, в популяциях с СД: в исследовании по контролю диабета и осложнений (The Diabetes Control and Complications Trial – DCCT) доказана польза интенсивного гликемического контроля для сердечно-сосудистой системы у пациентов на ранних стадиях СД1 и СД2 [11].

Однако ценность СКГК для улучшения гликемического контроля неоднозначна для пациентов с инсулиннезависимым СД2 в разных исследованиях [16–21]. Так, в проспективном 191-центровом исследовании в Германии и Австрии

($n = 24\,500$ пациентов) показано, что более частые измерения уровня ГК связаны с лучшим метаболическим контролем у пациентов с СД1 и СД2, получавших инсулин (в обоих случаях снижение HbA1c на 0,16% для одного дополнительного СКГК/день, $p < 0,0001$), а у пациентов с СД2, принимавших только пероральные препараты или соблюдавших диету, не выявлено положительного влияния СКГК на метаболический контроль (увеличение HbA1c на 0,14% для одного дополнительного СКГК/день, $p < 0,0001$) [16, 17]. В Великобритании в РКИ доказано отсутствие влияния СКГК на HbA1c, артериальное давление, липиды крови и качество жизни у пациентов с СД2 [18]. В проспективном австралийском исследовании СД2 The Fremantle Diabetes Study ($n = 1\,286$ пациентов) ни тестирование СКГК, ни его частота не связаны с гликемическим эффектом у пациентов с СД2 независимо от лечения [19]. Даже при объединении результатов The Fremantle Diabetes Study с тремя другими исследованиями СКГК при СД2: итальянским проектом Qualità ed Esito in Diabetologia (QuED), анализом программы медицинского обслуживания Kaiser Permanente Northern California и немецким исследованием ROSSO – при постоянном использовании СКГК среднее значение HbA1c всех четырех исследований находилось в диапазоне +0,2–0,3% по сравнению с пациентами, не выполняющими СКГК [19, 20]. Однако в последующие годы наблюдения первоначальная большая разница почти исчезла; метаболический контроль улучшился значительно больше у пациентов, использующих СКГК, чем у непользователей [20, 21]. Аналогичным образом в когорте Kaiser Permanente наблюдали улучшение HbA1c примерно на 0,6% после начала СКГК, в то же время HbA1c ухудшился на 0,2% у непользователей [19, 20].

Во многих работах приведены доказательства того, что структурированный СКГК помогает всем пациентам с СД2 добиться улучшения гликемического контроля независимо от терапии, а также у детей и у взрослых с СД1, что подтверждено в недавних систематических обзорах и мета-анализах, выполненных в рамках исследования PROSPERO (Trial registration: CRD42021285604) [8, 9, 21–33].

В частности, исследования контроля СД и его осложнений подтвердили, что СКГК является существенным фактором в достижении хорошего гликемического контроля и даже снижения ИМТ вне зависимости от расовой принадлежности пациентов с СД: такие результаты получены в 10 странах Центральной и Восточной Европы, в Великобритании, Китае, Танзании, Саудовской Аравии, Индонезии, Сингапуре, США, Бразилии, несмотря на то, что существуют генетические особенности СД [8, 21–35].

Однако многие из этих исследований были сосредоточены на улучшении контроля уровня ГК у приверженных пациентов, а не на уровне приверженности, необходимом для получения этого влияния на гликемический контроль. В Саудовской Аравии большинство пациентов с СД2 продемонстрировали умеренную приверженность к СКГК (58,5%), 14,3% – высокую приверженность, в то время как 27,1% имели низкую приверженность [25, 26]. Распространенность использования домашнего глюкометра в Пакистане составила 59% [35, 36], относительно низкая

распространенность наблюдалась в Малайзии – 15,3%, 8,6% – в Бангладеш и 34% – в Западной Кении [35, 36] из-за финансовых, психосоциальных и других факторов, связанных с пациентом, способствующих недостаточному использованию СКГК [36, 37].

Повышению приверженности к контролю ГК и улучшению практики СКГК способствует осведомленность о СД и его осложнениях: показано, что знания и навыки пациента, связанные с СКГК, являются ключевым критерием эффективного проведения СКГК [37, 38]. Кроме того, появляется все больше доказательств того, что цифровые технологии применяются в системе здравоохранения в качестве дополнительного метода, чтобы увеличить контакт с пациентами с СД1 и СД2, что приводит к улучшению контроля гликемии [38]. Например, американские пациенты с СД1, читающие блоги – особый вид социальных сетей – с информацией о СД, демонстрируют более низкие значения HbA1c (7,0%), чем непользователи блогов (7,5%, $p = 0,006$) [3]. Кроме того, СКГК, имеющий следствием улучшение управления СД, может обеспечить существенную экономию средств для системы здравоохранения, что подчеркивает значимость удобных для пользователя методов СКГК [30, 31].

ПОТЕНЦИАЛ СОВРЕМЕННОГО ГЛЮКОМЕТРА С МОБИЛЬНЫМ ПРИЛОЖЕНИЕМ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ

Выбор глюкометра является важным условием для полноценного ведения пациентов с СД и профилактики осложнений заболевания. Современные индивидуальные глюкометры по параметрам аналитической и клинической точности должны соответствовать Национальному стандарту ГОСТ Р ИСО 15197-2015 (ISO 15197:2013): при тестировании глюкометра при уровне глюкозы плазмы $< 5,6$ ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на $\pm 0,8$ ммоль/л, при уровне глюкозы плазмы $\geq 5,6$ ммоль/л 95% измерений должны отклоняться от эталонного анализатора не более чем на $\pm 15\%$. 99% результатов должны быть в пределах зон А и В консенсусной сетки ошибок Паркса¹ [7, 39].

При использовании высокоточного и простого в использовании глюкометра Контур Плюс Уан (Contour®Plus ONE), интегрированного с русскоязычным приложением Контур Диабитис (Contour™Diabetes), отмечается точность при более жестком диапазоне отклонений, чем требуют современные стандарты точности ГОСТа, с 95% результатов в пределах $\pm 0,52$ ммоль/л или $\pm 9,4\%$; 99,8% результатов глюкометра Контур Плюс Уан попадают в зону А консенсусной сетки ошибок [39, 40]. При сравнении с тремя другими современными системами для СКГК по характеристикам эффективности и точности системы при эксплуатации пользователем (user performance) система Контур Плюс Уан показала лучшие результаты (оценка по Международному стандарту ISO 15197:2013) [41, 42]. Важно, что система

¹ ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. Режим доступа: <https://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=200122>.

Контур Плюс Уан продемонстрировала 99% результатов в диапазоне $\pm 15\%$ ($\pm 0,8$ ммоль/л) в руках у непрофессиональных пользователей (134 пациента с СД1 и СД2) и медицинского персонала исследования [39, 40].

Показания глюкометра Контур Плюс Уан корректируются с учетом уровня гематокрита, который оказывает определенное влияние на показатели ГК (влияние гематокрита не превышает пределов ≤ 10 мг/дл и/или $\leq 10\%$) [41, 42]. Технология «Без кодирования» (пациенту не нужно вводить код, указанный на упаковке тест-полосок) ликвидирует шанс ошибочных результатов из-за неверного кодирования глюкометра. Технология «Второй шанс» позволяет пациентам измерить уровень ГК, используя ту же полосу, если первой капли крови недостаточно – есть возможность нанести вторую каплю крови в течение 60 с.

Функция «Умная подсветка» (smartLIGHT™) глюкометра Контур Плюс Уан (цветной индикатор диапазона уровня ГК) мгновенно показывает, находится ли уровень ГК в целевом диапазоне. Эта функция связана с высоким уровнем удовлетворенности пациентом измерениями уровня ГК [24, 25]. Контур Плюс Уан оснащен функцией напоминаний для приема препарата, измерения уровня ГК с возможностью установить временной период: через 30 мин, 1 ч, 90 мин или 2 ч. Память глюкометра позволяет сохранить 800 последних результатов измерения, в приложении Контур Диабитис хранится неограниченное количество показателей.

Глюкометр Контур Плюс Уан предоставляет дополнительные опции, обеспечиваемые мобильным приложением Контур Диабитис, что дает возможность пациенту вести электронный дневник самоконтроля: результаты измерений ГК передаются в приложение по Bluetooth, к ним можно добавить характеристики питания, дозу препаратов, время и тип физической активности, определять среднее значение гликемии за период 7, 14, 30 и 90 дней. С помощью функции отчета пациент может предоставлять врачу в электронном виде достоверную информацию об управлении СД из приложения Контур Диабитис. Функция «Мои тенденции» в приложении Контур Диабитис распознает 14 разных тенденций гликемии, что важно для своевременного принятия решения врачом и пациентом об изменении тактики лечения.

Контур Плюс Уан продемонстрировал пригодность для применения у разных категорий пациентов, значения ГК, полученные с помощью этого глюкометра, соответствовали критериям точности стандарта ISO 15197:2013 [43, 44]. Также Контур Плюс Уан хорошо зарекомендовал себя при СКГК у беременных женщин, в гериатрической практике и в условиях COVID-19 [43–45].

В проспективном 6-месячном исследовании показано, что у пациентов с СД2 (по сравнению с контрольной группой с СД2 без СКГК) использование для СКГК глюкометра Контур Плюс Уан, синхронизированного с мобильным приложением Health2Sync (программа SugO365), имело своим следствием снижение ИМТ ($p = 0,006$), случайного уровня ГК ($p = 0,013$), улучшение уровня HbA1c ($p = 0,008$), а также качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL, оцененное с помощью опросника SF-36): по шкале ролевого эмоционального функционирования и по домену физического здоровья [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СКГК с помощью портативных глюкометров, используемых пациентами дома, является общепринятой составляющей частью современной концепции самостоятельного управления СД с целью установить более интенсивный гликемический контроль, который снижает частоту осложнений и улучшает качество жизни пациентов с СД. Использование инновационных технологий определяет новые горизонты в ведении пациентов с СД с помощью современных глюкометров и мобильных приложений. Перспективным направлением является внедрение искусственного интеллекта в управление СД.

Система Контур Плюс Уан с мобильным приложением Контур Диабитис отвечает требованиям к глюкометрам современных стандартов, позволяет оперативно контролировать ГК и повышать приверженность пациентов самостоятельному управлению заболеванием.



Поступила / Received 22.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025
Принята в печать / Accepted 12.04.2025

Список литературы / References

1. Резолюция ООН по сахарному диабету. *Сахарный диабет*. 2007;10(1):2–3. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5906>. Resolution on Diabetes Mellitus from United Nations organization. *Diabetes Mellitus*. 2007;10(1):2–3. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5906>.
2. M Magliano DJ, Boyko EJ. *IDF DIABETES ATLAS*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914061>.
3. Oser SM, Stuckey HL, Parascando JA, McGinley EL, Berg A, Oser TK. Glycated Hemoglobin Differences Among Blog-Reading Adults With Type 1 Diabetes Compared With Those Who Do Not Read Blogs: Cross-Sectional Study. *JMIR Diabetes*. 2019;4(2):e13634. <https://doi.org/10.2196/13634>.
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Сазонова ДВ и др. 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 et al. 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>.
5. Кузина ИА, Гончарова ЕВ, Мартиросян НС, Тельнова МЭ, Недосугова ЛВ, Тульский АА и др. Исторические аспекты диагностики и контроля сахарного диабета. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1216–1220. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201890>. Kuzina IA, Goncharova EV, Martirosyan NS, Telnova ME, Nedosugova LV, Tulsy AA et al. Historical aspects of diagnosis and control of diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(10):1216–1220. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201890>.
6. Суплотова ЛА, Алиева ОО. Эволюция технологии самоконтроля гликемии. *Сахарный диабет*. 2023;26(6):566–574. <https://doi.org/10.14341/DM13063>. Suplotova LA, Alieva OO. Evolution of blood glucose self-monitoring technology. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(6):566–574. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13063>.
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
8. American Diabetes Association 6. Glycemic targets. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl. 1):S33–S40. <https://doi.org/10.2337/dc15-S009>.

9. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of Structured Versus Unstructured Self-Monitoring of Blood Glucose on Glucose Control in Patients With Non-insulin-treated Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(1):183–189. <https://doi.org/10.1177/1932296817719290>.
10. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Golan RS, Haller MJ, McGill JB et al.; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009–2014. <https://doi.org/10.2337/dc12-1770>.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
12. Kimura M, Toyoda M, Saito N, Takahashi M, Isozumi K, Kato E et al. The Importance of Patient and Family Engagement, the Needs for Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) – Our Perspectives Learned Through a Story of SMBG Assistive Devices Made by a Husband of the Patient with Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:1627–1638. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S363762>.
13. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0787-8>.
14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837–853. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742976>.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>.
16. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapp A, Grziwotz R et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(7):384–388. <https://doi.org/10.1055/s-2006-924152>.
17. Farmer AJ, Wade AN, French PD, Simon J, Yudkin P, Gray A et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2009;13(15):iii–50. <https://doi.org/10.3310/hta13150>.
18. Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1764–1770. <https://doi.org/10.2337/dc06-0268>.
19. Kolb H, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Martin S. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2007;30(1):183–184. <https://doi.org/10.2337/dc06-1916>.
20. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Kurth HJ, Kolb H et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia*. 2006;49(2):271–278. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0083-5>.
21. Morgan CL, Griffin A, Chamberlain GH, Turkiendorf A, McEwan P, Evans LM et al. A longitudinal study into the new and long-term use of self-monitoring blood glucose strips in the UK. *Diabetes Ther*. 2010;1(1):1–9. <https://doi.org/10.1007/s13300-010-0001-9>.
22. Kan K, Zhu W, Lu F, Shen Y, Gao F, Mo Y et al. Contribution of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose to the Glycemic Control and the Quality of Life in Both Insulin- and Noninsulin-Treated Patients with Poorly Controlled Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(12):707–714. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0275>.
23. Muhali SS, Muhali FS, Mfinanga SG, Sadiq AM, Marandu AA, Kyala NJ et al. Impact of Self-Monitoring Blood Glucose on Glycaemic Control Among Insulin-Treated Patients With Diabetes Mellitus in Northeastern Tanzania: A Randomised Controlled Trial. *J Diabetes Res*. 2024;2024:6789672. <https://doi.org/10.1155/2024/6789672>.
24. Al Hayek A, Al Dawish M. Evaluation of Patient Satisfaction and Clinical Efficacy of Using Blood Glucose Meters Featuring Color-Coded Indicators in Patients With Type 1 Diabetes: An Observational Hospital-Based Study. *Cureus*. 2022;14(4):e23764. <https://doi.org/10.7759/cureus.23764>.
25. AlRasheed AY, Hashim H, Alrofaie H. Adherence to Self-Monitoring of Blood Glucose and Its Related Factors Among Type 2 Diabetic Patients Attending Al-Ahsa Primary Health Care Centers in Saudi Arabia. *Cureus*. 2024;16(7):e65545. <https://doi.org/10.7759/cureus.65545>.
26. Rochmah N, Soetjipto S, Faizi M, Hisbiyah Y, Perwitasari RK, Fedora K et al. Frequent Self-Monitoring Blood Glucose Correlated to Better Medication Adherence and Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:2203–2209. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S448508>.
27. Czupryniak L, Barkai L, Bolgarska S, Bronisz A, Broz J, Cypriak K et al. Self-monitoring of blood glucose in diabetes: from evidence to clinical reality in Central and Eastern Europe – recommendations from the international Central-Eastern European expert group. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(7):460–475. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0302>.
28. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(12):775–784. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0091>.
29. Xu Y, Tan DHY, Lee JY. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2019;73(7):e13357. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13357>.
30. Chircop J, Sheffield D, Kotera Y. Systematic Review of Self-Monitoring of Blood Glucose in Patients With Type 2 Diabetes. *Nurs Res*. 2021;70(6):487–497. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000542>.
31. Machry RV, Rados DV, Gregório GR, Rodrigues TC. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;142:173–187. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.037>.
32. Zou Y, Zhao S, Li G, Zhang C. The Efficacy and Frequency of Self-monitoring of Blood Glucose in Non-insulin-Treated T2D Patients: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2023;38(3):755–764. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07864-z>.
33. Григорьева ИН, Нотова ТЕ. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*. 2023;19(1):47–56. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56>.
34. Григорьева ИН, Нотова ТЕ, Суворова ТС, Непомнящих ДЛ. Полиморфизмы генов-транспортеров оттока стеролов g5 и g8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа. *Атеросклероз*. 2024;20(1):6–15. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15>.
35. Grigoreva IN, Notova TE, Suvorova TS, Nepomnyashchikh DL. Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2024;20(1):6–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2024-20-1-6-15>.
36. Farhan SA, Shaikh AT, Zia M, Kahara BR, Muneer R, Rehman M et al. Prevalence and Predictors of Home Use of Glucometers in Diabetic Patients. *Cureus*. 2017;9(6):e1330. <https://doi.org/10.7759/cureus.1330>.
37. Zgibor JC, Simmons D. Barriers to blood glucose monitoring in a multiethnic community. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1772–1777. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1772>.
38. Polonsky WH, Fisher L. Self-monitoring of blood glucose in noninsulin-using type 2 diabetic patients: right answer, but wrong question: self-monitoring of blood glucose can be clinically valuable for noninsulin users. *Diabetes Care*. 2013;36(1):179–182. <https://doi.org/10.2337/dc12-0731>.
39. Offringa R, Sheng T, Parks L, Clements M, Kerr D, Greenfield MS. Digital Diabetes Management Application Improves Glycemic Outcomes in People With Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12(3):701–708. <https://doi.org/10.1177/1932296817747291>.
40. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S, Warchal-Windham ME, Harrison B, Morin R et al. 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>.
41. Freckmann G, Jendrike N, Baumstark A, Pleus S, Liebing C, Haug C. User Performance Evaluation of Four Blood Glucose Monitoring Systems Applying ISO 15197:2013 Accuracy Criteria and Calculation of Insulin Dosing Errors. *Diabetes Ther*. 2018;9(2):683–697. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0392-6>.
42. Pleus S, Jendrike N, Baumstark A, Mende J, Wehrstedt S, Haug C et al. Evaluation of System Accuracy, Precision, Hematocrit Influence, and User Performance of Two Blood Glucose Monitoring Systems Based on ISO 15197:2013/EN ISO 15197:2015. *Diabetes Ther*. 2024;15(2):447–459. <https://doi.org/10.1007/s13300-023-01517-y>.
43. Sheen YJ, Wang JM, Tsai PF, Lee WJ, Hsu YC, Wang CY et al. Accuracy of Point-of-Care Blood Glucometers in Neonates and Critically Ill Adults. *Clin Ther*. 2023;45(7):643–648. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.05.005>.
44. Батрак ГА, Батрак НВ, Жабурина МВ. Сахарный диабет 2-го типа: течение и исходы беременности на примере клинического случая. *Медицинский совет*. 2024;(23):118–122. <https://doi.org/10.21518/ms2024-549>.
45. Батрак ГА, Батрак НВ, Жабурина МВ. Type 2 diabetes mellitus: course and outcomes of pregnancy on the example of a clinical case. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(23):118–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-549>.
46. Болотская ЛЛ. Возможности мобильного здравоохранения для лечения диабета в условиях пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2020;(11):132–137. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-132-137>.
47. Bolotskaya LL. Capabilities of mobile health to treat diabetes in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(11):132–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-132-137>.
48. Johari SM, Razalli NH, Chua KJ, Shahar S. The efficacy of self-monitoring of blood glucose (SMBG) intervention package through a subscription model among type-2 diabetes mellitus in Malaysia: a preliminary trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2024;16(1):135. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01379-9>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Григорьева

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Григорьева

Написание текста – И.Н. Григорьева

Сбор и обработка материала – И.Н. Григорьева

Обзор литературы – И.Н. Григорьева

Анализ материала – Н.Л. Тов, И.Н. Григорьева

Статистическая обработка – И.Н. Григорьева

Редактирование – Н.Л. Тов, И.Н. Григорьева

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Григорьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Grigor'eva

Study concept and design – Irina N. Grigor'eva

Text development – Irina N. Grigor'eva

Collection and processing of material – Irina N. Grigor'eva

Literature review – Irina N. Grigor'eva

Material analysis – Nikita L. Tov, Irina N. Grigor'eva

Statistical processing – Irina N. Grigor'eva

Editing – Nikita L. Tov, Irina N. Grigor'eva

Approval of the final version of the article – Irina N. Grigor'eva

Информация об авторах:

Григорьева Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, профессор отдела образования Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; grigorieva2024@yandex.ru

Тов Никита Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней имени акад. Л.Д. Сидоровой лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; nikita.tov@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief Researcher, Professor of the Education Department of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; grigorieva2024@yandex.ru

Nikita L. Tov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine named after Academician L.D. Sidorova, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; nikita.tov@gmail.com

Значение полногеномных исследований ассоциаций и генетических шкал риска для прогнозирования развития сахарного диабета 2-го типа, его осложнений и фармакогенетики

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

В.В. Титова✉, <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

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

Резюме

Сахарный диабет (СД) 2-го типа – комплексное наследственное метаболическое расстройство, характеризующееся нарушением регуляции гомеостаза глюкозы, возникающим из-за снижения секреции инсулина и/или развития резистентности тканей к инсулину. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) успешно выявили сотни генетических локусов, связанных с риском развития СД 2-го типа, что свидетельствует о вовлечении многочисленных генов в его патогенез. Оценка генетических рисков может помочь в прогнозировании развития заболевания и выделении групп риска, в которых возможно более прицельное проведение профилактических мероприятий, включающих изменение образа жизни. Кроме того, выявление пациентов с высоким риском развития СД 2-го типа позволит проводить более раннюю диагностику и эффективное лечение на этапе минимальных нарушений углеводного обмена. Расширение знаний о патогенезе заболевания на основе знаний о функциях ассоциированных с СД 2-го типа генов может помочь в разработке новых лекарственных препаратов для контроля углеводного обмена. В перспективе трансляция генетических данных в клиническую практику имеет большой потенциал для индивидуализации управления СД 2-го типа в зависимости от ведущего патогенетического механизма его развития. В этом обзоре рассматриваются текущие достижения в области генетических исследований СД 2-го типа и возможности использования имеющихся данных в прецизионной медицине. Мы обсуждаем использование генетических данных для прогнозирования риска развития СД 2-го типа и его осложнений, а также перспективы оценки индивидуального ответа на медикаментозную терапию и изменение образа жизни.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, осложнения сахарного диабета, генетика, полногеномные исследования ассоциаций (GWAS)

Для цитирования: Демидова ТЮ, Титова ВВ. Значение полногеномных исследований ассоциаций и генетических шкал риска для прогнозирования развития сахарного диабета 2-го типа, его осложнений и фармакогенетики. *Медицинский совет.* 2025;19(6):67–74. <https://doi.org/10.21518/ms2025-187>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The value of genome-wide association studies and genetic risk scales for predicting type 2 diabetes mellitus, its complications, and pharmacogenetics

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova✉, <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

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

Abstract

Type 2 diabetes (T2D) is a complex, heritable metabolic disorder characterized by dysregulated glucose homeostasis arising from impaired insulin secretion and insulin resistance. Genome-wide association studies (GWAS) have successfully pinpointed hundreds of genetic loci associated with type 2 diabetes risk, implicating numerous genes in its pathogenesis. Genetic risk assessment can help to predict disease progression and identify at-risk populations where preventive interventions, including lifestyle modification, could be more effective. In addition, identification of patients at high risk of developing T2D will allow for earlier diagnosis and effective treatment at the stage of minimal disorders of carbohydrate metabolism. Better understanding of the pathogenesis of the disease based on knowledge of the functions of genes associated with T2D may help in the development of new drugs to control carbohydrate metabolism. In perspective, the translation of genetic data into clinical applications holds immense potential for advancing type 2 diabetes management, including the development of novel therapeutics and risk prediction strategies. This review explores recent advances in the genomics of type 2 diabetes, highlighting ongoing initiatives to promote precision health. We discuss the use of genetic data in predicting the risk of developing diabetes and its complications, as well as in predicting individual responses to medications and lifestyle interventions.

Keywords: type 2 diabetes, diabetes complications, genetics, genome-wide association studies (GWAS)

For citation: Demidova TYu, Titova VV. The value of genome-wide association studies and genetic risk scales for predicting type 2 diabetes mellitus, its complications, and pharmacogenetics. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):67–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-187>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) 2-го типа является полигенным многофакторным метаболическим заболеванием, характеризующимся сочетанием множества патогенетических механизмов, включая инсулинорезистентность и нарушение секреции инсулина, приводящих к развитию гипергликемии и связанных с ней макро- и микрососудистых осложнений и смерти от них, что вносит весомый вклад в структуру инвалидизации и смертности и диктует необходимость разработки наиболее эффективных методов профилактики и лечения. Патогенез СД 2-го типа основан на сложных взаимодействиях между генетическими особенностями и влиянием окружающей среды, в то время как характеристики образа жизни, включая питание, физическую активность и наличие ожирения, являются общепризнанными факторами, способствующими развитию СД 2-го типа; генетическая предрасположенность играет решающую роль в модуляции восприимчивости к этому заболеванию [1].

Исследования генетики СД 2-го типа изначально были сосредоточены на исследованиях генов-кандидатов, которые обнаруживались с помощью анализа сцепления на основе изучения близнецов и многодетных семей, а также генов, ответственных за развитие редких формы СД (MODY, митохондриальный и неонатальный СД), некоторые из которых ассоциированы с СД 2-го типа [2]. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS – Genome-wide association studies) позволили провести более широкое исследование генома, что привело к открытию новых локусов, связанных с риском СД 2-го типа, которые могли быть не очевидны при традиционных подходах к поиску генов-кандидатов. Гены, связанные с СД 2-го типа, которые были выявлены с помощью GWAS, дают новое представление о биологических механизмах, которые способствуют развитию заболевания. Эти исследования сыграли важную роль в анализе генетической архитектуры СД 2-го типа, предлагая понимание биологических механизмов, вовлеченных в развитие заболевания. Генетические особенности человека могут значительно влиять на его реакцию на факторы окружающей среды, модулируя как выработку инсулина, так и резистентность, тем самым влияя на его восприимчивость к СД 2-го типа [3].

ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АССОЦИАЦИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Идентификация генетических вариантов, связанных с СД 2-го типа, в первую очередь опирается на полногеномные исследования ассоциаций. Полногеномные

исследования ассоциаций – это метод, используемый для оценки взаимосвязи множества однонуклеотидных вариантов гена (SNV) и наличием заболевания путем сравнения геномов заболевших и здоровых людей. В этих исследованиях геномы исследуемых с интересующим заболеванием и без него (т. е. «случай – контроль») проверяются на большое количество однонуклеотидных вариантов/полиморфизмов (SNV/SNP). Сотни тысяч или миллионы SNP для одного человека могут быть получены с использованием высокопроизводительной технологии генотипирования SNP. Более частое выявление определенных SNP у исследуемых с наличием заболевания в сравнении со здоровыми позволяет считать данные SNP ассоциированными с изучаемой патологией.

Первые генетические исследования СД 2-го типа выявили несколько локусов восприимчивости. Ген *TCF7L2* первоначально был идентифицирован как тесно связанный с СД 2-го типа в трех независимых когортах посредством классического подхода оценки сцепления и позиционного клонирования [4]. Кроме того, были выявлены несколько других локусов, включая *PPARG* [5], *KCNJ11* [6] и *WFS1* [7]. В 2007 г. первое исследование ассоциаций по всему геному выявило новые сигналы ассоциации в *SLC30A8*, *HHEX*, *LOC387761* и *EXT2* и подтвердило ассоциацию в *TCF7L2* [8]. Ассоциация *TCF7L2* с СД 2-го типа была хорошо воспроизведена в разных этнических группах, включая российскую популяцию [9]. Вскоре после этого другие группы идентифицировали *CDKAL1*, *IGF2BP2* и *CDKN2A/B* [10]. Таким образом, первые европейские GWAS подтвердили восемь локусов восприимчивости к СД 2-го типа: *TCF7L2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *CDKN2A/B*, *PPARG* и *KCNJ11*. Кроме того, была обнаружена дополнительная связь между геном *FTO* и СД 2-го типа, хотя влияние вариантов *FTO* на восприимчивость к СД 2-го типа в основном опосредовано увеличением массы тела [11].

Первые исследования GWAS для СД 2-го типа включали выборки размером в тысячи человек и выявляли локусы восприимчивости с умеренными размерами эффекта (OR 1,2–1,4). Метаанализы первых исследований GWAS позволили эффективно увеличить размер выборки для выявления вариантов с более слабыми эффектами. В 2018 году A. Mahajan et al. сообщили о результатах метаанализа GWAS 898 130 лиц европейского происхождения (9% случаев СД 2-го типа), что стало крупнейшим европейским GWAS СД 2-го типа, были идентифицированы 403 значимых сигнала ассоциации с СД 2-го типа, соответствующих 245 локусам, в т. ч. 135 локусов были описаны впервые [12].

МЕЖЭТНИЧЕСКИЕ GWAS

Для выявления общих ассоциированных с СД 2-го типа вариантов в разных популяциях и выявления локусов, характерных для неевропейских популяций, были проведены крупные метаанализы GWAS, объединившие данные из разных этнических групп. Один из примечательных метаанализов GWAS с участием представителей нескольких этнических групп включал более 110 000 человек из европейских, восточноазиатских, южноазиатских и мексиканских/мексикано-американских популяций и выявил семь новых локусов предрасположенности к СД 2-го типа [13]. В 2020 г. межпопуляционный метаанализ, включавший 228 499 случаев и 1 178 783 контроля, в т. ч. европейцев (79,1%), афроамериканцев (4,0%), латиноамериканцев (1,5%), южноазиатов и восточноазиатов (15,4%), выявил 568 ассоциаций, среди которых были вычислены 318 ранее не зарегистрированных локусов [14]. Более поздний межэтнический метаанализ GWAS СД 2-го типа, включающий 180 834 случая СД 2-го типа и 1 159 055 контролей (51,1% европейцев, 28,4% восточноазиатов, 8,3% южноазиатов, 6,7% африканцев и 5,6% латиноамериканцев), выявил 277 локусов, включая 11 новых [15]. К 2022 г. проведение GWAS и их метаанализы привели к идентификации более 700 генетических локусов, предрасполагающих людей к СД 2-го типа. Недавний межэтнический GWAS СД 2-го типа у 2,5 млн человек, среди которых были 428 452 пациента с СД 2-го типа, включавший европейскую, восточноазиатскую, афроамериканскую, латиноамериканскую и южноазиатскую популяции (39,7% неевропейского происхождения), выявил 1 289 независимых сигналов ассоциации, которые сопоставляются с 611 локусами, из которых 145 локусов ранее не были зарегистрированы [16].

Размеры эффекта недавно идентифицированных SNP, связанных с СД 2-го типа, как правило, были меньше ($OR < 1,05$), чем ранее обнаруженные локусы риска СД 2-го типа ($OR 1,1–1,4$ на аллель), что подчеркивает возросшую статистическую мощность, достигнутую при больших размерах выборки для обнаружения сигналов ассоциации с меньшими эффектами.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2-ГО ТИПА

Точное картирование локусов предрасположенности к СД 2-го типа открывает широкие возможности для углубленного понимания патогенеза заболевания. Это касается как молекулярных механизмов непосредственного влияния кодирующих генов, так и эффекторных генов, которые влияют на риски заболевания опосредованно через регуляцию экспрессии других генов. Известно, что некоторые изученные генетические варианты играют роль в снижении чувствительности к инсулину (например, *PPARG*, *IRS1*), в то время как другие нарушают секрецию инсулина либо через прямое воздействие на островковую функцию (например, *KCNJ11*) или их формирование (например, *HNF1A*), либо косвенно через воздействие на

сигналирование инкретинных (например, *GLP1R*). Ген транскрипционного фактора-7 типа 2 (*TCF7L2*) кодирует высокомолекулярный групповой бокс-фактор транскрипции, который является ключевым нисходящим компонентом сигнального пути Wnt, регулирующим экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток [17]. Варианты *TCF7L2* связаны с нарушением функции β -клеток, но не с резистентностью к инсулину. Ген *PPARG* продуцирует белок, который является ключевым регулятором дифференцировки адипоцитов, липидного метаболизма и чувствительности к инсулину. Ген *IRS1* играет важную роль в передаче сигналов от рецептора инсулина, и было обнаружено, что генетические вариации в этом гене способствуют развитию резистентности к инсулину и нарушению толерантности к глюкозе. Ген *ADIPOQ* кодирует адипонектин – гормон, вырабатываемый жировой тканью, который участвует в регуляции чувствительности к инсулину и гомеостаза глюкозы. Известно, что варианты риска в гене *ADIPOQ* связаны со снижением уровня циркулирующего адипонектина и снижением чувствительности к инсулину [9]. Ген *GCK* кодирует глюкокиназу – фермент, который является ключевым сенсором глюкозы в β -клетках поджелудочной железы, генетические вариации в гене *GCK* могут привести к снижению секреции инсулина [18]. Гены *KCNJ11* и *KCNQ1* кодируют субъединицу АТФ-чувствительного калиевого канала в β -клетках поджелудочной железы, и варианты риска в этих генах могут нарушать секрецию инсулина. Аналогично *ABCC8* кодирует другую субъединицу АТФ-чувствительного калиевого канала в β -клетках поджелудочной железы, и генетические вариации в *ABCC8* также могут приводить к нарушению секреции инсулина [9]. Ген *HNF1A* влияет на транспорт и метаболизм глюкозы в бета-клетках, что приводит к снижению выработки АТФ, необходимой для синтеза инсулина. Кроме того, ген *HNF1A* участвует в регуляции пролиферации бета-клеток, что обуславливает эффект вариантов риска данного гена в виде генерализованного снижения секреции инсулина из-за снижения массы β -клеток и их функционирования. Гены *GLP1R* и *GIPR* кодируют рецепторы глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида, стимулирующих секрецию инсулина бета-клетками в ответ на прием пищи. Варианты риска в *GLP1R* и *GIPR* могут приводить к нарушению секреции инсулина путем ингибирования взаимодействия между инкретинами и их рецепторами на β -клетках [19]. *SLC30A8* кодирует транспортер цинка, который играет жизненно важную роль в поддержании секреции инсулина, облегчая его синтез и высвобождение из β -клеток поджелудочной железы. *CDKAL1* кодирует серин/треониновую протеинкиназу, которая участвует в глюкозозависимой регуляции секреции инсулина. Ген *IGF2BP2* кодирует регулятор ростового фактора, связывающего мРНК и непосредственно влияющего на функционирование и выживание бета-клеток островков Лангерганса. Ген *HHEX* кодирует фактор транскрипции, который регулирует эмбриональное развитие тканей, в т. ч. поджелудочной железы. Ген *IDE* кодирует фермент, который расщепляет инсулин. Варианты риска в *IDE* связаны

с пониженным клиренсом инсулина. *TBC1D4* кодирует белок, активирующий Rab-гуанозинтрифосфатазу, который участвует в гомеостазе глюкозы, регулируя инсулинозависимую транслокацию GLUT-4. Было обнаружено, что генетические варианты в гене *TBC1D4* связаны с резистентностью к инсулину [20].

Важно отметить, что у пациентов с СД 2-го типа связанных вариантов генов обнаруживаются в некодирующих регуляторных областях генома, а не в кодирующих, которые напрямую влияют на структуру белка. Исследование A. Mahajan et al. подчеркивает, что кодирующие варианты составляют лишь небольшой процент (7%) локусов при СД 2-го типа [12]. Это говорит о том, что генетическая основа СД 2-го типа в значительной степени обусловлена вариантами, влияющими на регуляцию генов, включая уровень экспрессии генов или связывание регуляторных белков. J.B. Meigs et al. подтверждают это, подчеркивая важность некодирующих регуляторных функциональных элементов и путей [1].

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПО ВОПРОСАМ РИСКА

Хотя GWAS выявили многочисленные варианты генов, связанные с СД 2-го типа, их предсказательная сила для оценки риска развития заболевания остается ограниченной [21]. Выявление генетических факторов риска может быть важным для разработки улучшенных моделей прогнозирования риска развития заболевания, раннего вмешательства и персонализированных стратегий лечения и профилактики СД 2-го типа. Для полигенных заболеваний каждый из связанных вариантов генов оказывает небольшой эффект на риск развития патологии, что делает необходимым объединение данных о рисках в единую систему для оценки влияния на клинические исходы. В качестве системы оценки суммарных рисков может использоваться «шкала генетического риска» (GRS – genetic risk score) и «полигенная шкала риска» (PRS – polygenic risk score).

Шкала генетического риска (GRS) суммирует эффекты аллелей риска для получения суммарного значения риска. В ранних GRS использовались наиболее значимые варианты генов предрасположенности к СД 2-го типа с общегеномной значимостью ($P < 5 \times 10^{-8}$), в основном полученные в европейских исследованиях.

Исследование, проведенное в Японии, показало, что показатель GRS, равный 60 или более, значительно повышает риск развития диабета (в 9,81 раза больше) по сравнению с $GRS < 46$, что свидетельствует о важности оценки суммарных генетических рисков для выявления групп высокой предрасположенности к заболеванию, несмотря на то, что влияние каждого локуса восприимчивости к СД 2-го типа было очень небольшим [22]. Однако способность GRS прогнозировать риск диабета была ограничена, и добавление GRS к другим факторам риска, таким как возраст, пол и индекс массы тела, незначительно влияло на показатель риска заболевания.

В настоящее время основным методом прогнозирования предрасположенности к полигенным заболеваниям

является полигенная шкала риска (PRS). PRS рассчитывается как взвешенное количество многочисленных вариантов риска в данных генотипа или сводной статистике крупномасштабного GWAS путем игнорирования строгого порога значимости по всему геному ($P < 5 \times 10^{-8}$). Хотя компиляция вариантов, достигающих значимости по всему геному, обеспечивает исключение ложноположительных аллелей риска, такой строгий порог ($P < 5 \times 10^{-8}$) игнорирует многие другие варианты с истинными ассоциациями, которые избежали обнаружения из-за ограниченных размеров выборки. Ожидается, что небольшие кумулятивные эффекты многочисленных истинно связанных вариантов вносят вклад в общую оценку риска и улучшают ее статистическую мощность.

Для оценки прогностической ценности генетических тестов использовалась кривая Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC). AUROC – это метрика, используемая для оценки эффективности прогностической модели, в т. ч. тех, которые используют генетические шкалы риска для прогнозирования СД 2-го типа. AUROC измеряет способность теста правильно классифицировать статус заболевания между людьми с заболеванием и без него. AUROC, равный 0,5, указывает на отсутствие дискриминационной способности, тогда как значение 1,0 указывает на идеальную дискриминацию. В ранних исследованиях с использованием GWAS меньшего размера прогностическая способность одних только SNP риска была скромной, при этом AUROC варьировались от 0,55 до 0,60. Клинические факторы риска, такие как возраст, пол, семейный анамнез и ИМТ, были более точными в прогнозировании СД 2-го типа по сравнению с одними лишь генетическими данными. Расширение оценки генетического риска с включением дополнительной информации из подпороговых генетических вариантов улучшило ее эффективность в прогнозировании СД 2-го типа [19]. Действительно, A. Mahajan et al. построили оптимизированную генетическую PRS, включающую 171 249 вариантов, что привело к AUROC 0,66 без поправки на возраст и пол, что было точнее в сравнении с GRS (AUROC 0,62), и 0,73 при включении возраста и пола [12]. A.V. Khera et al. использовали PRS (включающую почти 7 млн вариантов) на основе результатов крупномасштабного европейского GWAS диабета 2-го типа, которая в сочетании с возрастом и полом дала AUROC 0,72 для прогнозирования СД 2-го типа. У лиц, входящих в верхние 3,5% PRS, вероятность развития СД 2-го типа была в три раза выше, чем у остальной части населения (96,5%) в Биобанке Великобритании [23].

Использование полигенной шкалы риска может улучшить стратификацию риска в группах генетической предрасположенности к СД 2-го типа, что потенциально приведет к более раннему выявлению пациентов с СД 2-го типа, а также позволит эффективнее применять инструменты изменения образа жизни, включающие коррекцию питания и увеличение физической активности. Ранняя диагностика и инициация терапии также имеют большую клиническую ценность, поскольку осложнения СД 2-го типа часто предшествуют клиническому диагнозу [19].

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Для эффективного использования данных генетического тестирования на практике необходимо проведение консультирования о предрасположенности к развитию СД 2-го типа и инициация профилактических мероприятий по коррекции факторов риска. Важно, что изменение образа жизни может значительно снизить риски заболеваемости даже при наличии высоких баллов по данным генетических тестов, т. к. большой вклад в риск развития СД 2-го типа вносят факторы окружающей среды, а не только генетическая предрасположенность [24]. Имеются данные, что обладание информацией о генетическом риске СД 2-го типа мотивирует пациентов к большей приверженности к изменению образа жизни, включая снижение веса, увеличение физической активности и изменение рациона питания, даже после прекращения консультирования, что оказалось успешным в снижении заболеваемости СД 2-го типа [25]. Однако в другом исследовании информирование о генетическом риске не влияло на краткосрочную потерю веса или мотивацию к изменению поведения среди участников программы профилактики СД [1]. Эти данные подчеркивают важность правильной подачи информации с целью мотивации пациента, а также необходимость использования четких и простых инструкций по коррекции питания и физическим нагрузкам.

ГЕНЕТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Долгосрочные последствия СД 2-го типа включают сердечно-сосудистые заболевания, ретинопатию, нефропатию и нейропатию. Они приводят к увеличению инвалидизации и смертности, а также существенно ухудшают качество жизни пациентов. Развитие диабетических осложнений также ассоциировано с определенными вариантами генов, некоторые из которых были выявлены с помощью GWAS. Эти генетические варианты могут влиять на патогенез и развитие осложнений СД через различные биологические пути, вовлеченные в метаболизм глюкозы, воспаление, окислительный стресс и сосудистую дисфункцию. Выявление таких генетических факторов может дать ценную информацию о глубинных механизмах, определяющих прогрессирование осложнений СД, что может помочь в разработке персонализированных подходов к лечению и профилактике.

Крупнейший GWAS диабетической нефропатии у пациентов с СД 1-го типа, развитие которой у последних не зависит от наличия ожирения и гипертензии, что облегчает анализ, выявил 16 значимых локусов генома, связанных с различными проявлениями диабетической нефропатии. Минорный аллель (Т) гена альфа-3 цепи коллагена IV типа *COL4A3* оказался защитным для нефропатии и альбуминурии. Ген *BMP7*, участвующий в морфогенезе почек, а также гены *TAMM41*, *HAND2-AS1* были

ассоциированы с микроальбуминурией. Другие сигналы в этом GWAS подчеркивают участие почечного коллагена в патофизиологии нефропатии: *DDR1* – это рецептор коллагена, который высоко экспрессируется в почках, особенно при почечном поражении, а *COLEC11* кодирует белок коллектина как с коллагеноподобным доменом, так и доменом распознавания углеводов. Кроме того, *COL20A1* ассоциирован со значениями рСКФ [26]. GWAS пациентов с СД 2-го типа выявило ген *GABRR1*, основной аллель которого связан со сниженной экспрессией, а два локуса (*UMOD* и *PRKAG2*), ранее связанные с рСКФ в общей популяции, также были связаны с рСКФ в комбинированном метаанализе у 31 тыс. пациентов с СД 1-го и 2-го типа с нефропатией европейского и азиатского происхождения [27]. GWAS соотношения альбумина к креатинину в моче выявил восемь значимых для всего генома сигналов в подгруппе 51 тыс. человек с диабетом, четыре из которых были специфичны для диабетической нефропатии (*KAZN*, *MIR4432HG-BCL11A*, *FOXP2* и *CDH2*). Кроме того, SNP в *CUBN* имели в 3–4 раза более сильные эффекты у исследуемых с диабетом, чем без него, два локуса (*rs649529* между *RAB38* и *CTSC* и *rs13427836* в *HS6ST1*) не достигли полной значимости для всего генома у людей с СД, но продемонстрировали значимые взаимодействия «ген – диабет» [28]. GWAS рСКФ в общей популяции выявил 19 локусов, которые были номинально значимыми, когда ограничивались людьми с СД ($P < 0,05$), ген *UMOD* сохранял общегеномное значение [29].

Гены, связанные с диабетической ретинопатией, включают *GRB2* и *NOX4*. Ген *GRB2* был значимо ассоциирован с диабетической ретинопатией, угрожающей зрению. *GRB2* кодирует белок, связывающий рецептор эпидермального фактора роста, и его вариант риска был экспрессирован в нормальной сетчатке человека и повышен в сетчатке трансгенной модели стресса сетчатки у мышей [30]. Кроме того, интронный вариант в *NOX4* был связан с тяжелой диабетической ретинопатией в когорте исследователей Scottish GoDARTS, хотя эта связь не была воспроизведена в других когортах. *NOX4* кодирует ген, который функционирует как каталитическая субъединица комплекса НАДФН-оксидазы, восстанавливающая кислород до активных форм кислорода, и играет функциональную роль в моделях ретинопатии, вызванной кислородом, у мышей и крыс [31].

Генетические варианты, связанные с диабетической нейропатией, включают минорный аллель *SCN2A*, связанный с более высокой экспрессией этого гена в ткани большеберцового нерва. Кроме того, есть некоторые доказательства наличия редких вариантов в *SCN9A* у людей с болевой формой диабетической нейропатии [32]. Интронный SNP, *rs80028505*, в *MAPK14* был связан с язвами стопы при сравнении случаев и контрольных групп с диабетической нейропатией [33]. У женщин SNP *rs71647933* в *ZSCAN20* был номинально связан с болевой формой диабетической нейропатии [34]. Аналогично SNP *rs17428041* в одном транскрипте мРНК *DOK2* в комбинированном по полу анализе был номинально связан с болевой формой

диабетической нейропатии. У мужчин SNP rs6986153 в chr8q23 был номинально связан с болевой нейропатией [35]. Интересно, что минорный аллель в ведущем SNP rs13417783 в chr2q24 продемонстрировал сильный защитный эффект в отношении периферической нейропатии при СД 2-го типа.

Варианты генов *GLUL* и *MGMT* были связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями у людей с СД 2-го типа. Было обнаружено, что SNP rs10911021, расположенный рядом с геном глутамат-аммиачной лигазы (*GLUL*), связан с ишемической болезнью сердца у пациентов с СД 2-го типа, но не в общей популяции. Этот SNP также связан с измененными уровнями экспрессии фермента *GLUL* [36]. Для гена *MGMT* SNP rs9299870 и rs57922 (в 5q13) были идентифицированы как значимые для всего генома локусы, связанные с сердечно-сосудистой смертностью среди лиц в группе интенсивного гликемического контроля исследования ACCORD. SNP rs9299870 является значимым локусом количественного признака экспрессии (eQTL) для *MGMT* в нескольких тканях. Интересно, что влияние SNP *MGMT* на сердечно-сосудистую смертность модулировалось гликемией и было ассоциировано с уровнем глюконоподобного пептида-1 (ГПП-1) [37].

Для оценки риска развития диабетических осложнений также была разработана полигенная шкала риска, позволяющая выделить пациентов, наиболее предрасположенных к развитию микро- и/или макрососудистых осложнений, для их более прицельного лечения. В исследовании, включавшем 4 098 участников исследования ADVANCE и 17 604 пациента с СД 2-го типа из Биобанка Великобритании, была разработана мультиполигенная шкала риска (multiPRS), которая объединяет десять взвешенных PRS, состоящих из 598 SNP, связанных с основными факторами риска и исходами СД 2-го типа. Модель показала схожую прогностическую эффективность для сердечно-сосудистых и почечных осложнений в других когортах. Лица, отнесенные к группе высокого риска на основе multiPRS, получают наибольшую пользу от интенсивного контроля артериального давления и глюкозы [38]. Эти данные могут помочь в ранней диагностике и целенаправленной стратегии профилактики диабетических осложнений.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Фармакогенетика может улучшить результаты лечения СД 2-го типа путем индивидуального выбора препаратов на основе генетических данных. Определение генетических факторов, которые способствуют вариабельности реакции на лекарственные препараты, может использоваться для персонализации стратегии лечения. Генетические вариации могут существенно влиять на эффективность лекарственных препаратов через различные механизмы, влияя на их метаболизм, мишени и транспорт. Генетические варианты в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных средств, могут изменять скорость расщепления и выведения

препарата из организма, как это наблюдается у носителей аллеля *CYP2C8*3*, у которых отмечается более высокий клиренс росиглитазона и гена *SLCO1B1*, который влияет на фармакокинетику репаглинида. Генетические варианты в генах, кодирующих мишени лекарств, также могут изменять взаимодействие лекарства с его предполагаемой целью, например, вариант Ala *PPARG*, показывающий большее снижение уровня глюкозы в крови натощак и уровня HbA1c при лечении росиглитазоном. Сниженная экспрессия вариантов *SLC22A1*, таких как 420del и G465R, отвечает за более низкую эффективность метформина в пероральном тесте на толерантность к глюкозе. Два варианта rs628031 и rs36056065 *SLC22A1* также считаются связанными с желудочно-кишечными побочными эффектами метформина. Сообщается, что распространенный вариант 50-UTR, rs12943590 *SLC47A2* связан с повышенной активностью промотора и более слабой реакцией на метформин. Кроме того, аллель T rs3765467 и rs761386 были связаны с более низким и более высоким стандартным отклонением в уровне глюкозы в плазме в ответ на агонисты рецепторов ГПП-1 соответственно [20].

Выявление потенциальных мишеней для лекарственных средств с помощью генетических исследований представляет собой многообещающее направление для разработки новых терапевтических препаратов для лечения СД 2-го типа. GWAS выявили множество вариантов генов риска, связанных с развитием СД 2-го типа, что позволяет расширить представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе заболевания. Семь генов (*PPARG*, *KCNJ11*, *ABCC8*, *GCK*, *KIF11*, *GSK3B* и *JUN*) были определены в качестве потенциальных лекарственных мишеней для лечения СД 2-го типа [39]. *PPARG*, *KCNJ11* и *ABCC8* являются хорошо известными мишенями для одобренных вариантов лечения СД 2-го типа, а активаторы *GSK3B* были недавно одобрены для лечения СД 2-го типа в Китае [40]. Кроме того, ингибиторы *KIF11*, *GSK3B* и *JUN*, которые в первую очередь были разработаны для лечения рака или ревматоидного артрита, также могут быть потенциальными мишенями лечения СД 2-го типа [13].

Хотя на данный момент применить данные генетического тестирования на практике представляется затруднительным, дальнейшие исследования фармакогенетики позволят подбирать индивидуальное лечение пациентам в зависимости от генов, вовлеченных в развитие патологического процесса, а также влияния генов на эффективность и фармакокинетику препарата. Кроме того, изучение генетических механизмов, лежащих в основе развития СД 2-го типа, позволит создавать новые препараты для его контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полногеномное сканирование с помощью GWAS выявило множество SNP/SNV, связанных с риском СД2, включая как эффекторные гены, так и некодирующие последовательности, участвующие в регуляции генов. Внедрение данных генетического тестирования в клиническую практику может способствовать раннему

выявлению групп риска развития СД 2-го типа, проведению прицельных профилактических мероприятий у пациентов, которые могут получить максимальные преимущества от стратегии ранней профилактики. Кроме того, генетическое тестирование может быть полезным для раннего выявления СД 2-го типа, прогнозирования скорости его прогрессирования и индивидуализации лекарственной терапии в зависимости от ведущих патогенетических механизмов развития заболевания. Определение генетических механизмов, участвующих в развитии СД 2-го типа, позволяет не только выбрать оптимальные препараты в качестве сахароснижающей терапии, но и разрабатывать новые лекарственные вещества для компенсации углеводного обмена.

Развитие диабетических осложнений является причиной высокой инвалидизации и смертности пациентов с СД 2-го типа, их формирование в основном связывают с гипергликемией, дислипидемией и артериальной гипертензией, однако распространенность осложнений у пациентов со схожим стажем заболевания и метаболическим контролем различается, что говорит о влиянии других факторов, в т. ч. генетических. Выявленные варианты генов риска позволяют прогнозировать развитие осложнений СД и проводить целенаправленную профилактику в зависимости от выявленной предрасположенности. 

Поступила / Received 02.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 16.04.2025

Принята в печать / Accepted 16.04.2025

Список литературы / References

- Meigs JB. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Curr Diab Rep.* 2019;19(8):62. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1173-y>.
- Morris AP. Progress in defining the genetic contribution to type 2 diabetes susceptibility. *Curr Opin Genet Dev.* 2018;50:41–51. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.003>.
- Демидова ТЮ, Плakhотная ВМ. Возможные направления клинического применения знаний о генетике сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2022;10(1):46–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56>.
- Demidova TY, Plakhotnaya VM. Possible clinical applications of knowledge about the genetics of type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;10(1):46–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-46-56>.
- Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006;38(3):320–323. <https://doi.org/10.1038/ng1732>.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgren CM, Vohl MC, Nemesh J et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2000;26(1):76–80. <https://doi.org/10.1038/79216>.
- Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, Turner MJ, Knight BA, Hitman G et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(2):568–572. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.568>.
- Sandhu MS, Weedon MN, Fawcett KA, Wasson J, Debenham SL, Daly A et al. Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2007;39(8):951–953. <https://doi.org/10.1038/ng2067>.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature.* 2007;445(7130):881–885. <https://doi.org/10.1038/nature05616>.
- Авзалетдинова ДШ, Моругова ТВ, Шарипова ЛФ, Кочетова ОВ. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):262–272. <https://doi.org/10.14341/DM12531>.
- Avzaletdinova DS, Morugova TV, Sharipova LF, Kochetova OV. Association of polymorphic loci of susceptibility to diabetes mellitus type 2 in various ethnic groups of the Russian Federation. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(3):262–272. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM12531>.
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science.* 2007;316(5829):1336–1341. <https://doi.org/10.1126/science.1142364>.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316(5826):889–894. <https://doi.org/10.1126/science.1141634>.
- Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW et al. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet.* 2018;50(11):1505–1513. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>.
- DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium; Asian Genetic Epidemiology Network Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium; South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium; Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Genet.* 2014;46(3):234–244. <https://doi.org/10.1038/ng.2897>.
- Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, Miller DR, Zhou J, Tcheandjieu C et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* 2020;52(7):680–691. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0637-y>.
- Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, Ng MCY, Petty LE, Kitajima H et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nat Genet.* 2022;54(5):560–572. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01058-3>.
- Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, Taylor HJ, Yin X, Lorenz KM et al. Multi-ancestry genome-wide study in >2.5 million individuals reveals heterogeneity in mechanistic pathways of type 2 diabetes and complications. Preprint. *medRxiv.* 2023;2023.03.31.23287839. <https://doi.org/10.1101/2023.03.31.23287839>.
- Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TL, de Bakker PI, Shuldiner AR et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med.* 2006;355(3):241–250. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062418>.
- Ng HJ, Gloyn AL. Bridging the gap between genetic associations and molecular mechanisms for type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):778–785. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0429-1>.
- Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic Risk Scores for Diabetes Diagnosis and Precision Medicine. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1500–1520. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00088>.
- Sayed S, Nabi AHMN. Diabetes and Genetics: A Relationship Between Genetic Risk Alleles, Clinical Phenotypes and Therapeutic Approaches. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:457–498. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5584-2020_518.
- DeForest N, Majithia AR. Genetics of Type 2 Diabetes: Implications from Large-Scale Studies. *Curr Diab Rep.* 2022;22(5):227–235. <https://doi.org/10.1007/s11892-022-01462-3>.
- Imamura M, Shigemizu D, Tsunoda T, Iwata M, Maegawa H, Watada H et al. Assessing the clinical utility of a genetic risk score constructed using 49 susceptibility alleles for type 2 diabetes in a Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):E1667–E1673. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1642>.
- Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet.* 2018;50(9):1219–1224. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
- Wareham NJ. Personalised prevention of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2022;65(11):1796–1803. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05774-7>.
- Portero McLellan KC, Wyne K, Villagomez ET, Hsueh WA. Therapeutic interventions to reduce the risk of progression from prediabetes to type 2 diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:173–188. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s39564>.
- Salem RM, Todd JN, Sandholm N, Cole JB, Chen WM, Andrews D et al. Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease Highlights Biology Involved in Glomerular Basement Membrane Collagen. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(10):2000–2016. <https://doi.org/10.1681/asn.2019030218>.
- van Zuydam NR, Ahlqvist E, Sandholm N, Deshmukh H, Rayner NW, Abdalla M et al. A Genome-Wide Association Study of Diabetic Kidney Disease in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2018;67(7):1414–1427. <https://doi.org/10.2337/db17-0914>.
- Teumer A, Li Y, Ghasemi S, Prins BP, Wuttke M, Hermlle T et al. Genome-wide association meta-analyses and fine-mapping elucidate pathways influencing albuminuria. *Nat Commun.* 2019;10(1):4130. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11576-0>.
- Pattaro C, Teumer A, Gorski M, Chu AY, Li M, Mijatovic V et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant

- for kidney function. *Nat Commun.* 2016;7:10023. <https://doi.org/10.1038/ncomms10023>.
30. Burdon KP, Fogarty RD, Shen W, Abhary S, Kaidonis G, Appukuttan B et al. Genome-wide association study for sight-threatening diabetic retinopathy reveals association with genetic variation near the GRB2 gene. *Diabetologia.* 2015;58:2288–2297. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3697-2>.
 31. Meng W, Shah KP, Pollack S, Toppila I, Hebert HL, McCarthy MI et al. A genome-wide association study suggests new evidence for an association of the NADPH Oxidase 4 (NOX4) gene with severe diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):e811–e819. <https://doi.org/10.1111/aos.13769>.
 32. Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, Conrad LJ, Ramirez JD, Cox JJ et al. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain.* 2018;159(3):469–480. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001116>.
 33. Meng W, Veluchamy A, Hébert HL, Campbell A, Colhoun HM, Palmer CNA. A genome-wide association study suggests that MAPK14 is associated with diabetic foot ulcers. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1664–1670. <https://doi.org/10.1111/bjd.15787>.
 34. Meng W, Deshmukh HA, Donnelly LA.; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Surrogate markers for Micro- and Macro-vascular hard endpoints for Innovative diabetes Tools (SUMMIT) study group; Torrance N, Colhoun HM, Palmer CN, Smith BH. A Genome-wide Association Study Provides Evidence of Sex-specific Involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMG1P46) With Diabetic Neuropathic Pain. *EBioMedicine.* 2015;2(10):1386–1393. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.001>.
 35. Meng W, Deshmukh HA, van Zuydam NR, Liu Y, Donnelly LA, Zhou K; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Surrogate Markers for Micro- and Macro-Vascular Hard Endpoints for Innovative Diabetes Tools (SUMMIT) Study Group; Morris AD, Colhoun HM, Palmer CN, Smith BH. A genome-wide association study suggests an association of Chr8p21.3 (GFRA2) with diabetic neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2015;19(3):392–399. <https://doi.org/10.1002/ejp.560>.
 36. Qi L, Qi Q, Prudente S, Mendonca C, Andreozzi F, di Pietro N et al. Association between a genetic variant related to glutamic acid metabolism and coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes. *JAMA.* 2013;310(8):821–828. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.276305>.
 37. Shah HS, Gao H, Morieri ML, Skupien J, Marvel S, Paré G et al. Genetic Predictors of Cardiovascular Mortality During Intensive Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Findings From the ACCORD Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1915–1924. <https://doi.org/10.2337/dc16-0285>.
 38. Tremblay J, Haloui M, Attaoua R, Tahir R, Hishmih C, Harvey F et al. Polygenic risk scores predict diabetes complications and their response to intensive blood pressure and glucose control. *Diabetologia.* 2021;64(9):2012–2025. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05491-7>.
 39. Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N et al. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun.* 2016;7:10531. <https://doi.org/10.1038/ncomms10531>.
 40. Syed YY. Dorzaglatin: First Approval. *Drugs.* 2022;82(18):1745–1750. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01813-0>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Титова Виктория Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; SPIN-код: 7864-2910; meteora-vica@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology at the Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; meteora-vica@mail.ru

Сравнительная оценка заживления кожной раны в зависимости от вида медикаментозной коррекции экспериментального гипогонадизма у крыс-самцов

С.В. Айсаева, В.В. Салухов[✉], vlasaluk@yandex.ru, Е.В. Крюков, С.Э. Русакова, И.А. Одинцова, А.А. Ховпачев, В.А. Башарин, А.А. Минаков

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

Резюме

Введение. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система играет ключевую роль в адаптационных процессах организма. Тяжелые травматические повреждения вызывают комплекс эндокринных нарушений, включающий снижение уровня андрогенных гормонов. Учитывая мощный анаболический потенциал андрогенов, своевременная коррекция их снижения способствует оптимизации клинического статуса пациента и улучшению репаративных процессов.

Цель. Оценить влияние различных схем лекарственной терапии препаратами тестостерона и гонадотропинов на заживление кожной раны на стадии формирования грануляционной ткани.

Материалы и методы. Проведено экспериментальное исследование заживления раны кожи крыс на стадии формирования грануляционной ткани в условиях предварительно смоделированного гипогонадотропного гипогонадизма. В итоговый анализ вошли 62 крысы-самца линии Sprague Dawley, разделенные на группы, получающие препараты тестостерона в физиологической и супрафизиологической дозировках, препараты дигидротестостерона и хорионического гонадотропина.

Результаты. Физиологические дозы тестостерона оказывали неблагоприятное воздействие на регенерацию за счет отека тканей, тромбозов сосудов, пролонгирования фазы воспаления (состоялось межфазное увеличение плотности популяции тучных клеток в 21,5 раза), тогда как дигидротестостерон и супрафизиологические концентрации тестостерона способствовали ускорению созревания грануляционной ткани к 14-м сут. и уменьшению популяционной плотности тучных клеток на 89,5 и 13,8% соответственно. Хорионический гонадотропин продемонстрировал позитивное влияние на созревание грануляционной ткани и ангиопротекцию с одновременным пролонгированием воспалительной фазы, сопоставимой с группой гипогонадных крыс без терапии (увеличение популяции тучных клеток в 2,7 раза при параллельном увеличении индекса дегрануляции тучных клеток на 24,7% по сравнению с 7-ми сут.).

Заключение. Результаты проведенного исследования могут быть учтены при разработке методов стимуляции репаративных процессов, поскольку в условиях гипогонадотропного гипогонадизма позволяют выделить более эффективные подходы в зависимости от исходного состояния раневого дефекта, препарата тестостерона и его дозы.

Ключевые слова: вторичный гипогонадизм, рана, регенерация, тестостерон, дигидротестостерон

Для цитирования: Айсаева СВ, Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Русакова СЭ, Одинцова ИА, Ховпачев АА, Башарин ВА, Минаков АА. Сравнительная оценка заживления кожной раны в зависимости от вида медикаментозной коррекции экспериментально-го гипогонадизма у крыс-самцов. *Медицинский совет.* 2025;19(6):75–85. <https://doi.org/10.21518/ms2025-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative evaluation of skin wound healing depending on the type of medication correction of experimental hypogonadism in male rats

Svetlana V. Aysaeva, Vladimir V. Salukhov[✉], vlasaluk@yandex.ru, Evgeniy V. Kryukov, Svetlana E. Rusakova, Irina A. Odintsova, Aleksey A. Khovpachev, Vadim A. Basharin, Alexey A. Minakov

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

Abstract

Introduction. The hypothalamic-pituitary-gonadal system plays a key role in the adaptive processes of the body. Severe traumatic injuries cause a complex of endocrine disorders, including a decrease in androgens. Given the powerful anabolic potential of androgens, timely correction of their reduction contributes to optimizing the clinical status of the patient and improving reparative processes.

Aim. To evaluate the effect of various therapeutic regimens using testosterone and gonadotropin preparations on skin wound healing during the granulation tissue formation stage.

Materials and methods. An experimental study was conducted on skin wound healing in rats at the granulation tissue formation stage under pre-modeled hypogonadotropic hypogonadism conditions. A total of 62 male Sprague Dawley rats were included in the final analysis, divided into groups receiving testosterone in physiological and supraphysiological doses, dihydrotestosterone, and chorionic gonadotropin.

Results. Physiological doses of testosterone had an adverse effect on regeneration due to tissue edema, vascular thrombosis, and prolonged inflammation phase (with an interphase increase in mast cell population density by 21.5 times), whereas dihydrotestosterone and supraphysiological concentrations of testosterone contributed to accelerated maturation of granulation tissue by day 14 and a reduction in mast cell population density by 89.5% and 13.8%, respectively. Chorionic gonadotropin demonstrated a positive effect on granulation tissue maturation and angioprotection while simultaneously prolonging the inflammatory phase, comparable to the hypogonadal rat group without therapy (with a 2.7-fold increase in mast cell population and a concurrent 24.7% increase in mast cell degranulation index compared to day 7).

Conclusion. The results of this study can be considered in the development of methods for stimulating reparative processes, as under hypogonadotropic hypogonadism conditions, they allow for the identification of more effective approaches depending on the initial state of the wound defect, testosterone preparation, and its dosage.

Keywords: secondary hypogonadism, wound, regeneration, testosterone, dihydrotestosterone

For citation: Aysaeva SV, Salukhov VV, Kryukov EV, Rusakova SE, Odintsova IA, Khovpachev AA, Basharin VA, Minakov AA. Comparative evaluation of skin wound healing depending on the type of medication correction of experimental hypogonadism in male rats. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):75–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-161>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Регенерация кожных повреждений представляет собой многофакторный патофизиологический процесс, требующий целого комплекса оптимальных условий, достижение которых приведет к улучшению клинических исходов [1]. Современные медико-биологические исследования ставят целью не только поиск инновационных терапевтических мишеней, способствующих стимуляции репаративных процессов в поврежденных тканях, но и изучение оптимальных режимов применения перспективных фармакологических препаратов.

Одной из приоритетных задач современной военной медицины является улучшение исходов у раненых с обширными кожно-мышечными дефектами, что предполагает совершенствование существующих и разработку инновационных методов медикаментозной коррекции функционального гипогонадизма, который встречается у большинства пациентов [2].

В условиях хронического стресса, интенсивных физических нагрузок, энергетического дефицита и недостаточного сна у военнослужащих в период интенсивной боевой подготовки наблюдается дисрегуляция адаптационных механизмов [3]. Одну из ключевых ролей в реализации адаптационных процессов отводят гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе [4]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при тяжелых травматических повреждениях развивается комплекс нарушений, характеризующийся снижением концентрации андрогенных гормонов, которые в настоящее время трактуются как функциональный гипогонадизм (в большинстве случаев гипогонадотропный по механизму формирования) [5, 6]. Принимая во внимание выраженные анаболические эффекты андрогенов, их адекватная коррекция представляется необходимой для оптимизации общего клинического статуса и улучшения репаративных процессов.

Несмотря на многочисленные исследования в данном направлении, консенсус относительно механизмов действия андрогенной терапии и ее клинической эффективности к настоящему времени не достигнут, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области.

В целях углубленного анализа патофизиологических механизмов действия, а также проведения сравнительной оценки эффективности различных препаратов тестостерона и гонадотропинов в контексте их влияния на динамику репаративных процессов было осуществлено экспериментальное исследование на модели обширной длительно незаживающей раны кожи спины у крыс с моделированным вторичным гипогонадизмом.

Целью настоящего исследования являлась оценка заживления раны кожи на стадии формирования грануляционной ткани при использовании различных схем лекарственной терапии препаратами андрогенов и гонадотропинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Тест-объектами в исследовании служили 160 крыс линии Sprague Dawley. Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных. Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России (протокол от 20 декабря 2022 г. №273). Общие условия содержания включали 12-часовой режим освещенности, температурный диапазон 20–22 °С, влажность воздуха не более 75% в соответствии с кратностью воздухообмена. Крысы имели неограниченный доступ к стандартному полнорационному комбикорму и фильтрованной водопроводной воде.

Учитывая необходимость моделирования гипогонадотропной формы гипогонадизма, крысам-самцам (n = 100) на 3-й день постнатального периода выполняли интраперитонеальную одностороннюю левостороннюю орхэктомию с последующим ушиванием лапаротомной раны [7]. Для создания контрольной группы ложнооперированных крыс 15 крысам-самцам после индукции ингаляционной анестезии выполняли лапаротомию с последующим ушиванием раны без удаления гонады. В возрасте 21 сут. прооперированных крыс отлучали от матери, отсаживали

в группы по 3 особи и переводили на питание комбикормом. Прооперированных крыс содержали в стандартных условиях до достижения половозрелого возраста (4 мес.). Валидность экспериментальной модели подтвердили контрольными измерениями уровня общего тестостерона, взятого из хвостовой вены на 4-м мес. постнатального периода. На следующем этапе с целью оценки динамики раневого процесса в условиях гипогонадизма и различных схем терапии группе крыс-самцов с моделированным гипогонадизмом ($n = 52$) и группе ложнооперированных крыс ($n = 10$) наносили ранение. У исследуемых животных индуцировали основной наркоз путем внутривенного введения препарата Zoletil 100 (Virbac, Франция) в дозе 0,5 мг/кг массы тела животного. Крыс неподвижно фиксировали в положении лежа на животе, освобождали область спины от волосяного покрова. Операционное поле обрабатывали по схеме: повидон-йод 10% – сухо – хлоргексидина биглюконат водный 0,5% – сухо. Путем иссечения предварительно натянутой кожи наносили кожно-мышечную рану. С целью предотвращения раневой контракции и моделирования заживления путем задержанного первичного и вторичного натяжения фиксировали кольцо-ограничитель диаметром 2,5 см, изготовленное на 3D-принтере по технологии FDM из акрилонитрил-бутадиен-стирола, с помощью наложения кисетного шва. Технические характеристики кольца-ограничителя и пример его установки представлены на *рис. 1*.

С целью сравнительной оценки скорости контракции раны на фоне фармакологической коррекции гипогонадизма группе крыс с моделированным гипогонадизмом ($n = 30$) и ложнооперированным крысам ($n = 5$) выполнялось нанесение раны размером 1×1 см без имплантации ограничителей в условиях вышеописанного анестезиологического пособия.

Группе гипогонадных крыс с обеими моделями ранения на 2-й день послеоперационного периода проводилась фармакологическая коррекция андрогенного статуса. В зависимости от терапии экспериментальные животные были случайно разделены на 6 групп, представленных в *табл. 1*.

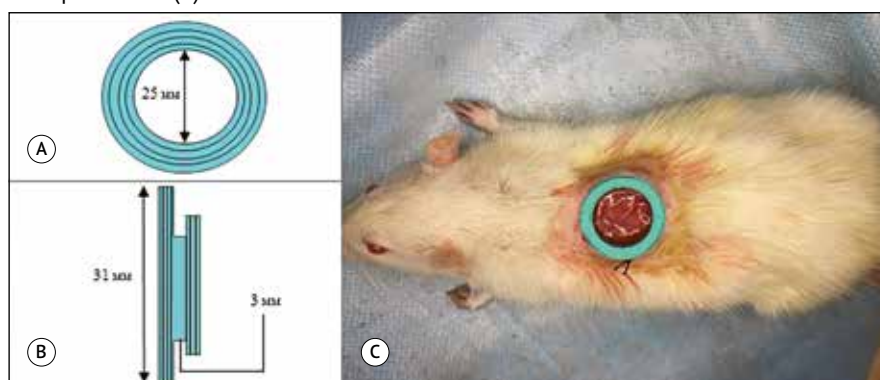
В качестве препаратов использовались Омнадрен® 250 (МНН: тестостерон, смесь эфиров, регистрационное удостоверение №014397/01 от 03.10.2011), Stanozolol (анаболическое стероидное средство, производное дигидротестостерона, регистрационный номер CAS 10418-03-8), гонадотропин хорионический (МНН: человеческий хорионический гонадотропин, регистрационное удостоверение №ЛС-002469 от 04.05.2012). Способы применения представлены в *табл. 1*. Доза препарата рассчитывалась по методу межвидового переноса доз с применением коэффициента, учитывающего разницу в площади поверхности тела [8].

Ежедневно проводился визуальный мониторинг состояния раны всех оперированных крыс без проведения ее туалета. Для уменьшения обсеменения и травматизации раны во время нахождения животного в клетке на наружную поверхность кольца накладывался пластырь.

В группе крыс без имплантации кольца-ограничителя фиксировали день контракции краев раны.

● **Рисунок 1.** Макет кольца-ограничителя для крысы: вид сверху (А), вид сбоку (В), пример имплантации (С)

● **Figure 1.** Layout of the limiting ring in a rat: top view (A), side view (B), example of implantation (C)



● **Таблица 1.** Характеристика исследуемых групп

● **Table 1.** Characteristics of the studied groups

Название группы	Характеристика андрогенного статуса в группе	Характеристика препарата	Режим дозирования	Кол-во особей, n
K2	Ложнооперированные (нормогонадные)	–	–	15
K1	Гипогонадные	–	–	17
T	Гипогонадные	Омнадрен 250, 250 мг/мл	Однократно на 2-й день послеоперационного периода, в/м эквивалентные дозы из расчета 250 мг для человека	15
T×10	Гипогонадные	Омнадрен 250, 250 мг/мл	Однократно на 2-й день послеоперационного периода, в/м эквивалентные дозы из расчета 2 500 мг для человека	15
S	Гипогонадные	Станозолол, 50 мг/мл	Ежедневно, в/м эквивалентные дозы из расчета 100 мг для человека	15
ХГЧ	Гипогонадные	Гонадотропин хорионический, 1 500 МЕ/мл	2 раза в неделю, в/м эквивалентные дозы из расчета 2 000 МЕ для человека	15

Примечание. K2 – ложнооперированные; K1 – гипогонадные без терапии; T – гипогонадные на терапии Омнадреном в физиологической дозировке; T×10 – гипогонадные на терапии Омнадреном в супрафизиологической дозировке; S – гипогонадные на терапии станозололом; ХГЧ – гипогонадные на терапии лютеинизирующими средствами.

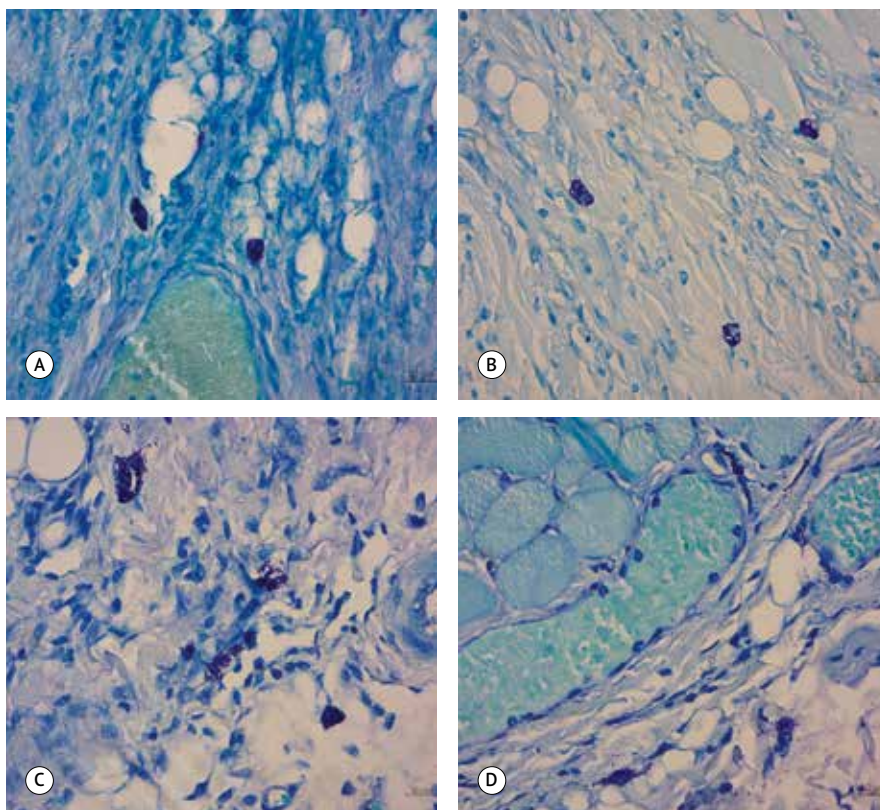
Для гистологического исследования ран крыс с имплантированными кольцами-ограничителями материал брали на 7-е и 14-е сут. после повреждения. Животные выводились из эксперимента путем передозировки наркоза. Кусочки кожи диаметром 2,5 см иссекались таким образом, чтобы исследуемый материал содержал регенерат и прилегающую к нему перинекротическую область.

Материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, затем после обезвоживания в Изопрепе заливали в парафиновую среду Гистомикс (BioVitrum, Россия). Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на ротационном микротоме Sakura Accu-Cut SRM 200 (Япония). После депарафинирования гистологические срезы окрашивали по Романовскому – Гимзе и гематоксилином и эозином.

На гистологических препаратах, окрашенных по Романовскому – Гимзе, оценивали количество тучных клеток (ТК) подсчетом не менее чем в 25 полях зрения микроскопа при увеличении объектива 40, окуляра 10, при этом исследуемые площади не перекрывались. ТК идентифицировали по их тинкториальным свойствам – интенсивному метакроматическому окрашиванию гранул. Плотность популяции высчитывали как отношение общего количества ТК к 25 (исследованные поля зрения). Подсчет ТК производили с учетом гистотопографии регенерата, отдельно считали в грануляционной ткани и жировой ткани глубоких слоев регенерата, для этого использовали световой микроскоп Zeiss Scope A1 (Carl Zeiss, Германия), оснащенный камерой AxioCam ERc 5s.

Для оценки функциональной активности ТК при подсчете отдельно выделяли клетки недегранулированные и дегранулированные. При этом недегранулированными считали: 1-й тип – клетки, цитоплазма которых заполнена плотно упакованными метакроматическими гранулами, экранирующими ядро (рис. 2А); 2-й тип – клетки, у которых отчетливо выявляется голубое ядро, окруженное гранулами цитоплазмы (рис. 2В). Дегранулированными клетками считали: 3-й тип – клетки, цитоплазма которых частично заполнена гранулами, а последние в большом количестве определяются в экстрацеллюлярном матриксе (рис. 2С); 4-й тип – клетки, цитоплазма которых полностью лишена гранул, которые определяются за пределами клетки и даже на значительном расстоянии от нее (рис. 2Д). Индекс дегрануляции ТК рассчитывали путем определения соотношения между количеством ТК, находящихся в состоянии дегрануляции, и общим числом идентифицированных ТК в исследуемом препарате.

● **Рисунок 2.** Типы тучных клеток в зависимости от активности дегрануляции
● **Figure 2.** Types of mast cells based on degranulation activity



Окраска по Романовскому – Гимзе. Увеличение объектива 40, окуляра 10.

Для характеристики регенерата измеряли отдельно толщину грануляционной и жировой ткани, исследовали гистотопографию и размер (диаметр) сосудов микроциркуляторного русла грануляционной ткани, а именно ее поверхностных слоев на границе с «влажным» струпом.

Получение и обработку изображений, измерение гистологических структур регенерата осуществляли в программе Zen 2.3.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием персонального компьютера и программы IBM SPSS Statistics v. 26 (IBM, США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка и критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и ошибки среднего арифметического (m). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю было проведено с использованием критерия Краскела – Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке эффективности методики моделирования гипогонадизма было установлено снижение концентрации тестостерона в опытной группе по сравнению с контрольной группой в различные сроки жизни. На 120-е сут. постнатального периода особой уровень тестостерона после неонатальной орхэктомии составлял 3,22 нг/мл [2,44; 4,18] и был значимо ниже по сравнению с показателем в группе ложнопериоперированных особей – 7,88 нг/мл [7,05; 12,23] ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе репаративных процессов у крыс в отсутствие имплантируемого ограничительно-го кольца были установлены статистически достоверные различия между исследуемыми группами. В группе крыс с индуцированным гипогонадизмом процесс контракции краев раны фиксировался на 15-е сут., что демонстрировало более поздние сроки по сравнению с группой ложнопериоперированных животных (табл. 2).

При исследовании терапевтического воздействия различных режимов лечения гипогонадизма на репаративные процессы в раневой поверхности было установлено, что наиболее выраженные положительные эффекты продемонстрировали десятикратная концентрация тестостерона и препарат дигидротестостерона (ДГТ). Примечательно, что применение супрафизиологических доз тестостерона обеспечивало более эффективную регенерацию тканей по сравнению с группой ложнопериоперированных животных. В то же время стандартная терапия тестостероном показала наименее благоприятные результаты среди всех исследуемых групп.

Изучение посттравматического регенерата на 7-е и 14-е сут. после повреждения показало сходную картину морфологических изменений. После удаления лоскута кожи размером 2,5 см и вшивания кольца, предотвращающего контракцию раны, на месте удаленного участка кожи образовывалась грануляционная ткань, сверху которой располагался «влажный» струп. К этому сроку эксперимента кольцо у всех животных самостоятельно отпадало. В краях предсуществующей кожи, прилегающей к своеобразному «раневому каналу» – перинекротической области – также разворачивались регенерационные явления. Они были представлены грануляционной тканью, глубокие слои которой были образованы жировой тканью, а поверхностные отделены от «влажного» струпа лейкоцитарным валом, размеры которого

варьировались в зависимости от терапии. Ведущим клеточным диффером лейкоцитарного вала являлись нейтрофильные гранулоциты и мононуклеарные форменные элементы крови.

Анализ показал, что во всех исследуемых группах животных на 7-е и 14-е сут. регенерационного гистогенеза ТК обнаруживались в регенерате: преимущественно в глубоких слоях грануляционной ткани и в прослойках соединительной ткани среди адипоцитов жировой подложки. Грануляционная ткань имела типичное строение: гистотопография многочисленных сосудов микроциркуляторного русла характеризовалась наличием слоя вертикальных сосудов и слоя сосудистых петель, последний располагался на границе с влажным струпом.

Для оценки эффективности влияния фармакологических препаратов на регенерационный гистогенез кожи нами была проведена количественная и качественная оценка реактивности дифферона ТК в изучаемые сроки, при этом подсчет клеточной популяции производился с учетом гистотопографии последних (табл. 3).

При морфологическом исследовании препаратов проводилось комплексное изучение сосудистого компонента грануляционной ткани. Особое внимание уделялось архитектонике микроциркуляторного русла в поверхностных слоях, включая ориентацию и калибр новообразованных сосудов, а также структурным характеристикам самой грануляционной ткани.

В группе ложнопериоперированных крыс выявлена типичная последовательность репаративных изменений [9]. На ранних сроках (7-е сут.) отмечалась интенсивная васкуляризация с формированием вертикально ориентированных микрососудов, сопровождающаяся стазом и единичными экстравазатами в поверхностных отделах грануляционной ткани. К 14-м сут. наблюдалась трансформация микроциркуляторного русла: редукция признаков стаза и геморагий, созревание микрососудов и дифференцировка крупных проводящих сосудов. Параллельно происходило снижение плотности популяции ТК на 5% относительно раннего периода. Говоря о диффероне ТК, на 14-й день отмечалось уменьшение количества дегранулирующих клеток, а следовательно, индекса дегрануляции на 22,2% по сравнению с 7-ми сут. Морфологические изменения свидетельствовали о прогрессирующем созревании грануляционной ткани с нормализацией микроциркуляции и оптимизацией структурно-функциональной организации репаративного процесса.

● **Таблица 2.** Сроки заживления кожной раны крыс в группах сравнения

● **Table 2.** Wound healing time of skin wounds in rat comparison groups

Показатель	Группа						p
	K2	K1	T	T×10	S	ХГЧ	
Сроки контракции краев раны, сут., Me [IQR]	10,00 [9,50; 10,50]	15,00 [14,00; 16,00]	18,00 [17,00; 19,00]	8,00 [7,00; 10,00]	10,00 [10,00; 12,00]	15,00 [12,00; 16,00]	<0,001
Min сроки контракции краев, сут.	8	13	15	7	7	10	
Max сроки контракции краев, сут.	12	22	20	12	12	20	

Примечание. K2 – ложнопериоперированные; K1 – гипогонадные без терапии; T – гипогонадные на терапии Омнадреном в физиологической дозировке; T×10 – гипогонадные на терапии Омнадреном в супрафизиологической дозировке; S – гипогонадные на терапии станозололом; ХГЧ – гипогонадные на терапии лютеинизирующими средствами.

● **Таблица 3.** Количественные характеристики дифферона тучных клеток, грануляционной и жировой тканей раны крыс
 ● **Table 3.** Quantitative characteristics of mast cell differential, granulation, and adipose tissues in rat wounds

Грануляционная ткань				Жировая ткань		
		Толщина, мкм	Микрокапилляры, мкм	Плотность популяции ТК	Толщина, мкм	Плотность популяции ТК
K2	7	861,15 ± 37,55	6,34 [4,45; 8,49]	4,04	958,88 [902,21; 963,47]	3,52
	14	576,49 [539,07; 613,90]	3,52 [2,60; 4,41]	3,84	651,306 [634,67; 678,45]	5,9
K1	7	569,52 ± 98,48	6,78 [4,51; 8,94]	1,72	599,96 [437,08; 668,24]	4,96
	14	233,93 [221,37; 287,71]	4,52 [3,41; 7,45]	4,6	636,84 [621,94; 646,89]	9,22
T	7	957,60 ± 80,71	5,17 [3,80; 7,90]	0,34	241,79 [241,79; 241,79]	3,96
	14	557,55 [541,82; 573,28]	4,99 [4,12; 6,15]	7,32	874,48 [874,48; 874,48]	6,12
T×10	7	586,80 ± 17,66	7,83 [6,17; 10,44]	2,76	178,729 [168,25; 203,37]	4,04
	14	693,78 [687,58; 699,97]	10,52 [9,35; 12,45]	2,38	92,59 [92,59; 92,59]	3,96
S	7	312,77 ± 40,01	9,07 [5,40; 13,70]	0,76	1108,629 [997,81; 1112,37]	5,5
	14	350,83 [342,92; 365,80]	7,44 [5,18; 10,50]	0,08	983,64 [957,57; 1009,86]	7,52
ХГЧ	7	439,73 ± 130,42	15,63 [9,05; 27,49]	1,16	1855,89 [1855,89; 1855,89]	1,64
	14	617,77 [603,87; 618,52]	10,81 [6,57; 12,84]	3,16	867,87 [828,83; 959,12]	5,24
p		<0,001	<0,001	14	14	324

Примечание. ТК – тучные клетки; K2 – ложнопериоперированные; K1 – гипогонадные без терапии; T – гипогонадные на терапии Омнадреном в физиологической дозировке; T×10 – гипогонадные на терапии Омнадреном в супрафизиологической дозировке; S – гипогонадные на терапии станозололом; ХГЧ – гипогонадные на терапии лютеинизирующими средствами.

Гипогонадные крысы без терапии

При микроскопическом исследовании ран в группе гипогонадных крыс, которым не проводилась коррекция андрогенного статуса, на 7-е сут. послеоперационного периода определялась меньшая по сравнению с группой K2 толщина грануляционной ткани – 569,52 ± 98,48 мкм по сравнению с 861,15 ± 37,55 мкм ($p < 0,001$), при этом были выявлены признаки геморрагического пропитывания в поверхностных слоях и выраженная дизъюнктивная ангиоархитектоника: сосуды демонстрировали хаотичную ориентацию. К 14-м сут. зафиксировано уменьшение размера грануляционной ткани и персистирование воспалительного процесса: увеличение толщины лейкоцитарного вала и статистически значимое повышение плотности популяции ТК в 2,7 раза относительно 7-го дня наблюдений ($p < 0,001$). При этом наблюдалось возрастание количества микрососудов с малым просветом, что можно интерпретировать как компенсаторно-приспособительную реакцию на воспалительный процесс в раневой зоне.

Применение тестостерона в физиологической дозировке у гипогонадных крыс

На ранних стадиях раневого процесса было зафиксировано максимальное среди всех исследуемых групп значение толщины грануляционной ткани, что было обусловлено увеличением экстрацеллюлярного матрикса и выраженной экстравазацией компонентов крови. Также к 7-м сут. после травмы выявлены выраженные нарушения ангиогенеза: формирование микрососудов с минимальным калибром (сопоставимым с диаметром эритроцита) и дизъюнктивной ориентацией, сопровождающееся выраженными геморрагическими проявлениями. При этом ТК демонстрировали селективную локализацию исключительно в глубоких слоях грануляционной ткани, а индекс дегрануляции на 7-е сут.

был больше на 12%, чем в группе гипогонадных крыс, и не уменьшался к 14-м сут. наблюдений.

К 14-м сут. зафиксировано прогрессирование патологических изменений: максимальная среди всех групп сравнения интенсивность дифференцировки адипоцитов, запоздалая для этой фазы, множественные тромботические поражения в дилатированных сосудах на фоне общей микроангиопатии (рис. 3). В исследуемой группе наблюдалось прогрессивное увеличение плотности популяции ТК в 21,5 раза по сравнению с ранним периодом. Дополнительным неблагоприятным предиктором явилось появление апоптотических телец, вероятно, свидетельствующих о клеточной гибели на фоне оксидативного стресса.

Особого внимания заслуживает выявленное 21,5-кратное – максимальное из всех анализируемых групп – увеличение плотности клеточной популяции к 14-м сут., что указывает на выраженное нарушение процессов ремоделирования ткани и персистирование воспалительных компонентов.

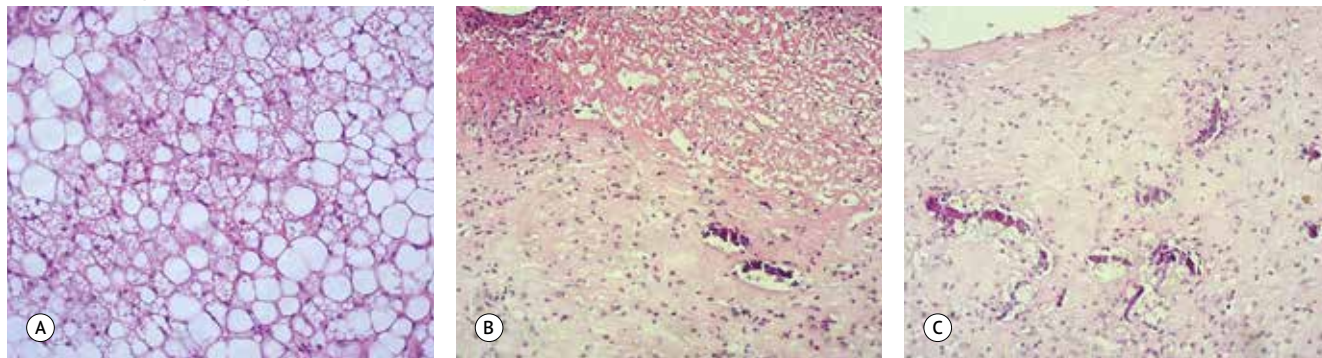
Применение тестостерона в супрафизиологической дозировке у гипогонадных крыс

При анализе морфологической картины выявлено, что увеличение дозировки тестостерона в 10 раз привело к выраженной модификации репаративных процессов. В раннем посттравматическом периоде – на 7-й день – наблюдалась интенсивная пролиферация грануляционной ткани с формированием крупнокалиберных сосудов вертикального типа ориентации без геморрагических проявлений.

Количественный анализ продемонстрировал, что плотность популяции ТК в начальном периоде превышала показатели группы K1, однако была статистически значимо ниже значений группы нормогонадных крыс ($p < 0,001$). К 14-м сут. зафиксировано снижение данного показателя

● **Рисунок 3.** Гистологическая картина раневого процесса на 14-е сут. в группе гипогонадных крыс на фоне терапии Омнадреном в физиологической дозировке

● **Figure 3.** Histological picture of the wound process on day 14 in the hypogonadal rat group following therapy with Omnadren at a physiological dosage



Окраска гематоксилином и эозином. А – увеличение объектива 20, окуляра 10; В, С – увеличение объектива 5, окуляра 10.

до уровня, сопоставимого с группой ложнопериорированных животных (на 13,8%). Индекс дегрануляции на 14-е сут. демонстрировал более выраженную динамику в исследуемой группе по сравнению с нормогонадными крысами: 7,7% против 5% соответственно. Микроциркуляторные нарушения в виде геморрагий или тромбозов не были выявлены на 7-е и 14-е сут. наблюдения в исследуемой группе. Признаков микроциркуляторных нарушений в виде геморрагий или тромбозов на 7-е и 14-е сут. в исследуемой группе выявлено не было.

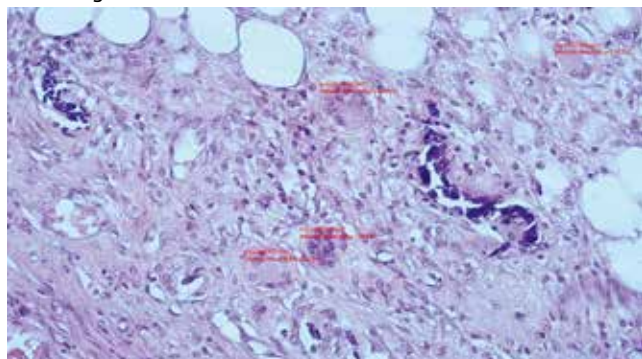
Таким образом, применение супрафизиологических концентраций тестостерона способствовало оптимизации репаративных процессов, что подтверждается нормализацией ангиоархитектоники, редукцией воспалительных компонентов, благоприятной динамикой тканевой реорганизации и минимальными сроками контракции краев раны.

Применение дигидротестостерона у гипогонадных крыс

Морфологическая картина исследуемых препаратов демонстрировала значительное сходство с таковыми у ложнопериорированных животных, однако имела ряд характерных особенностей. В раннем посттравматическом периоде выявлены вертикально ориентированные сосуды крупного калибра с единичными пристеночными

● **Рисунок 4.** Молодые мышечные волокна глубоких слоев грануляционной ткани на 7-й день после ранения в группе гипогонадных крыс на фоне применения Станозолола

● **Figure 4.** Young muscle fibers of the deep layers of granulation tissue on day 7 post-injury in the hypogonadal rat group following the administration of Stanozolol



Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение объектива 20, окуляра 10.

тромботическими массами без признаков нарушения гемоциркуляции. Отличительной особенностью этой группы являлось выявление на 7-е сут. наблюдения ранней дифференцировки миофибробластов с формированием первичных мышечных волокон (рис. 4).

Морфометрический анализ продемонстрировал редукцию плотности клеточной популяции к 14-м сут. после ранения на 89,5% – максимальную по сравнению с другими группами исследования, включая контрольную группу ложнопериорированных нормогонадных крыс.

Во втором периоде наблюдения сохранялась стабильная сосудистая архитектура с формированием макрососудов и максимальной по сравнению с другими группами макрофагальной реакцией, представленной гемосидерофагами.

Таким образом, наблюдаемые изменения отражали последовательную смену фаз раневого процесса с формированием зрелой грануляционной ткани, обладающей оптимальной структурной организацией и функциональной полноценностью.

Применение лютеинизирующих средств у гипогонадных крыс

При проведении морфологического анализа группы гипогонадных крыс на фоне применения хорионического гонадотропина выявлена специфическая картина репаративных процессов, индуцированных хорионическим гонадотропином: в ранние сроки после повреждения зафиксировано значительное расширение терминальных сосудистых структур микроциркуляторного русла, что свидетельствовало о выраженной вазодилатации (рис. 5). Максимальный выявленный диаметр сосуда составил 175,198 мкм по сравнению с 22,318 мкм в группе гипогонадных крыс, не получавших лечения. Параллельно отмечалась максимальная плотность адипоцитов среди всех исследуемых групп с признаками активной дифференцировки. Толщина жировой ткани в ране составила 1855,89 [1855,89; 1855,89] мкм, что в 1,9 раза больше, чем в группе K2, и в 3,1 раза, чем в группе гипогонадных крыс без терапии.

При этом к 14-м сут. наблюдения выявлены признаки иммуносупрессивного действия препарата, манифестировавшие сохранением воспалительного компонента: персистенция лейкоцитарного вала и статистически значимое увеличение популяции ТК, сопоставимое с группой

гипогонадных крыс, не находящихся на терапии – в 2,7 раза относительно исходных показателей. Однако, в отличие от группы гипогонадных крыс без терапии, происходило увеличение индекса дегрануляции ТК на 24,7% по сравнению с ранним периодом после нанесения ранения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило статистически значимые гистоморфологические различия в критических стадиях репарации раневого дефекта у лабораторных крыс при использовании различных фармакологических препаратов. Динамика раневого процесса в контрольной группе (ложнооперированные крысы) соответствовала литературным данным. Для начальной стадии репаративного процесса характерно формирование вертикально ориентированных микрососудов в супрафициальных отделах грануляционной ткани [9]. К 14-м сут. наблюдается трансформация микроциркуляторного русла с образованием крупных сосудов преимущественно в глубоких слоях, а также редукция признаков стаза и отсутствие кровоизлияний.

При анализе клеточного дифферона в физиологических условиях с 7-х сут. отмечается снижение плотности популяции ТК в раневой зоне с уменьшением индекса дегрануляции, что свидетельствует о переходе воспалительной стадии в пролиферативную [10]. Активация ТК выражается интенсивной дегрануляцией, что сопровождается высвобождением комплекса биологически активных молекул, включая гистамин, серотонин, протеазные ферменты, интерлейкины, лизосомальные гидролазы, простагландины, лейкотриены, компоненты кининовой системы плазмы, фактор Хагемана, медленно реагирующие субстанции и целый ряд других, в том числе и неизученных, факторов [11]. Медиаторы воспаления выполняют широкий спектр функций: повышение проницаемости сосудистой стенки, обеспечение межклеточных взаимодействий в ходе воспалительной реакции, стимуляцию пролиферации и дифференцировки клеточных форм из популяции стволовых клеток в зависимости от этапа воспалительного процесса и активацию фагоцитоза [10]. Таким образом, ТК поддерживают локальный воспалительный ответ, при этом их высокая плотность распределения

в поврежденных тканях на поздних стадиях заживления является индикатором неблагоприятного течения репаративных процессов. В условиях интенсивной воспалительной реакции процесс может прогрессировать до развития гнойного воспаления с деструкцией пораженных тканей.

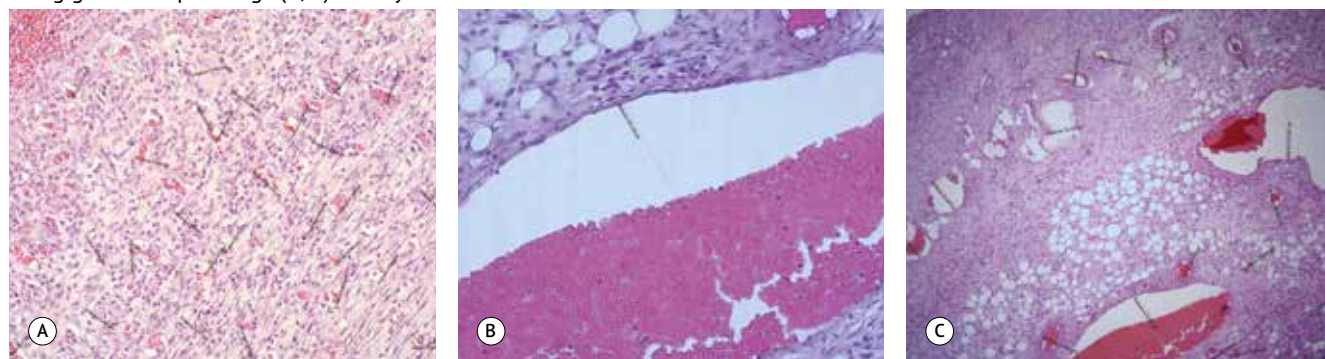
Несмотря на опубликованные данные о лучшем заживлении ран у кастрированных крыс-самцов, нами получены противоположные результаты [12]. Учитывая ключевую роль тестостерона в формировании иммунной системы, полученные противоречивые результаты могут быть обусловлены особенностями моделирования гипогонадотропного гипогонадизма в нашем исследовании. Учитывая проведение орхэктомии в раннем постнатальном периоде, исследуемые крысы находились в условиях гипоандрогении на протяжении всего постнатального периода, что потенциально могло повлиять на иммунный статус экспериментальных животных. Следует отметить, что в доступной литературе отсутствуют данные об исследовании иммунологических параметров на данной экспериментальной модели.

В связи с вышеизложенным дальнейший анализ терапевтических эффектов проводился преимущественно в сравнении с группой гипогонадотропных животных, не получающих терапию препаратами андрогенов и гонадотропинов. Данная группа характеризовалась пролонгированным течением воспалительной фазы репаративного процесса с признаками нарушения ангиоархитектоники микроциркуляторного русла.

Применение препаратов тестостерона в нашем исследовании показало дозозависимый эффект. Несмотря на известные анаболические свойства андрогенов, в ходе исследования выявлены неблагоприятные морфологические предикторы раневого процесса при применении препаратов тестостерона в физиологической концентрации и противоположный эффект – в супрафизиологической. В первом случае раневой процесс характеризовался выраженной реакцией дифферона ТК среди всех групп сравнения, увеличением экстрацеллюлярного матрикса и выраженной экстравазацией компонентов крови, в том числе в отдаленном послеоперационном периоде в связи с тромбозами капилляров, нарушением оттока крови в связи с большим отеком тканей, нарушением в системе гемостаза и гиперактивацией и пролонгированием воспалительного

● **Рисунок 5.** Сравнительная характеристика микроциркуляторного русла гипогонадных крыс без терапии (А) и при лечении препаратами гонадотропинов (В, С) на 7-е сут.

● **Figure 5.** Comparative characteristics of the microcirculatory bed in hypogonadal rats without therapy (A) and with treatment using gonadotropin drugs (B, C) on day 7



Окраска гематоксилином и эозином. А, В – увеличение объектива 20, окуляра 10; С – увеличение объектива 5, окуляра 10.

процесса в ране, усиливающими проницаемость сосудов. Маркером неблагоприятного течения раневого процесса и выраженной гипоксии тканей было появление апоптотических телец на 14-й день наблюдения, что является нехарактерным для поздних стадий заживления. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что андрогенные гормоны непосредственно индуцируют дифференцировку нейтрофилов из миелоидных предшественников, одновременно оказывая ингибирующее влияние на воспалительный потенциал более зрелых клеточных форм [13]. При этом препараты тестостерона подавляют синтез коллагена I и III типов через TGF- β 1-зависимые механизмы [14, 15], уменьшают ангиогенез вследствие снижения экспрессии эндотелиального фактора роста и снижают миграционную активность фибробластов [16]. Следует отметить, что терапия препаратами тестостерона индуцирует повышение гематокрита, что в условиях воспалительного процесса, сопровождающегося отеком тканей и стазом крови в микроциркуляторном русле, может потенцировать риск тромбообразования и нарушения трофики раневой зоны [17].

Полученные в ходе исследования данные однозначно демонстрируют негативное влияние физиологических концентраций тестостерона на ключевые фазы раневого процесса, что вызывает серьезные сомнения относительно как терапевтической эффективности, так и безопасности его использования в качестве анаболического агента при лечении раневой патологии.

В отличие от физиологической, десятикратная дозировка тестостерона в нашем исследовании показала стимулирующий эффект на репаративные процессы в ране. Имеющиеся публикации свидетельствуют о способности тестостерона в супрафизиологических концентрациях индуцировать быструю (в течение 2 мин) реакцию в клетках скелетных мышц за счет повышения внутриклеточного кальция [18–20]. При этом стероиды взаимодействуют с неклассическими андрогенными рецепторами, локализованными в микродоменах липидной мембраны клеток-мишеней, в том числе ТК, либо с G-белок-связанными рецепторами плазматической мембраны, минуя традиционный путь цитоплазматического рецептора с последующей ядерной транслокацией [21, 22].

ДГТ – биологически более активная форма тестостерона, образующаяся из него под воздействием фермента 5 альфа-редуктазы. Нами получены данные о благоприятном влиянии станозолола на заживление ран при вторичном гипогонадизме. Отсутствие кровоизлияний в межклеточное пространство свидетельствовало о достаточной механической резистентности формирующейся ткани, что является характерным признаком зрелой грануляционной ткани во второй фазе репаративного процесса. Этот процесс обеспечивается нормализованным коллагенообразованием и стабилизацией базальной мембраны сосудов за счет воздействия ДГТ на фибробласты и миофибробласты [23]. Ранняя дифференцировка миофибробластов и формирование первичных мышечных волокон свидетельствуют о запуске механизмов сократительности раны, что способствует сближению краев дефекта и оптимизации репаративного процесса. В группе S было выявлено максимальное количество гемосидерофагов. Они, в свою

очередь, отражали процессы утилизации продуктов гемолиза и резорбции геморрагического компонента, что являлось признаком нормального течения репаративных процессов и адекватного очищения раны. Несмотря на то что и тестостерон, и ДГТ являются лигандом одного рецептора, оказываемые эффекты могут отличаться. Аффинность к рецептору андрогена примерно в 3–10 раз выше, чем у тестостерона, и в 15–30 раз выше, чем у андрогенов надпочечников, а скорость диссоциации ДГТ из андрогенового рецептора (АР) в 5 раз ниже, чем у тестостерона [24]. При этом стоит учитывать, что при проведении эксперимента используются синтетические молекулы ДГТ с селективно скорректированными анаболическими свойствами и нивелированными побочными эффектами андрогенов. Так, анаболическая активность применяемого в нашем исследовании станозолола в 30 раз превышает анаболические свойства тестостерона, что в условиях высокой аффинности АР и сниженной диссоциации делает этот препарат перспективным для дальнейшего изучения.

Исследование демонстрирует многогранное влияние гонадотропинов на процессы репарации тканей. Терапевтическое применение препаратов данной группы обуславливает интенсификацию формирования и созревания грануляционной ткани, а также активизацию адипогенеза в раннем периоде регенерации. При этом жировая ткань играет важную роль в процессах заживления, поскольку выступает как энергетический субстрат и как источник прекурсоров для дифференцировки фибробластов и миофибробластов. Ангиотропный эффект гонадотропинов проявляется в формировании альтернативного сосудистого русла с преобладанием крупных сосудов, что обеспечивает адекватную микроциркуляцию и трофику регенерирующих тканей [25]. Примечательно, что, несмотря на статус препарата первой линии в коррекции андрогенного дефицита при вторичном гипогонадизме, хорионический гонадотропин не демонстрирует быстрого анаболического эффекта через тестостерон-индуцирующие механизмы ввиду отсроченного действия (несколько месяцев). Таким образом, хорионический гонадотропин оказывает комплексное воздействие на репаративные процессы, реализуемое через механизмы стимуляции вазодилатации и активации адипогенеза, что в совокупности способствует оптимизации трофики тканей в зоне раневого дефекта.

Учитывая малую популяционную плотность ТК на ранних этапах послеоперационного периода в группе S и гонадотропина хорионического (ХГЧ) как проявление незначительной воспалительной реакции, стоит отметить возможные необходимые условия применения этой группы препаратов в клинической практике. Необходимость воспаления в интересах адекватного очищения раны от флогенов не вызывает сомнений. Дефицит воспалительной реакции может способствовать развитию локальных гнойных осложнений и замедлению репаративных процессов. Следовательно, применение препаратов ДГТ и гонадотропинов представляется рациональным и безопасным для оптимизации заживления асептических послеоперационных ран, а при определенных условиях – потенциально применимым при свежеинфицированных раневых дефектах во второй фазе раневого процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование выявило разнонаправленное влияние андрогенных препаратов на процессы репарации тканей при экспериментальном моделировании гипогонадизма у экспериментальных животных. Применение тестостерона в физиологических дозировках продемонстрировало неблагоприятное воздействие на процесс заживления. В то же время использование ДГТ и тестостерона в супрафизиологических дозах способствовало интенсификации созревания грануляционной ткани, оптимизации течения раневого процесса и уменьшению сроков контракции краев раны. Терапия хорионическим гонадотропином характеризовалась амбивалентным эффектом:

наряду с позитивным влиянием на созревание грануляционной ткани и выраженным ангиопротективным действием наблюдалось удлинение воспалительной фазы. Полученные данные подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к терапии препаратами тестостерона или гонадотропинами при ранениях, учитывая не только дозу лекарственного средства, но и состояние раневого дефекта. Эти результаты имеют существенный потенциал для разработки инновационных методов стимуляции репаративных процессов в клиническом применении.



Поступила / Received 10.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.03.2025

Принята в печать / Accepted 31.03.2025

Список литературы / References

- Охунов АО, Пулатов УИ, Охунова ДА. Клинико-лабораторная характеристика течения раневого процесса мягких тканей. *Вестник науки и образования*. 2018;(9):104–110. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xvqsuh>. Okhunov AO, Pulatov UI, Okhunova DA. Clinical and laboratory characteristics of the wound process soft tissue. *Vestnik Nauki i Obrazovaniya*. 2018;(9):104–110. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xvqsuh>.
- Салухов ВВ, Айсеева СВ. Функциональный гипогонадизм у мужчин: основные причины и нейроэндокринные механизмы его развития. *Медицинский совет*. 2024;18(6):112–123. <https://doi.org/10.21518/ms2024-210>. Salukhov VV, Aysaeva SV. Functional hypogonadism in men: key causes and neuroendocrine mechanisms of its development. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(6):112–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-210>.
- Hackney AC. Hypogonadism in exercising males: Dysfunction or adaptive-regulatory adjustment? *Front Endocrinol*. 2020;11:11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00011>.
- Кубасов РВ. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(9-10):102–109. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>. Koubassov RV. Hormonal Changes in Response to Extreme Environment Factors. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(9-10):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1138>.
- Geddes RI, Kapoor A, Hayashi K, Rauh R, Wehber M, Bongers Q et al. Hypogonadism induced by surgical stress and brain trauma is reversed by human chorionic gonadotropin in male rats: A potential therapy for surgical and TBI-induced hypogonadism? *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00239. <https://doi.org/10.1002/edm.2.239>.
- Салухов ВВ, Минаков АА, Айсеева СВ. Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у военнослужащих. Обзор литературы. *Медицинский вестник МВД*. 2024;131(4):41–48. https://doi.org/10.52341/20738080_2024_131_4_41. Salukhov VV, Minakov AA, Aysaeva SV. Condition of hypothalamic-pituitary-gonadal system in military personnel. Literature review. *Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs*. 2024;131(4):41–48. (In Russ.) https://doi.org/10.52341/20738080_2024_131_4_41.
- Байрамов АА, Никитина ИЛ, Юлина ЮН, Гринев ЕН, Шабанов ПД, Галагузда ММ и др. Способ моделирования мужского гипогонадотропного гипогонадизма. Патент RU 2749477 C1, 11.06.2021. Режим доступа: <https://elibrary.ru/gaydbo>.
- Шекунова ЕВ, Ковалева МА, Макарова МН, Макаров ВГ. Выбор дозы препарата для доклинического исследования: межвидовой перенос доз. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2020;10(1):19–28. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>. Shekunova EV, Kovaleva MA, Makarova MN, Makarov VG. Dose Selection in Preclinical Studies: Cross-Species Dose Conversion. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2020;10(1):19–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-1-19-28>.
- Бирнина ВВ, Одинцова ИА, Русакова СЭ. Сравнительная характеристика пролиферации фибробластов и функциональной активности тучных клеток в регенерационном гистогенезе после огнестрельного повреждения. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2020;39(1):42–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xifnvg>. Birina VV, Odintsova IA, Rusakova SE. Comparative characteristic of proliferation of fibroblasts and functional activity of mast cells in regeneration histogenesis after a gunshot wound. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(1):42–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xifnvg>.
- Алексеева НТ, Глухов АА. К вопросу о роли тучных клеток в процессе заживления ран. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011;4(4):864–870. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ovyqjf>. Alexeeva NT, Glukhov AA. The role of mast cells in wound healing. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2011;4(4):864–870. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ovyqjf>.
- Алексеева НТ, Ключкова СВ, Никитюк ДБ. Морфологическая характеристика тучных клеток при регенерации кожи. *Оренбургский медицинский вестник*. 2016;4(3-1):13–16. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wmnvyr>. Alexeeva NT, Klochkova SV, Nikitiuk DB. Morphological characteristics of mast cells in the regeneration of skin. *Orenburg Medical Bulletin*. 2016;4(3-1):13–16. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wmnvyr>.
- Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*. 2007;25(1):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.jclindermatol.2006.09.012>.
- Arazi H, Mohammadjafari H, Asadi A. Use of anabolic androgenic steroids produces greater oxidative stress responses to resistance exercise in strength-trained men. *Toxicol Rep*. 2017;4:282–286. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.05.005>.
- Karavitakis M, Komninos C, Simaforidis V, Kontos S, Lefakis G, Politis V et al. The relationship between androgens, regulators of collagen metabolism, and Peyronie's disease: a case control study. *J Sex Med*. 2010;7(12):4011–4017. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2010.01915.x>.
- Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R, Singh AB, Bhasin D, Berman N et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(6):E1172–E1181. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172>.
- Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*. 2009;55(2):310–320. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.09.024>.
- Nackeeran S, Kohn T, Gonzalez D, White J, Ory J, Ramasamy R. The Effect of Route of Testosterone on Changes in Hematocrit: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Urol*. 2022;207(1):44–51. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002188>.
- Estrada M, Espinosa A, Müller M, Jaimovich E. Testosterone stimulates intracellular calcium release and mitogen-activated protein kinases via a G protein-coupled receptor in skeletal muscle cells. *Endocrinology*. 2003;144(8):3586–3597. <https://doi.org/10.1210/en.2002-0164>.
- Estrada M, Liberona JL, Miranda M, Jaimovich E. Aldosterone- and testosterone-mediated intracellular calcium response in skeletal muscle cell cultures. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;279(1):E132–E139. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.1.E132>.
- Hamdi M, Mutungi G. Dihydrotestosterone activates the MAPK pathway and modulates maximum isometric force through the EGF receptor in isolated intact mouse skeletal muscle fibres. *J Physiol*. 2010;588(Pt 3):511–525. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.182162>.
- Corti M, Lorenzetti S, Ubaldi A, Zilli R, Marcocchia D. Endocrine Disruptors and Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1216. <https://doi.org/10.3390/ijms23031216>.
- Zarif JC, Miranti CK. The importance of non-nuclear AR signaling in prostate cancer progression and therapeutic resistance. *Cell Signal*. 2016;28(5):348–356. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.01.013>.
- Cousins FL, Kirkwood PM, Murray AA, Collins F, Gibson DA, Saunders PT. Androgens regulate scarless repair of the endometrial "wound" in a mouse model of menstruation. *FASEB J*. 2016;30(8):2802–2811. <https://doi.org/10.1096/fj.201600078R>.
- Hemat RAS. *Principles of Orthomolecularism*. Urotext; 2004. 488 p. Available at: https://books.google.ru/books?id=ED_xl-CEzFYC&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false.
- Détriché G, Gendron N, Philippe A, Gruet M, Billoir P, Rossi E et al. Gonadotropins as novel active partners in vascular diseases: Insight from angiogenic properties and thrombotic potential of endothelial colony-forming cells. *J Thromb Haemost*. 2022;20(1):230–237. <https://doi.org/10.1111/jth.15549>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Айсаева, В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Концепция и дизайн исследования – В.В. Салухов, С.В. Айсаева, Е.В. Крюков, А.А. Ховпачев, В.А. Башарин

Написание текста – В.В. Салухов, С.В. Айсаева

Сбор и обработка материала – С.В. Айсаева, С.Э. Русакова, А.А. Ховпачев

Обзор литературы – В.В. Салухов, С.В. Айсаева, А.А. Минаков

Анализ материала – С.В. Айсаева, В.В. Салухов, Е.В. Крюков, С.Э. Русакова, А.А. Ховпачев, И.А. Одинцова

Статистическая обработка – С.В. Айсаева

Редактирование – В.В. Салухов, Е.В. Крюков, И.А. Одинцова, В.А. Башарин

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Салухов, Е.В. Крюков

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Aysaeva, Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov

Study concept and design – Vladimir V. Salukhov, Svetlana V. Aysaeva, Evgeniy V. Kryukov, Aleksey A. Khovpachev, Vadim A. Basharin

Text development – Vladimir V. Salukhov, Svetlana V. Aysaeva

Collection and processing of material – Svetlana V. Aysaeva, Svetlana E. Rusakova, Aleksey A. Khovpachev

Literature review – Vladimir V. Salukhov, Svetlana V. Aysaeva, Alexey A. Minakov

Material analysis – Svetlana V. Aysaeva, Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Svetlana E. Rusakova, Aleksey A. Khovpachev, Irina A. Odintsova

Statistical processing – Svetlana V. Aysaeva

Editing – Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov, Irina A. Odintsova, Vadim A. Basharin

Approval of the final version of the article – Vladimir V. Salukhov, Evgeniy V. Kryukov

Информация об авторах:

Айсаева Светлана Витальевна, адъюнкт первой кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0006-5845-1674>; lane@ajsaeva.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, 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

Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, начальник Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; vmada-na@mail.ru

Русакова Светлана Эдуардовна, к.б.н., доцент кафедры гистологии (с курсом эмбриологии), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1574-6705>; rusakova-svetik@mail.ru

Одинцова Ирина Алексеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гистологии (с курсом эмбриологии), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>; odintsova-irina@mail.ru

Ховпачев Алексей Андреевич, к.м.н., преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0009-0002-5780-1557>; vtmz@vmada.org

Башарин Вадим Александрович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военной токсикологии и медицинской защиты, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>; basharin1@mail.ru

Минаков Алексей Александрович, к.м.н., преподаватель первой кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Aysaeva, Adjunct of the 1st Department (Therapy for Advanced Medical Studies) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-5845-1674>; lane@ajsaeva.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Therapy for Advanced Medical Studies) named after Academician N.S. Molchanov, 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

Evgeniy V. Kryukov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; vmada-na@mail.ru

Svetlana E. Rusakova, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Histology (with a Course in Embryology), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1574-6705>; rusakova-svetik@mail.ru

Irina A. Odintsova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology (with a Course in Embryology), Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0143-7402>; odintsova-irina@mail.ru

Aleksey A. Khovpachev, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the Department of Military Toxicology and Medical Protection, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-5780-1557>; vtmz@vmada.org

Vadim A. Basharin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Military Toxicology and Medical Protection, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8548-6836>; basharin1@mail.ru

Alexey A. Minakov, Cand. Sci. (Med.), Lecturer of the 1st Department (Therapy for Advanced Medical Studies) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>; minakom@mail.ru

За пределами ИМТ: обсуждаем новую концепцию определения и диагностики клинического ожирения

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

О.А. Кисляк, <https://orcid.org/0000-0002-2028-8748>

А.В. Стародубова, <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

И.Г. Никитин, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, igor.nikitin.64@mail.ru

Ф.О. Ушанова✉, <https://orcid.org/0000-0001-5512-6899>, fati_2526@mail.ru

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

Резюме

Ожирение представляет собой серьезную угрозу здоровью населения во всем мире. Являясь неотъемлемым компонентом неблагоприятного кардиометаболического континуума, ожирение преимущественно рассматривается в роли фактора риска развития ряда неинфекционных заболеваний. В то же время, согласно действующим подходам к его определению, ожирение является самостоятельным заболеванием, приводящим к ухудшению здоровья человека. В связи с этим растущее бремя ожирения, тесно связанного с повышением риска развития целого ряда неинфекционных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, заболевания опорно-двигательного аппарата, диктует необходимость пересмотра устоявшихся взглядов на эту сложную проблему. В январе 2025 г. была представлена новая концепция «Определение и диагностические критерии клинического ожирения», разработанная комиссией журнала Lancet, состоящей из 56 ведущих клинических экспертов. Авторы призывают переосмыслить понимание ожирения, высказывая аргументы как в пользу, так и против действующего определения ожирения. Предложено разделение на доклиническое и клиническое ожирение с учетом органной дисфункции, обусловленной избыточным весом. Определение клинического ожирения, по мнению авторов, заполняет важный концептуальный пробел в понятии ожирения, поскольку обеспечивает клиническую идентичность характерным изменением функции органов, непосредственно вызванным избыточным ожирением, независимо от других заболеваний, связанных с ним. Такое переосмысление обеспечивает значимый медицинский механизм для информирования о диагностике, принятии клинических и управленческих решений в здравоохранении. В настоящей статье выполнен обзор основных сведений о текущих подходах к диагностике ожирения и принципах новой концепции определения и стадирования ожирения.

Ключевые слова: клиническое ожирение, индекс массы тела, жировая ткань, избыточный вес, метаболический синдром, кардиометаболическое здоровье

Для цитирования: Демидова ТЮ, Кисляк ОА, Стародубова АВ, Никитин ИГ, Ушанова ФО. За пределами ИМТ: обсуждаем новую концепцию определения и диагностики клинического ожирения. *Медицинский совет*. 2025;19(6):86–98. <https://doi.org/10.21518/ms2025-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Beyond BMI: We are discussing a new concept for the definition and diagnosis of clinical obesity

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Oksana A. Kislyak, <https://orcid.org/0000-0002-2028-8748>

Antonina V. Starodubova, <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Igor G. Nikitin, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>, igor.nikitin.64@mail.ru

Fatima O. Ushanova✉, <https://orcid.org/0000-0001-5512-6899>, fati_2526@mail.ru

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

Abstract

Obesity is a serious threat to public health worldwide. Being an integral component of the unfavorable cardiometabolic continuum, obesity is mainly considered as a risk factor for the development of a number of non-communicable diseases. At the same time, according to current approaches to its definition, obesity is an independent disease that leads to a deterioration in human health. In this regard, the growing burden of obesity, which is closely associated with an increased risk of developing a number of non-communicable diseases, such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, metabolic-associated fatty liver disease, and diseases of the musculoskeletal system, dictates the need to revise established views on this complex problem. In January 2025, a new concept “Definition and diagnostic criteria of clinical obesity” was presented, developed by a Lancet journal commission consisting of 56 leading clinical experts. The authors call for a “rethink”

of the understanding of obesity, arguing both for and against the current definition of obesity. A division into preclinical and clinical obesity is proposed, taking into account the organ dysfunction caused by overweight. The definition of clinical obesity, according to the authors, fills an important conceptual gap in the concept of obesity, since it provides clinical identity to the characteristic changes in organ function directly caused by overweight, regardless of other diseases associated with it. This rethinking provides a meaningful medical mechanism for informing diagnosis, clinical decision-making, and management decisions in healthcare. This article provides an overview of the basic information about current approaches to the diagnosis of obesity and the principles of a new concept for the definition and staging of obesity.

Keywords: clinical obesity, body mass index, adipose tissue, overweight, metabolic syndrome, cardiometabolic health

For citation: Demidova TYu, Kislyak OA, Starodubova AV, Nikitin IG, Ushanova FO. Beyond BMI: We are discussing a new concept for the definition and diagnosis of clinical obesity. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):86–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-183>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно действующим клиническим рекомендациям, ожирение определяется как хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, представляющим угрозу здоровью, и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Некогда рассматривавшееся преимущественно как следствие нездорового образа жизни, сегодня ожирение признано глобальной эпидемией, представляющей серьезную угрозу для здоровья населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых (старше 18 лет) имели избыточный вес, более 650 млн из них страдали ожирением. Причем пугающими являются не просто цифры распространенности, но и темпы прироста данного состояния во всех возрастных группах и социально-экономических слоях населения. Установлено, что в период с 1975 по 2016 г. распространенность ожирения в мире увеличилась почти втрое [2]. А по недавним опубликованным данным предполагается, что ожирением страдают 879 млн взрослых людей на планете [3]. В Российской Федерации наблюдается аналогичная тенденция роста общей заболеваемости ожирением за последние 10 лет. Согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, по итогам 2023 г. диагноз «ожирение» был зарегистрирован у 2,4 млн человек. Распространенность заболевания (общая заболеваемость) зафиксирована на уровне 1 655,5 на 100 тыс. населения, а у 433,4 тыс. человек (17,9%) диагноз был поставлен впервые. Первичная заболеваемость ожирением составила 295,9 на 100 тыс. населения [4].

Неуклонно растущее число людей с ожирением, тесно связанным с повышением риска развития целого ряда неинфекционных заболеваний, таких как ССЗ, СД2, хроническая болезнь почек (ХБП), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), заболевания опорно-двигательного аппарата и др. [5], требует пересмотра устоявшихся взглядов на эту сложную проблему. В данных группах больных отмечаются более высокие показатели смертности. Взаимосвязь между

ожирением и перечисленными состояниями настолько тесна, что ожирение фактически выступает в роли связующего звена, определяющего их распространенность и тяжесть течения.

Ключевым патогенетическим фактором, связывающим ожирение, СД2 и ССЗ, является инсулинорезистентность (ИР), что на фоне избытка жировой ткани, особенно висцеральной, индуцирует хроническое воспаление низкой интенсивности и высвобождение адипокинов, резистина и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), которые нарушают сигнальные пути инсулина в периферических тканях. Компенсаторная гиперинсулинемия, возникающая в ответ на ИР, со временем запускает механизмы истощения β -клеток, поджелудочной железы, гормональной дисрегуляции и развития гипергликемии. Чрезмерное накопление жировой ткани, в т. ч. эктопированной, способствует развитию дислипидемии, характеризующейся повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Ожирение ассоциировано с эндотелиальной дисфункцией, повышением артериального давления (АД) и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что в совокупности увеличивает риск развития атеросклеротических и фибротических процессов, а также тромботических осложнений.

Эпидемиологические исследования подтверждают тесную взаимосвязь между ожирением и повышенным риском развития некоторых видов онкологических заболеваний, включая рак молочной железы, эндометрия, толстой кишки, почек и пищевода и др. Установлено, что рак, связанный с ожирением, составляет около 40% всех случаев. Потенциальные механизмы этой связи многогранны и могут включать стимуляцию клеточной пролиферации, уклонение от супрессоров роста, ингибирование апоптоза и обеспечение репликативного бессмертия, индукцию ангиогенеза, активацию инвазии и метастазирования, влияние на нестабильность генома, а также хроническое вялотекущее воспаление, способствующее развитию опухоли [6].

Таким образом, на протяжении длительного времени ожирение рассматривается как сложный мультисистемный фактор риска целого ряда хронических

неинфекционных заболеваний. Однако в настоящее время происходит принципиальная смена парадигмы в понимании ожирения. Отходя от упрощенного представления об избыточной массе тела как о следствии дисбаланса между потребляемой и расходуемой энергией, современная наука все чаще рассматривает ожирение как самостоятельное хроническое заболевание, характеризующееся сложной патофизиологией, множеством фенотипов и гетерогенным риском развития осложнений. Этот сдвиг в понимании влечет за собой необходимость разработки новых принципов классифицирования ожирения, выходящих за рамки традиционного использования индекса массы тела (ИМТ). Новые подходы к классификации призваны обеспечить более точную стратификацию риска, облегчить разработку персонализированных стратегий профилактики и лечения, а также улучшить долгосрочные исходы для пациентов с ожирением.

ПРИЧИНЫ ОЖИРЕНИЯ: СЛОЖНЫЙ КЛУБОК ФАКТОРОВ

На сегодняшний день этиопатогенез ожирения все еще остается не до конца изученным, однако несомненен многофакторный характер его развития. Различные генетические, экологические, психологические, пищевые и метаболические факторы в той или иной степени могут вызывать изменения биологических механизмов, участвующих в поддержании нормальной массы тела, а также в распределении и функционировании жировой ткани, что в конечном счете может способствовать дисбалансу энергетического гомеостаза и аномальному накоплению жировой ткани. Несмотря на то что основной причиной часто считается просто избыточное потребление пищи, настоящие факторы, приводящие к такому нарушению энергетического баланса, гораздо сложнее.

Ведущую роль в глобальном бремени ожирения играет комплекс социальных факторов, в частности легкий доступ к высококалорийным продуктам, подвергающимся интенсивной технологической обработке и агрессивному маркетингу, отличающимся при этом привлекательными вкусовыми качествами и доступной ценой. Помимо пищевых факторов, определенный вклад могут вносить загрязнители окружающей среды, хотя механизмы их воздействия на адипогенез и метаболизм пока до конца не изучены. Урбанизация и сопутствующее снижение физической активности, несомненно, также способствуют дисбалансу между потреблением и расходом энергии. Длительно поддерживаемый положительный энергетический баланс, или хроническая энергетическая перегрузка, приводит к гипертрофии адипоцитов и в меньшей степени к гиперплазии, что в конечном итоге проявляется увеличением массы тела [7].

Примечательно, что даже в пределах одной и той же среды обитания (например, при совместном проживании) отмечается значительная межиндивидуальная вариабельность массы тела: в то время как одни люди подвержены развитию тяжелых форм ожирения, другие в сопоставимых условиях сохраняют нормальную массу тела.

Исследования, проведенные на семейных группах, свидетельствуют о том, что от 40 до 70% различий в массе тела обусловлены генетическими факторами (наследственностью). Взаимодействие между генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды и социокультурными влияниями определяет широкую вариацию ИМТ в популяциях.

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) идентифицировали сотни распространенных генетических вариантов (аллелей), оказывающих влияние на пищевое поведение, скорость основного обмена и энергозатраты при стандартизированной физической нагрузке. Хотя каждый отдельный генетический вариант вносит лишь незначительный вклад в величину ИМТ, лица, страдающие ожирением, закономерно несут большее число аллелей, ассоциированных с повышенной предрасположенностью к данному состоянию. Помимо этого, существуют редкие генетические варианты, обладающие наиболее значимым эффектом в отношении ИМТ. Совокупное влияние распространенных и редких генетических факторов может быть оценено посредством расчета полигенного показателя риска (PRS). В настоящее время активно проводятся исследования, направленные на определение прогностической ценности PRS в качестве инструмента для индивидуальной оценки риска развития ожирения в целом или его тяжелых форм в отличие от популяционных оценок [8].

Наличие мутаций в отдельных генах, определенных хромосомных локусах и вариаций числа копий генов (CNV) может приводить к развитию тяжелых форм ожирения, что свидетельствует о существовании биологических механизмов, контролирующих процессы потребления и расходования энергии, а также регуляцию массы тела [9]. Современные клинические руководства рекомендуют проведение диагностического генетического тестирования у лиц с тяжелым ожирением, дебютировавшим в детском возрасте, результаты таких исследований имеют важное значение для генетического консультирования семей и определения тактики лечения. К примеру, нарушения в генах, кодирующих компоненты лептин-меланокортинового сигнального пути, оказывают существенное влияние на пищевое поведение, проявляющееся в усилении чувства голода, снижении чувства насыщения, активации системы вознаграждения при приеме пищи и увеличении предпочтения продуктов с высоким содержанием жиров. Полученные данные свидетельствуют о том, что пищевое поведение детерминировано как генетически (т. е. является врожденным и четко запрограммированным), так и подвержено влиянию факторов окружающей среды, формирующих приобретенные паттерны [9].

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОЖИРЕНИЯ

Патофизиология ожирения представляет собой сложный и многогранный процесс, ключевым компонентом которого является хронический энергетический дисбаланс, приводящий к избыточному накоплению ТГ

в адипоцитах (жировых клетках) и увеличению массы жировой ткани. Следует напомнить, что экзогенное поступление метаболитических субстратов в современном мире превышает реальные потребности, а в условиях системной ИР депонирование жиров ограничено сниженной пластичностью адипоцитов, что запускает эктопию жировых клеток, липиды начинают накапливаться в таких органах, как мышцы, сердце, печень, почки, поджелудочная железа, головной мозг и желудочно-кишечный тракт. Все это становится основой для хронической активации механизмов локальной адаптации и неспецифического воспаления. Помимо поступления экзогенных липидов, активируется их эндогенная продукция *de novo* из биосинтетических прекурсоров, усиливая накопление общего количества жировой ткани, с преобладанием висцеральной локализации и эктопического отложения липидов в неадипозных тканях [10].

Хроническое переполнение адипоцитов липидами ассоциировано с развитием ишемии и гипоксии в ткани, а также с апоптозом, фиброзом и снижением плотности капиллярной сети. Вследствие этого происходит инфильтрация жировой ткани моноцитами, которые, аккумулируясь в строме, инициируют воспалительную реакцию. Как макрофаги, так и адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , интерлейкин-6 (IL) и IL-1 β . Кроме того, отмечаются изменения в секреции адипокинов, в частности снижение синтеза и секреции адипонектина, гормона, обладающего инсулиносенсибилизирующим действием [11]. Воспаление и дисрегуляция гормональной активности жировой ткани усугубляют резистентность к инсулину у большинства лиц, страдающих ожирением [10].

Механизмы избыточного накопления жировой ткани включают сложные взаимодействия между различными областями головного мозга, в т. ч. подкорковыми структурами. Регуляция массы тела осуществляется посредством взаимодействия множественных пространственно распределенных областей головного мозга, связанных анатомически и функционально, к которым относятся гипоталамус, ядро одиночного пути (Nucleus Tractus Solitarius, NTS), прилежащее ядро (Nucleus Accumbens, NAc), вентральная область покрышки (VTA), миндалевидное тело (амигдала) и др. В случае если фактическая масса адипоцитов у человека отклоняется от заданного значения (ниже или выше), активируются механизмы компенсации, включающие изменение пищевого поведения, регуляцию чувства голода и насыщения, а также модуляцию энергозатрат, направленные на восстановление баланса. Области мозга, которые наиболее часто рассматриваются в качестве мишеней терапевтического воздействия, совпадают с областями, вовлеченными в описанный процесс контроля точки равновесия массы адипоцитов. Подкорковые структуры головного мозга взаимодействуют с высшими корковыми отделами и периферическими гормональными сигналами, включая лептин и гормоны желудочно-кишечного тракта, такие как глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1). Нарушение регуляции в этих нейронных сетях может приводить к дисбалансу между потреблением и расходом энергии,

способствуя неконтролируемому накоплению жира, увеличению массы тела и развитию ожирения.

Таким образом, ожирение представляет собой хроническое воспалительное состояние, приобретающее системный характер, источником которого является жировая ткань. А центральная нервная система (ЦНС) играет критически важную роль в контроле пищевого поведения, запасании энергии и регуляции метаболизма.

ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ОЖИРЕНИЯ

Ожирение в настоящее время определяется как состояние избыточного накопления жировой ткани, которое представляет риск для здоровья. Принципы диагностики ожирения во всем мире основаны на расчете ИМТ, а стандартный диагностический подход в большинстве рекомендаций, включая российские, основан на трех этапах [1]:

- на первом этапе необходимо установить диагноз ожирения на основании антропометрических параметров. Для определения ожирения и его степени рекомендуется расчет ИМТ (индекс Кетле). По данным ВОЗ, ожирение определяется у взрослых людей с ИМТ ≥ 30 кг/м² (табл. 1);
- на втором – необходимо выявить осложнения, ассоциированные с ожирением;

- на третьем – следует провести дифференциальную диагностику для исключения вторичного ожирения, связанного с эндокринной или синдромальной патологией.

При этом в особых ситуациях, например при наличии чрезмерно развитой мускулатуры, отеков, больших образований, низкорослости, после ампутаций конечностей, при саркопении, у пожилых лиц, согласно клиническим рекомендациям, могут быть использованы другие методы оценки количества жировой ткани в организме, такие как биоэлектрический импеданс, плетизмография, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, магнитно-резонансная и компьютерная томография [1].

● **Таблица 1.** Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997 г.

● **Table 1.** Classification of obesity according to body mass index (BMI) [Resource: WHO, 1997]

Масса тела	ИМТ, кг/м ² у лиц европеоидной расы	ИМТ, кг/м ² у лиц монголоидной расы	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	18,5–22,9	Обычный
Избыточная масса тела	25,0–29,9	23,0–27,4	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	27,5–32,4	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	32,5–37,4	Очень высокий
Ожирение III степени	$\geq 40,0$	$\geq 37,5$	Чрезвычайно высокий

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ

В последние годы все шире назрел вопрос обоснованности использования ИМТ в качестве исключительного, ключевого диагностического критерия ожирения. Основным недостатком использования ИМТ в качестве основного «маркера» ожирения эксперты считают его неприменимость для дифференциации накопления жировой массы от нежировых тканей, а также непригодность показателя ИМТ для оценки локализации жировой ткани и определения эктопированного жирового депо. В результате возникают объективные сложности в оценке метаболических рисков и прогнозировании глобальной угрозы повышения риска развития ассоциированных с ожирением заболеваний, особенно у лиц с ИМТ в диапазоне избыточного веса и лиц пожилого возраста [12].

Не менее серьезной проблемой представляется определение риска коморбидности у людей с ИМТ в диапазоне, который определяет ожирение $> 30 \text{ кг/м}^2$, поскольку в ряде случаев они могут не иметь избыточной жировой массы (например, спортсмены) и, соответственно, иметь низкий риск заболеваемости и тем более смертности. Более того, примечательно, что ИМТ сам по себе не несет никакой информации о функциональном состоянии органов и тканей, что можно рассматривать в качестве более точного критерия здоровья человека [13]. Таким образом, складывается впечатление о недостаточной надежности текущих диагностических критериев ожирения, и особенно ИМТ. Американская ассоциация клинических эндокринологов и Европейская ассоциация по изучению ожирения вместо ИМТ рекомендуют использовать более точные методы оценки массы и локализации жировой ткани как более подходящие для определения глобального прогноза и влияния избыточного веса на здоровье [14, 15].

На сегодняшний день клиницистам широко предлагается использовать такие дополнительные параметры, как окружность талии (ОТ), соотношение окружности талии к окружности бедер, изученные в множестве масштабных исследований и доказавшие свою значимость в определении риска заболеваемости и смертности [16]. Однако даже данные параметры не являются достаточно надежными «маркерами» дисфункции органов, обусловленной ожирением. В связи с этим в дополнение к измерению ОТ полезно оценить биохимические маркеры, особенно уровень ТГ в плазме, идентифицировать накопление висцеральной и эктопического жировой ткани, что, несомненно, повысит точность выявления людей с высоким кардиометаболическим риском. Тем не менее сохраняются ограничения относительно валидности данных подходов в качестве адекватных для оценки текущего состояния здоровья [17].

Таким образом, ожирение – это гетерогенное состояние, фенотип которого не всегда может отражать текущее состояние здоровья человека. А его оценка на основе ИМТ, как считают большинство современных специалистов в данной области, может приводить как к недостаточной, так и гипердиагностике заболевания (рис. 1).

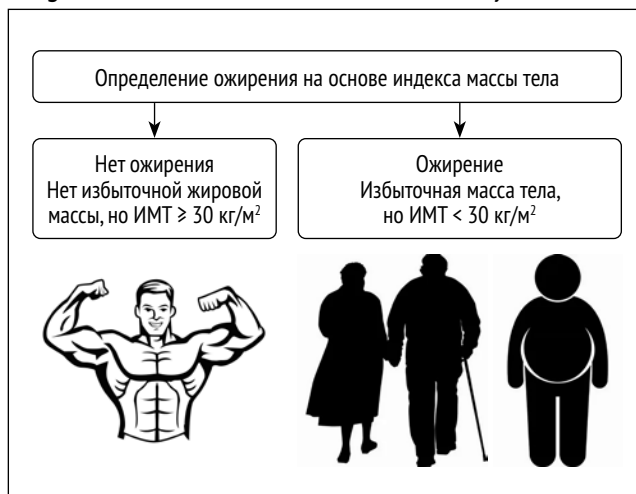
ИДЕЯ ОЖИРЕНИЯ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СТАЛА СПОРНОЙ?

Ожирение было впервые признано заболеванием ВОЗ еще в 1948 г., однако идея признания ожирения как самостоятельного заболевания по-прежнему подвергается сомнению. Текущая Международная классификация болезней ВОЗ также определяет ожирение как «хроническое сложное заболевание». Неотъемлемой характеристикой хронического заболевания принято считать наличие отчетливых причин его развития, патофизиологических звеньев и конкретные клинические проявления, прогрессирующие с течением времени и приводящие к развитию осложнений и повышению смертности. При этом ожирение традиционно рассматривается скорее как предвестник других заболеваний, в связи с чем влияние ожирения на здоровье и прогноз обычно описывается широким и неоднородным набором т. н. осложнений избыточного веса, включающих самостоятельные заболевания, со своей собственной патофизиологией и отчетливыми клиническими проявлениями. Эти особенности вносят сомнения и споры в определение ожирения как отдельной нозологической формы. И несмотря на доказательства того, что избыточное накопление жира само по себе может влиять на функционирование множества органов и тканей, болезнь, вызванная ожирением как таковым (т. е. отдельные клинические проявления, выходящие за рамки просто тучности), четко не охарактеризована.

С учетом непрекращающейся дискуссии по этому вопросу в январе 2025 г. комиссией журнала Lancet, состоящей из 56 ведущих клинических экспертов, была разработана и представлена новая концепция «Определение и диагностические критерии клинического ожирения» [18]. Ее авторы призывают переосмыслить понимание ожирения, высказывая аргументы как в пользу, так и против действующего определения ожирения. Это связано преимущественно с тем, что ожирение биологически представляет собой континуум состояний, варьирующихся

● **Рисунок 1.** Ограничения определения ожирения на основе ИМТ

● **Figure 1.** Limitations of the definition of obesity based on BMI



от избыточного веса до морбидного ожирения, каждое из которых связано с различной степенью метаболических нарушений и риском развития осложнений, а не дискретную категорию как таковую [18].

С одной стороны, признание ожирения в качестве самостоятельного заболевания подтверждает такие четко установленные патогенетические механизмы его развития, как гормональный дисбаланс, изменение регуляции аппетита и чувство голода/насыщения, ИР, вялотекущее воспаление и ассоциированность с повышенным риском смертности. Кроме того, на фоне лечения ожирения возможно достижение ремиссии и развития рецидивов, что соответствует пониманию хронического процесса заболевания, а также четкой связи избыточного накопления жира с осложнениями или сопутствующими заболеваниями, которые ухудшают здоровье.

В то же время некоторые люди с ИМТ, соответствующим принятым пороговым значениям ожирения, не имеют избыточного накопления жировой массы, что опровергает признание ожирения как заболевания, по крайней мере в его нынешнем определении. Действительно, несмотря на то, что существует несомненная общепопуляционная связь между ИМТ, ожирением и заболеваемостью, сами по себе показатели ИМТ и жировой массы, как обсуждалось выше, не дают информации о здоровье человека на индивидуальном уровне. В связи с этим нельзя не согласиться с тем, что текущее определение ожирения, ориентированное на показатель ИМТ, может способствовать как к гипо-, так и гипердиагностике заболевания и ошибочно оценивать риск ухудшения здоровья и необходимость интенсивного лечения.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ ОЖИРЕНИЯ

На сегодняшний день используют различные подходы к классификации ожирения с учетом этиологических факторов, особенностей фенотипа, метаболического профиля. Экспертная комиссия журнала The Lancet в этом году предложила новый подход к разделению форм ожирения с учетом его клинической значимости.

Этиологическая классификация

Согласно современным клиническим рекомендациям и практическим руководствам, в зависимости от этиологического фактора различают первичную, вторичную (включает генетические, ятрогенные, церебральные причины и ожирение на фоне эндокринопатий) формы ожирения. К генетическим причинам ожирения относятся состояния, которые характеризуются гиперфагией, различными вариантами расстройств пищевого поведения и ранним началом избыточного набора веса, обычно в первые годы жизни или в детском возрасте. К ним, например, относятся синдром Прадера – Вилли, врожденный дефицит лептина, мутации рецептора меланокортина и др. [19]. Вторичные формы ожирения могут быть связаны с различными заболеваниями и состояниями (например, синдром Кушинга, гипотиреоз), ятрогенные – с приемом лекарств

(например, стероидов, антидепрессантов и антипсихотических препаратов). Первичное ожирение возникает по неизвестным причинам и является наиболее распространенной формой.

Фенотипическая классификация

Фенотипическая классификация ожирения представляет собой попытку разделить гетерогенную популяцию людей с ожирением на подгруппы на основе таких характеристик, как распределение жира, метаболический профиль, наличие сопутствующих заболеваний и генетические маркеры. Выделяют т. н. андройдный (преимущественно центральное или висцеральное отложение жира) и гиноидный фенотип ожирения (жир откладывается в основном вокруг бедер и ягодиц). При этом именно центральное ожирение (андройдный фенотип) и дисфункция жировой ткани связаны с более высоким риском будущих метаболических заболеваний и смертности [20].

Классификация на основе метаболического профиля

«Метаболически здоровое ожирение» характеризуется наличием ожирения (обычно на основе ИМТ), но при этом отсутствием метаболических нарушений, таких как ИР, дислипидемия, АГ и гипергликемия. Однако важно отметить, что т. н. метаболически здоровое ожирение не является полностью безопасным состоянием и со временем у многих людей данной группы развиваются метаболические нарушения.

«Метаболически нездоровое ожирение» характеризуется наличием ожирения в сочетании с одним или несколькими вышеупомянутыми метаболическими нарушениями. Такой вариант ожирения связан с более высоким риском ССЗ, СД2 и других заболеваний.

Новая концепция определения клинического и доклинического ожирения

На основании экспертного заключения, опубликованного на страницах журнала Lancet, предложена новая концепция определения и классификации ожирения. Согласно этой концепции, клиническое ожирение определяется как хроническое системное заболевание, характеризующееся изменениями функций тканей и органов вследствие чрезмерного и/или аномального накопления жира в организме. То есть клиническое ожирение, по мнению авторов новой классификации, выступает не только в качестве фактора риска различных заболеваний и состояний, но непосредственно вызывает патологические изменения и проявления со стороны разных систем организма. Предложенное экспертами определение клинического ожирения призвано заполнить важный концептуальный пробел и обеспечить четкую нозологическую идентификацию ожирения, определяемую объективными доказательствами наличия патологического процесса, а не только физическим фенотипом.

Доклиническое же ожирение характеризуется избыточным и/или аномальным ожирением при сохраненной функции других тканей и органов. Но в таком случае повышается риск развития клинического ожирения, а также

ряда других неинфекционных заболеваний (НИЗ), включая СД2, ССЗ, некоторые виды рака и психические/психологические расстройства. Более того, согласно положениям данного консенсуса доклиническое ожирение может быть состоянием ремиссии клинического ожирения, если лечение клинического ожирения приводит к устойчивому разрешению (не менее 6 мес.) клинических проявлений дисфункции органов без необходимости постоянно-го фармакологического лечения.

При этом авторы подчеркивают, что термин «клиническое ожирение» не является альтернативой вышеупомянутому метаболически нездоровому ожирению, т. е. не является мерой оценки кардиометаболического риска, а является самостоятельным прогрессирующим заболеванием, напрямую вызванным избыточным весом. Клиническое ожирение может быть результатом изменений в органах, не участвующих в регуляции метаболизма. Соответственно, человек с признаками и симптомами со стороны, например, опорно-двигательного аппарата или дыхательной системы, вызванными избыточным весом, имеет клиническое ожирение даже при наличии нормальной метаболической функции.

Аналогично доклиническое ожирение предлагают не рассматривать в качестве синонима «метаболически здорового» ожирения, т. к. в этом случае пациенты могут уже иметь ассоциированные с кардиометаболическим риском

состояния, включая дислипидемию, предиабет, АГ и т. д. Эта форма ожирения по определению характеризуется отсутствием значимой дисфункции органов (а не только отсутствием метаболических нарушений). Поскольку состояние здоровья или болезни определяется не только наличием метаболических нарушений, классификация ожирения на доклиническое и клиническое не совпадает с таким принципом разделения форм.

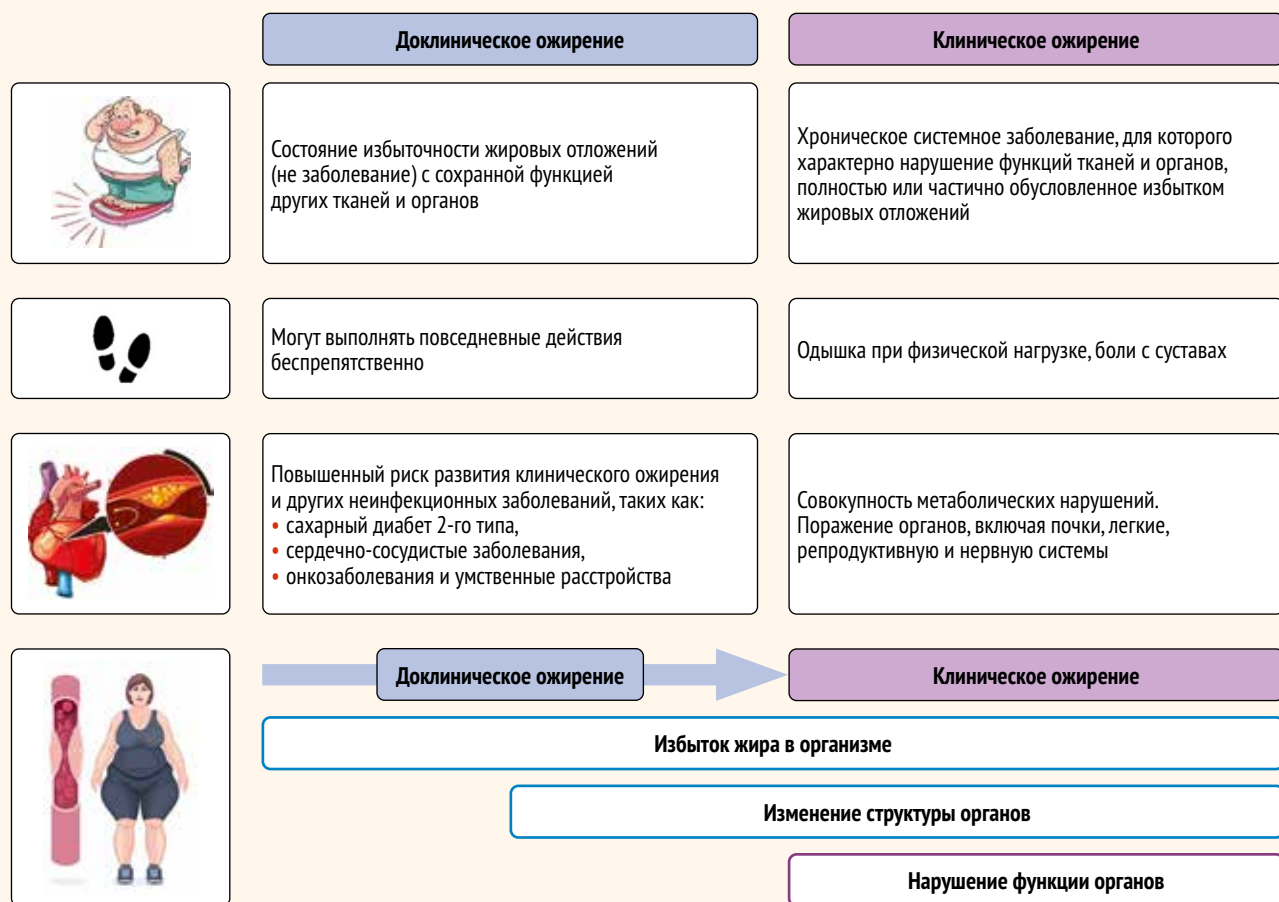
Хотя ожирение с биологической точки зрения рассматривают как континуум, на клиническом уровне здоровье и болезнь обычно (и обязательно) определяются как отдельные дихотомические состояния. Поэтому эксперты прагматично отделили клиническое ожирение от доклинического на основе наличия или отсутствия объективных клинических проявлений (т. е. признаков и симптомов), измененной функции органов или ухудшения способности человека выполнять повседневные действия (рис. 2).

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОЖИРЕНИЯ В РАМКАХ НОВОЙ КОНЦЕПЦИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Действительно, эксперты обращают внимание специалистов на то, что традиционно влияние ожирения на здоровье определяется взаимосвязью избыточной массы тела с широким спектром сопутствующих заболеваний и состояний. Такой подход, несомненно, способствует

● **Рисунок 2.** Современная характеристика клинического и доклинического ожирения

● **Figure 2.** Current characteristics of clinical and preclinical obesity



повышению осведомленности врачей, пациентов и широкой общественности о необходимости серьезного отношения к массе тела, однако может формировать неверное представление о месте ожирения в структуре хронических заболеваний и в общей клинической практике. Тогда складывается ложное впечатление, что негативное влияние ожирения на здоровье опосредовано исключительно самими ассоциированными заболеваниями, по сути, закрепляя необходимость развития других патологий. Такая экспертная позиция не отражает реальность и вызывает много обоснованных сложностей в стадировании ожирения и оценке его прогностической значимости, а главное, не помогает обосновать потребность в ранней терапии и даже обосновывает необходимость лечения ожирения лишь при наличии угрожающих сопутствующих заболеваний (коморбидности). Появление в настоящее время доступных и эффективных технологий по снижению массы тела выявило парадоксальную клиническую практику, при которой лица с избыточной массой тела, ожирением и лица, испытывающие выраженные симптомы или ограничение повседневной активности вследствие влияния массы тела на легочную, сердечно-сосудистую или опорно-двигательную системы, сталкиваются с проблемами в доступе к медикаментозной терапии из-за отсутствия формальных критериев, определяемых наличием сопутствующих заболеваний. Сегодня в большинстве стран мира назначение фармакологических препаратов для лечения ожирения, а также проведение бариатрической или метаболической хирургии требует наличия одной или нескольких коморбидностей в качестве показателя для лечения и его финансового покрытия.

Так, согласно российским КР, назначение препаратов для лечения ожирения не покрывается страховкой, рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² независимо от ассоциированных состояний или при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [1].

Серьезные успехи в изучении ведущих патологических состояний, как ассоциированных с ожирением, так и непосредственно вызванных им, меняют наше понимание потребностей, мотивируют экспертов дифференцировать терапевтические подходы, вести поиск более обоснованных и эффективных решений. Очевидно, что развитие органной дисфункции, кардиометаболических и биомеханических осложнений ожирения демонстрирует значительную межиндивидуальную вариабельность и может развиваться при различных степенях ожирения и значениях ИМТ. Тяжесть клинических проявлений ожирения варьирует при схожих значениях ИМТ, поскольку аналогично другим хроническим заболеваниям может определяться индивидуальной генетической и эпигенетической предрасположенностью, рядом внешнесредовых факторов. Социальная и культурная среда, в которой развивается ожирение, также играет существенную роль и может выступать в качестве модификатора данных патологических процессов.

Эксперты представили свое видение основных клинических проявлений ожирения, демонстрирующих влияние избыточного веса на состояние органов, тканей и систем организма, которое приводит к ухудшению

здоровья (табл. 2), которые вызвали большой отклик со стороны специалистов. Так, авторами предлагается рассматривать в качестве клинических критериев ожирения лишь отдельные проявления со стороны различных органов и систем, ассоциированные с ожирением.

Для диагностики клинического ожирения комиссией предложено соблюдение двух следующих основных критериев:

■ **Антропометрические критерии** – подтверждение избыточного жира в организме по крайней мере одним антропометрическим критерием (например, ОТ) или путем прямого измерения жира (DEXA), если доступно, в дополнение к ИМТ (рис. 3). При этом с практической точки зрения разумно предположить наличие ожирения у людей с очень высоким ИМТ (>40 кг/м²) без оценки дополнительных параметров.

■ **Клинические критерии** – включают один или два из следующих критериев:

- Признаки или симптомы прогрессирующего нарушения функции органов (рис. 4). Важно отметить, что все диагностические критерии клинического ожирения предполагают исключение очевидных других причин дисфункции органов или признаков и симптомов.
- Ограничения подвижности или других основных видов повседневной деятельности с учетом возраста пациента (например, купание, одевание, посещение туалета, прием пищи и т. д.).

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКОГО ОЖИРЕНИЯ

Согласно предложенному экспертами новому алгоритму диагностики клинического ожирения, всех пациентов с избыточным весом/ожирением согласно ИМТ необходимо обследовать на предмет клинического ожирения. Диагностическая оценка должна начинаться с тщательного сбора анамнеза, проведения физикального обследования и выполнения стандартного набора лабораторных исследований (включающего общий и биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы в плазме крови, липидограммы и оценкой функционального состояния почек и печени). Дополнительные диагностические процедуры следует назначать по мере необходимости, в случае если данные анамнеза, физикального обследования, стандартных лабораторных исследований либо их комбинация позволяют заподозрить наличие одной или нескольких органнх или тканевых дисфункций, обусловленных ожирением (рис. 5).

ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ И КЛИНИЧЕСКОМ ОЖИРЕНИИ

Новый взгляд на проблему ожирения неизбежно меняет подходы к терапевтическому вмешательству. Если ранее рассматривалась последовательная интенсификация терапии, направленная на снижение веса, то новая концепция предполагает изменение принципиальных целей лечения пациентов на доклинической и клинической стадиях ожирения.

- **Таблица 2.** Основные проявления клинического ожирения со стороны различных органов/систем организма
 ● **Table 2.** Primary organ/system manifestations of clinical obesity

Орган/система организма	Диагностический критерий
ЦНС	Идиопатическая внутричерепная гипертензия, которая обычно проявляется прогрессирующими и интенсивными головными болями, потерей зрения вследствие отека диска зрительного нерва либо сочетанием данных симптомов, является редким, но серьезным последствием ожирения [21]. Относится к редко встречающимся проявлениям
Верхние дыхательные пути	Апноэ/гипопноэ во время сна на фоне повышения сопротивления верхних дыхательных путей [22]
Респираторная система	Гиповентиляция, и/или одышка, и/или хрипы. На фоне снижения эластической функции могут усугубляться уже существующие респираторные заболевания, такие как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких [23]
Сердечно-сосудистая система	- Снижение систолической функции левого желудочка – сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (ХСНФВ) [24]. - Выраженная слабость, отеки нижних конечностей из-за нарушения диастолической функции – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) [25]. Вероятно, ожирение влияет на прогрессирование СН посредством воздействия на гемодинамические, метаболические, клеточные, воспалительные механизмы, однако относительный вклад каждого из этих механизмов остается не до конца установленным. - Хроническая/рецидивирующая фибрилляция предсердий [26]. - Легочная гипертензия. - Рецидивирующий тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии. - Повышение АД
Метаболические нарушения	Гипергликемия, дислипидемия (гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП) [27]
Печень	НАЖБП с развитием фиброза печени [28]
Почки и мочевыделительная система	- ХБП (снижение СКФ, микроальбуминурия) [29]. - Рецидивирующее/хроническое недержание мочи, которое может быть обусловлено повышенным внутрибрюшным давлением в сочетании с дисфункцией мышц тазового дна [30]
Женская репродуктивная система	Ановуляция, олигоменорея, СПКЯ [31]
Мужская репродуктивная система	Гипогонадизм, приводящий к нарушениям сперматогенеза и эректильной дисфункции [32]
Опорно-двигательный аппарат	Проявление остеоартрита на фоне механического давления, а также вклада метаболических проявлений при ожирении. Характерны хронические боли в коленях или бедрах, ограничение подвижности суставов [33]
Лимфатическая система	Лимфедема нижних конечностей, вызывающая хроническую боль и/или ограничение подвижности. Развивается вследствие механического сдавления лимфатических сосудов и нарушения лимфооттока. Может приводить к развитию тяжелых инфекций, образованию язв и психосоциальной дезадаптации [34]
Ограничения повседневной деятельности	Значительные ограничения подвижности и/или других основных видов повседневной активности (личная гигиена, купание, одевание, посещение туалета, прием пищи) с учетом возраста пациента [35]

- **Рисунок 3.** Оценка наличия избытка жировой ткани
 ● **Figure 3.** Assessment of the presence of excess adipose tissue



Доклиническое ожирение объединяет лиц с различной степенью риска для здоровья, однако характеризуется относительной сохранностью общего здоровья в текущий момент времени. В связи с этим подход к ведению доклинического ожирения должен нести

профилактическую направленность и быть ориентирован на предотвращение риска. Основной целью интервенции в таком случае становится снижение массы тела, обеспечивающее предотвращение развития осложнений. Люди с доклиническим ожирением должны проходить

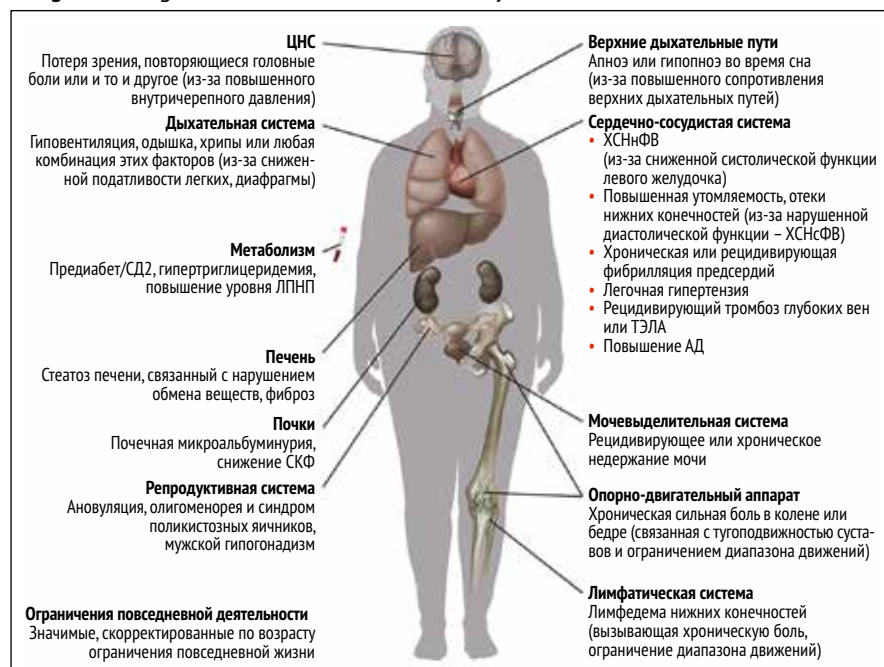
соответствующее своевременное обследование и мониторинг, чтобы обеспечить им раннюю диагностику возможных клинических проявлений и других заболеваний, связанных с ожирением.

Основной целью лечения клинического ожирения вместо снижения веса как такового предлагается рассматривать улучшение (или при возможности достижение ремиссии) самих клинических проявлений заболевания

и/или предотвращение прогрессирования осложнений или поражения органов-мишеней. Тогда выбор конкретных методов вмешательства при клиническом ожирении (например, модификация образа жизни, фармакотерапия, психологическая поддержка или хирургическое лечение) должен быть персонализированным решением, основанным на оценке индивидуального соотношения риска и пользы (рис. 6).

● **Рисунок 4.** Диагностические критерии клинического ожирения у взрослых

● **Figure 4.** Diagnostic criteria for clinical obesity in adults



● **Рисунок 5.** Алгоритм диагностики клинического ожирения, предложенный комиссией журнала The Lancet [3]

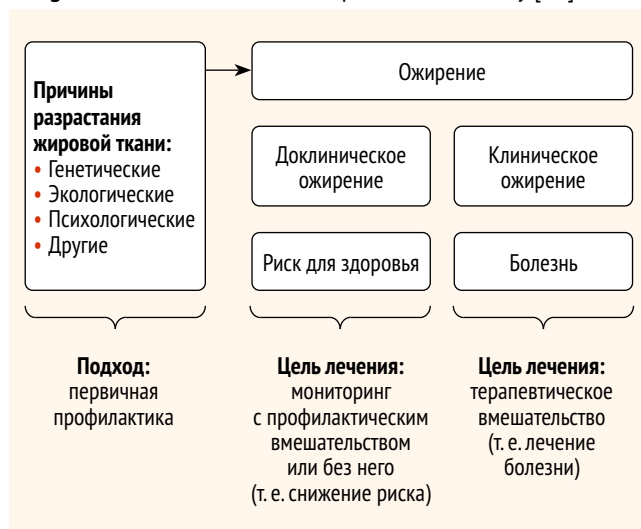
● **Figure 5.** Lancet Commission algorithm for diagnosis of clinical obesity [3]



Вышеизложенные размышления, касающиеся глобальных целей терапии ожирения, стали реальны благодаря приходу в клиническую практику новых высокоэффективных препаратов класса агонистов рецепторов ГПП-1, среди которых лидирующие позиции занимает семаглутид. Возможности данного препарата перевернули наши взгляды, показав уникальные, чрезвычайно значимые клинические эффекты. Доступность такого лечения в нашей стране значительно расширилась благодаря появлению российских биосимиляров, для которых ожирение зарегистрировано в качестве показания к использованию. Семавик® Некст – российский аналог оригинального препарата ар ГПП-1 Wegovy®, содержащий в качестве активной фармацевтической субстанции семаглутид. Высокая степень сопоставимости Семавик® Некст 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. Клиническое исследование I фазы, целью которого являлось изучение фармакокинетики и безопасности исследуемых препаратов, стало прямым продолжением данной программы и было проведено для доказательства биоэквивалентности с точки зрения клинической фармакологии.

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.

● **Рисунок 6.** Цели лечения при доклиническом ожирении [12]
 ● **Figure 6.** Aims of treatment of preclinical obesity [12]



Было показано, что значения 90%-ных 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, что позволяет признать препараты Семавик® Некст и Wegovy® биоэквивалентными и одинаково безопасными [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концепция ожирения как самостоятельной нозологической единицы является предметом одной из наиболее противоречивых и поляризуемых дискуссий в современной медицине, имеющей принципиальные последствия для лиц, страдающих данным состоянием, и для общества в целом. В соответствии с исходным определением, рассматривающим ожирение как «состояние, представляющее риск для здоровья», оно во многом рассматривалось в качестве предвестника других заболеваний. Однако специфические клинические проявления ожирения как болезни до сих пор не были охарактеризованы в достаточной степени. Указанное отсутствие четкой клинической характеристики препятствовало признанию ожирения в качестве самостоятельного патологического состояния и затрудняло разработку рациональных подходов к организации медицинской помощи и формированию соответствующих политик.

Тем не менее имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ожирение может оказывать прямое негативное воздействие на функционирование отдельных органов и систем либо на организм в целом, вызывая типичные клинические проявления заболевания.

В рамках обсуждаемой концепции клиническое ожирение предлагается определять как состояние, при котором риск для здоровья, ассоциированный с избыточным

весом, уже реализовался и может быть объективно подтвержден наличием специфических признаков и симптомов. Доклиническое ожирение же характеризуется сохранной функцией органов и тканей, но сопровождается повышенным риском прогрессирования в клиническое ожирение или развития других неинфекционных заболеваний.

Новый взгляд, представленный на страницах журнала The Lancet, выделяет несколько очень важных направлений для дискуссии. Во-первых, эксперты обращают внимание, что характеристика доклинического и клинического ожирения не подразумевает проведение точной границы между состоянием болезни и состоянием неболести, так же как и между различными биологическими стадиями одного и того же процесса болезни (т. е. предболезнью и болезнью). То есть, хотя термин «клиническое ожирение» рассматривается как состояние болезни, доклиническое ожирение не эквивалентно состоянию предболезни по аналогии, например, с предиабетом. Это различие обусловлено тем, что доклиническое ожирение является гетерогенным состоянием: оно может представлять собой более раннюю стадию клинического ожирения (и в этом случае может быть состоянием предболезни), а также самостоятельным физическим фенотипом, просто с меньшей тенденцией напрямую влиять на функцию органов. Кроме того, отмечается, что значение термина «доклиническое ожирение» не совпадает с терминами «избыточный вес» или «предожирение» (которое определяется при ИМТ 25,0–29,9 кг/м²). Доклиническое ожирение несет в себе переменный риск (в зависимости от возраста, этнической принадлежности, семейной предрасположенности, распределения жира в организме и т. д.) развития заболеваний, ассоциированных с ожирением, самого клинического ожирения или и того и другого. По этой причине люди с доклиническим ожирением нуждаются в наблюдении за состоянием своего здоровья с течением времени и могут потребовать соответствующего вмешательства для снижения индивидуального риска, в то время как люди с клиническим ожирением требуют более безотлагательных вмешательств, направленных в первую очередь на коррекцию уже развившихся клинических проявлений и осложнений ожирения.

Таким образом, глобальный рост распространенности ожирения среди населения в последние десятилетия неизбежно приводит к необходимости переосмысления подходов к управлению ожирением. Однако, на наш взгляд, независимо от используемых подходов к определению и классификации, основной целью систем здравоохранения должно стать расширение мероприятий по профилактике ожирения, избыточной массы тела и ассоциированных заболеваний, а также повышение доступности специализированной медицинской помощи по вопросам лечения заболевания и профилактики.



Поступила / Received 15.03.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 30.03.2025
 Принята в печать / Accepted 05.04.2025

Список литературы / References

- 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>.
- Борьба с ожирением как фокус развития здравоохранения. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):4–6. <https://doi.org/10.14341/omet12865>.
- Fighting obesity as a direction of national health care development. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):4–6. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12865>.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-risc) Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: A pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
- Деев ИА, Кобякова ОС, Стародубов ВИ, Александрова ГА, Голубев НА, Оськов ЮИ и др. *Заболеваемость всего населения России в 2023 году*. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2024. 154 с. Режим доступа: https://www.niig.su/images/documents/sgm/regions/O2_Общая_заболеваемость_всего_населения_России_в_2023_году.pdf.
- Титова ВВ, Ушанова ФО, Демидова ТЮ. Медикаментозная терапия ожирения: современные подходы и перспективы. *FOCUS Эндокринология*. 2024;5(4):40–48. <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-4-18>.
- Titova VV, Ushanova FO, Demidova TYu. Medical treatment of obesity: Modern approaches and prospects. *FOCUS Endocrinology*. 2024;5(4):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.62751/2713-0177-2024-5-4-18>.
- Мустафина СВ, Винтер ДА, Алферова ВИ. Влияние ожирения на формирование и развитие рака. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21(2):205–214. <https://doi.org/10.14341/omet13025>.
- Mustafina SV, Vinter DA, Alferova VI. Influence of obesity on the formation and development of cancer. *Obesity and Metabolism*. 2024;21(2):205–214. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet13025>.
- Mohajer N, Du CY, Checkinco C, Blumberg B. Obesogens: How They Are Identified and Molecular Mechanisms Underlying Their Action. *Front Endocrinol*. 2021;12:780888. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.780888>.
- Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120–133. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>.
- Farooqi SI. Genetic, molecular and physiological mechanisms involved in human obesity: Society for Endocrinology Medal Lecture 2012. *Clin Endocrinol*. 2015;82(1):23–28. <https://doi.org/10.1111/cen.12588>.
- Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
- Rimbach R, Yamada Y, Sagayama H, Ainslie PN, Anderson LF, Anderson LJ, et al. Total energy expenditure is repeatable in adults but not associated with short-term changes in body composition. *Nat Commun*. 2022;13(1):99. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27246-z>.
- Bray GA. Beyond BMI. *Nutrients*. 2023;15(10):2254. <https://doi.org/10.3390/nu15102254>.
- Després JP. BMI versus obesity subtypes in the era of precision medicine. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(6):382–384. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00088-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00088-8).
- Mechanick JL, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(3):372–378. <https://doi.org/10.4158/EP161688.PS>.
- Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts*. 2019;12(2):131–136. <https://doi.org/10.1159/000497124>.
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Sowers MR. he obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1617–1624. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1617>.
- Sinaga M, Worku M, Yemane T, Tegene E, Wakayo T, Girma T et al. Optimal cut-off for obesity and markers of metabolic syndrome for Ethiopian adults. *Nutr J*. 2018;17(1):109. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0416-0>.
- Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13(3):221–262. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4).
- Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2023;33(1):3–14. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06332-1>.
- Martin S, Tyrrell J, Thomas EL, Bown MJ, Wood AR, Beaumont RN, et al. Disease consequences of higher adiposity uncoupled from its adverse metabolic effects using Mendelian randomisation. *Elife*. 2022;11:e72452. <https://doi.org/10.7554/eLife.72452>.
- Wang MTM, Bhatti MT, Danesh-Meyer HV. Idiopathic intracranial hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. *J Clin Neurosci*. 2022;95:172–179. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.11.029>.
- Seetho IW, Wilding JP. Sleep-disordered breathing, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Chron Respir Dis*. 2014;11(4):257–275. <https://doi.org/10.1177/1479972314552806>.
- Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):755–767. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1506331>.
- Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res*. 2023;118(18):3434–3450. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac120>.
- Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, Butler J, Rasmussen S, Davies M et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med*. 2023;389(12):1069–1084. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306963>.
- Pontiroli AE, Centofanti L, Le Roux CW, Magnani S, Tagliabue E, Folli F. Effect of Prolonged and Substantial Weight Loss on Incident Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(4):940. <https://doi.org/10.3390/nu15040940>.
- Sattar N, Deanfield J, Delles C. Impact of intentional weight loss in cardio-metabolic disease: what we know about timing of benefits on differing outcomes? *Cardiovasc Res*. 2024;119(18):e167–e171. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac186>.
- Lazarus JV, Newsome PN, Francque SM, Kanwal F, Terrault NA, Rinella ME. Reply: A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2024;79(3):E93–E94. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000696>.
- Nawaz S, Chinnadurai R, Al-Chalabi S, Evans P, Kalra PA, Syed AA, Sinha S. Obesity and chronic kidney disease: A current review. *Obes Sci Pract*. 2022;9(2):61–74. <https://doi.org/10.1002/osp4.629>.
- Doumouchtsis SK, Loganathan J, Pergialiotis V. The role of obesity on urinary incontinence and anal incontinence in women: a review. *BJOG*. 2022;129(1):162–170. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16848>.
- Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4110. <https://doi.org/10.3390/ijms23084110>.
- Sultan S, Patel AG, El-Hassani S, Whitelaw B, Leca BM, Vincent RP et al. Male Obesity Associated Gonadal Dysfunction and the Role of Bariatric Surgery. *Front Endocrinol*. 2020;11:408. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00408>.
- Urban H, Little CB. The role of fat and inflammation in the pathogenesis and management of osteoarthritis. *Rheumatology*. 2018;57(Suppl. 4):iv10–iv21. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex399>.
- Ernst AM, Bauer H, Bauer HC, Steiner M, Malferttheiner A, Lipp AT. Lipidema Research-Quo Vadis? *J Pers Med*. 2022;13(1):98. <https://doi.org/10.3390/jpm13010098>.
- Tareque MI, Saito Y, Chan A, Visaria A, Ma S, Malhotra R. Years of life with and without limitation in physical function and in activities of daily living by body mass index among older adults. *Int J Obes*. 2019;43(11):2244–2253. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0370-8>.
- Носков СМ, Арефьева АН, Банко ВВ, Радаева КС, Gefen МЛ, Арчакова ОА и др. 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>.
- 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):216–222. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-346>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова

Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова, О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, И.Г. Никитин

Написание текста – Ф.О. Ушанова, Т.Ю. Демидова

Сбор и обработка материала – Ф.О. Ушанова, Т.Ю. Демидова

Обзор литературы – Ф.О. Ушанова, Т.Ю. Демидова, О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, И.Г. Никитин

Анализ материала – Т.Ю. Демидова

Редактирование – Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Демидова, О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, И.Г. Никитин Ф.О. Ушанова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova

Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova, Oksana A. Kislyak, Antonina V. Starodubova, Igor G. Nikitin

Text development – Fatima O. Ushanova, Tatiana Yu. Demidova,

Collection and processing of material – Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova

Literature review – Fatima O. Ushanova, Tatiana Yu. Demidova, Oksana A. Kislyak, Antonina V. Starodubova, Igor G. Nikitin

Material analysis – Tatiana Yu. Demidova

Editing – Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova

Approval of the final version of the article – Tatiana Yu. Demidova, Oksana A. Kislyak, Antonina V. Starodubova, Igor G. Nikitin, Fatima O. Ushanova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Кисляк Оксана Андреевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Стародубова Антонина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; igor.nikitin.64@mail.ru

Ушанова Фатима Омариевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; fati_2526@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Oksana A. Kislyak, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Intermediate Level Therapy Department, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Antonina V. Starodubova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Intermediate Level Therapy Department, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Igor G. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; igor.nikitin.64@mail.ru

Fatima O. Ushanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; fati_2526@mail.ru

Оценка эффективности опросника AMS для скрининга дефицита тестостерона у мужчин с анкилозирующим спондилитом

Т.С. Паневин^{1,2✉}, tarasel@list.ru, Ш.Ф. Эрдес¹, Е.Г. Зоткин¹, С.И. Глухова¹, Е.П. Салянова¹, Е.Ю. Самаркина¹

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

Резюме

Введение. В связи с тем, что значительная часть пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) – мужчины, актуальной проблемой является изучение репродуктивного здоровья, в частности клинической диагностики синдрома гипогонадизма.

Цель. Оценить чувствительность и специфичность опросника возрастных симптомов мужчины (Aging Males Symptoms – AMS) для диагностики гипогонадизма среди пациентов с АС.

Материалы и методы. В одномоментное сплошное исследование включено 82 мужчины с АС, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Пациентам выполнено определение уровня общего тестостерона с последующим разделением на подгруппы с нормальным ($\geq 12,0$ нмоль/л) и сниженным его уровнем. Для скрининга клинических признаков дефицита тестостерона все исследуемые мужчины заполняли опросник AMS. Был выполнен корреляционный анализ между баллами AMS с уровнем тестостерона и клинико-лабораторными показателями АС. Проведен ROC-анализ чувствительности и специфичности опросника AMS в сравнении с лабораторной диагностикой гипогонадизма у пациентов данной выборки.

Результаты. Симптомы андрогенодефицита по результатам проведенного анкетирования заподозрены у 87,8%. Гипогонадизм (снижение уровня тестостерона менее 12,0 нмоль/л) выявлен у 13,4% пациентов. Выявлено полное отсутствие значимых корреляционных связей между уровнем тестостерона и общим баллом, а также отдельными компонентами опросника AMS. Выявлены значимые положительные связи (преимущественно по общему баллу и соматическим вопросам) с индексами активности BASDAI и ASDAS, положительные корреляционные связи между отдельными компонентами опросника AMS и уровнями С-реактивного белка и СОЭ. Сексуальная составляющая опросника AMS имела значимую положительную корреляционную связь со стадией АС, функциональным классом, а также всеми позвоночными индексами. При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой составила 0,558 (95% ДИ 0,386–0,729; $p = 0,54$).

Выводы. Опросник AMS показал низкую чувствительность и специфичность для диагностики симптомов андрогенодефицита у мужчин с АС, что может быть обусловлено значимым вкладом в его результаты активности и функциональных нарушений АС.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, тестостерон, гипогонадизм, андрогенодефицит, AMS, опросник, иммуновоспаление, репродуктивное здоровье

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии» №125020501435-8.

Для цитирования: Паневин ТС, Эрдес ШФ, Зоткин ЕГ, Глухова СИ, Салянова ЕП, Самаркина ЕЮ. Оценка эффективности опросника AMS для скрининга дефицита тестостерона у мужчин с анкилозирующим спондилитом. *Медицинский совет.* 2025;19(6):100–106. <https://doi.org/10.21518/ms2025-067>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the effectiveness of the AMS questionnaire for screening hypogonadism in men with ankylosing spondylitis

Taras S. Panevin^{1,2✉}, tarasel@list.ru, Shandor F. Erdes¹, Evgeniy G. Zotkin¹, Svetlana I. Glukhova¹, Ekaterina P. Salyanova¹, Elena Yu. Samarkina¹

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia

Abstract

Introduction. Due to the fact that a significant proportion of patients with ankylosing spondylitis (AS) are men, the study of reproductive health, in particular the clinical diagnosis of hypogonadism syndrome, is a pressing issue.

Aim. To evaluate the sensitivity and specificity of the Aging Male Symptoms (AMS) questionnaire for diagnosing hypogonadism in patients with AS.

Materials and methods. A cross-sectional continuous study included 82 men with AS who were undergoing inpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. The patients underwent determination of their total testosterone levels and subsequent division into subgroups with normal (≥ 12.0 nmol/l) and reduced levels. All men completed the AMS questionnaire to screen for clinical signs of testosterone deficiency. A correlation analysis was performed between the AMS scores with testosterone levels and clinical and laboratory parameters of AS. ROC analysis of the sensitivity and specificity of the AMS questionnaire was performed in comparison with laboratory diagnostics of hypogonadism in patients of this sample.

Results. Based on the results of the questionnaire, androgen deficiency symptoms were suspected in 87.8%. Hypogonadism (testosterone level decreased to less than 12.0 nmol/l) was detected in 13.4% of patients. There was a complete absence of significant correlations between the testosterone level and the total score, as well as individual components of the AMS questionnaire. There were significant positive correlations (mainly for the total score and somatic questions) with the BASDAI and ASDAS activity indices, positive correlations between individual components of the AMS questionnaire and the levels of C-reactive protein and ESR. The sexual component of the AMS questionnaire had a significant positive correlation with the duration and stage of AS, functional class, and all vertebral indices. When conducting the ROC analysis, the area under the ROC curve was 0.558 (95% CI 0.386–0.729; $p = 0.54$).

Conclusion. The AMS questionnaire showed low sensitivity and specificity for diagnosing androgen deficiency symptoms in men with AS, which may be due to the significant contribution of AS activity and functional disorders to its results.

Keywords: ankylosing spondylitis, testosterone, hypogonadism, androgen deficiency, AMS, questionnaire, immunoinflammation, reproductive health

Acknowledgments. The work was performed as part of state assignment on axial spondyloarthritis evolution assessed by comprehensive longitudinal analysis of molecular biological, molecular genetic, clinical and visualization factors for disease progression, quality of life, comorbidity and targeted innovative therapy No. 125020501435-8.

For citation: Panevin TS, Erdes ShF, Zotkin EG, Glukhova SI, Salyanova EP, Samarkina EYu. Evaluation of the effectiveness of the AMS questionnaire for screening hypogonadism in men with ankylosing spondylitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-067>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартриты – это группа иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), схожих по механизмам развития и клиническим проявлениям, характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и/или периферических суставов. К группе спондилоартритов относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориазический артрит (ПсА), реактивные артриты, а также спондилоартриты, развивающиеся при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона [1].

В связи с тем, что значительная часть пациентов – мужчины, актуальной проблемой является изучение репродуктивного здоровья [2], однако большинство исследований по данным вопросам при АС посвящены оценке сперматогенеза и фертильности [3]. Результаты предшествующих исследований говорят о высокой частоте дефицита тестостерона как при ИВРЗ, так и при АС в частности [4].

Гипогонадизм у мужчин – это синдром, обусловленный низким уровнем тестостерона, который сопровождается негативным влиянием как на качество жизни, так и на развитие различных кардиометаболических нарушений, таких как ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5% (у лиц без наличия хронических заболеваний) до 30% (при наличии некоторых заболеваний, в первую очередь ожирения и СД) [5]. Скрининг гипогонадизма основан на выявлении признаков нарушения репродуктивной функции (снижение либидо, эректильная дисфункция) и конституциональных симптомов (утомляемость, слабость, боли в суставах), а также

жалоб психологического характера (депрессия, ощущение «пройденности жизненного пика»). Диагностика гипогонадизма основана на определении уровня общего тестостерона в крови. Пороговым значением является уровень $< 12,0$ нмоль/л. Для скрининга симптомов андрогенодефицита в рутинной клинической практике наиболее часто используемым является опросник возрастных симптомов мужчины (Aging Males Symptoms – AMS) [6].

Цель настоящего исследования – оценить чувствительность и специфичность опросника возрастных симптомов мужчины AMS для диагностики гипогонадизма среди пациентов с АС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное исследование 82 мужчин с достоверным диагнозом «АС» (соответствующим Нью-Йоркским модифицированным критериям от 1984 г.), находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с мая 2024 г. по сентябрь 2024 г. по поводу обострения либо в рамках «насыщающей терапии» генно-инженерными биологическими препаратами. В исследование не включались пациенты, которые когда-либо применяли андроген-депривационную терапию по поводу злокачественных новообразований либо препараты тестостерона или его синтетические производные, а также стимуляторы синтеза эндогенного тестостерона.

Средний возраст пациентов составил $42,7 \pm 10,4$ года, а средняя длительность заболевания – около 15 лет. Большинство пациентов имели развернутую (51,3%) и позднюю (38,7%) стадии заболевания, имели высокую или очень высокую активность АС (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов, включенных в исследование

● **Table 1.** Characteristics of patients enrolled in the study

Показатель	Mean $\pm$ SD, Медиана [Q25; Q75], %
Возраст (лет)	41,0 [36,0; 48,8]
Стаж АС (лет)	14,0 [9,0; 19,0]
Стадия АС • ранняя • развернутая • поздняя	10,0% 51,3% 38,7%
Стадия сакроилеита • I • II • III • IV	8,7% 36,9% 34,8% 19,6%
BASDAI Активность BASDAI: • низкая • высокая	5,13 $\pm$ 1,57 17,1% 82,9%
ASDAS-CPB Активность ASDAS-CPB: • неактивное заболевание • низкая • высокая • очень высокая	2,8 [2,11; 3,59] 0,0% 17,8% 54,8% 27,4%
Ротация в шейном отделе позвоночника (см)	60,0 [50,0; 70,0]
Расстояние «подбородок – грудина» (см)	1,0 [0,0; 2,0]
Экскурсия грудной клетки (см)	3,3 [2,0; 4,0]
Боковые наклоны (см)	9,0 [7,0; 13,0]
Проба Шобера (см)	3,0 [2,0; 4,0]
Расстояние между лодыжками (см)	90,0 [70,0; 98,5]
ЧБС	4,0 [2,0; 8,0]
ЧПС	0,0 [0,0; 0,5]
Функциональный класс • I • II • III • IV	2,4% 84,2% 13,4% 0,0%
ИМТ (кг/м ²) • избыток массы тела • ожирение 1-й степени • ожирение 2-й степени • ожирение 3-й степени	28,1 $\pm$ 5,2 30,5% 25,6% 9,7% 1,2%
Гемоглобин (г/л)	146,8 $\pm$ 15,0
Мочевая кислота (мкмоль/л)	328,2 $\pm$ 78,9
Общий холестерин (ммоль/л)	5,0 $\pm$ 0,9
Триглицериды (ммоль/л)	1,3 [1,1; 1,8]
СОЭ (мм/ч)	8,0 [3,0; 23,0]
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 [5,1; 5,7]
Креатинин (мкмоль/л)	81,0 [74,3; 92,0]
СКФ (по СКД-EPI, мл/мин/1,73)	111,5 [99,3; 118,0]
СРБ (мг/л)	3,6 [1,1; 10,3]

Примечание. АС – анкилозирующий спондилит; СРБ – С-реактивный белок; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ИМТ – индекс массы тела; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Все исследуемые мужчины самостоятельно заполняли опросник AMS, который содержит 17 вопросов, оценивающих соматические (7 вопросов), психологические (5 вопросов) и сексуальные (5 вопросов) симптомы. В зависимости от выраженности симптома ответ на каждый вопрос оценивается от 1 (нет) до 5 (крайне тяжелая) баллов. Подозрительным в отношении андрогенодефицита считается результат > 26 баллов. При наличии 27–36 баллов выраженность симптомов оценивается как легкая, при 37–49 – как умеренная, > 50 – как тяжелая. Чувствительность опросника AMS в общей популяции составляет 83–96%, а специфичность – 24–39% [7]. Для оценки чувствительности и специфичности опросника AMS использована ROC-модель.

Уровень тестостерона определялся на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys and cobas e analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH). Лабораторная диагностика гипогонадизма проводилась с помощью определения уровня общего тестостерона в крови согласно вышеуказанному пороговому значению из международных рекомендаций и проекта клинических рекомендаций.

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). Для изучения взаимосвязи показателей и других количественных данных проводился корреляционный анализ по Спирмену или Пирсону в зависимости от нормальности распределения показателя. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Андрогенодефицит по результатам проведенного анкетирования заподозрен у 87,8%, при этом легкая степень симптомов выявлена у 24,4% от общего числа анкетированных, умеренная степень – у 42,7%, тяжелые симптомы – у 20,7%. Средний общий балл по опроснику AMS составил $41,2 \pm 12,6$ (табл. 2). По результатам гормонального анализа крови гипогонадизм (снижение уровня тестостерона $< 12,0$ нмоль/л) выявлен у 13,4% пациентов. При проведении ROC-анализа (рисунок) площадь под ROC-кривой составила 0,558 (95% ДИ 0,386–0,729; $p = 0,54$), модель не была статистически значимой. Чувствительность и специфичность опросника AMS при достижении 27 баллов составляли 15,5% и 0,0%, при достижении 37 баллов – 43,7% и 63,6%, при пороге в 50 баллов – 80,3% и 27,3%. Среди пациентов с лабораторно подтвержденным гипогонадизмом ($n = 11$) все набрали хотя бы 27 баллов по опроснику AMS. 63,6% пациентов достигли показателя 37 баллов и более, а более 50 баллов – 27,3%. Диагностическая точность составила 25,6%, предсказательная

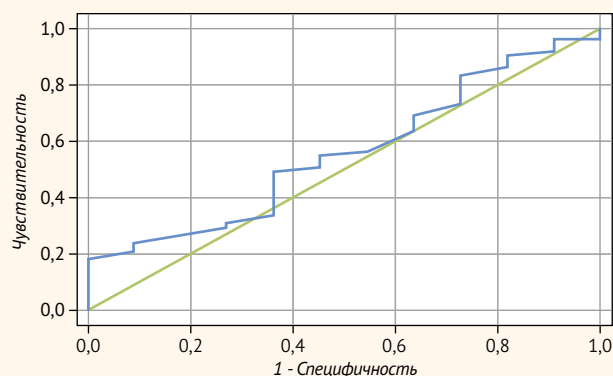
● **Таблица 2.** Характеристика частоты и симптомов андрогендефицита

● **Table 2.** Assessment of frequency and symptoms of androgen deficiency

Показатель	Mean $\pm$ SD, Медиана [Q25; Q75], %
Общий тестостерон (нмоль/л)	18,1 [14,5; 22,3]
Гипогонадизм (общий тестостерон < 12,0)	13,4%
AMS (общий балл)	41,2 $\pm$ 12,6
Соматические симптомы AMS (балл)	20,4 $\pm$ 5,8
Психологические симптомы AMS (балл)	11,0 [8,0; 15,0]
Сексуальные симптомы AMS (балл)	8,5 [6,0; 11,7]
Андрогендефицит по AMS	87,8%
Легкая тяжесть андрогендефицита	24,4%
Умеренная тяжесть андрогендефицита	42,7%
Тяжелый андрогендефицит	20,7%

● **Рисунок.** ROC-модель эффективности опросника AMS в диагностике гипогонадизма

● **Figure.** ROC curve for the assessment of the performance of AMS questionnaire for the diagnosis of hypogonadism



ценность положительного результата – 15,3%, предсказательная ценность отрицательного результата – 100,0%.

При проведении корреляционного анализа (табл. 3) не было выявлено значимых связей между уровнем тестостерона и общим баллом, а также отдельными компонентами опросника AMS, хотя для общего балла ($p = 0,08$) и сексуальной составляющей ($p = 0,052$) был характерен тренд к значимой слабой отрицательной корреляции. Были выявлены значимые положительные связи между общим баллом, соматическим, а также психологическим компонентами опросника с индексами активности BASDAI и ASDAS. Также отмечены корреляционные связи между уровнями С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ и отдельными компонентами опросника AMS. Сексуальный компонент опросника AMS коррелировал со всеми позвоночными индексами, отражающими функциональные нарушения, а также длительностью и стадией АС.

Степень ожирения имела значимую положительную корреляцию с общим баллом по AMS, а также соматическим и сексуальным компонентами AMS. Не было

● **Таблица 3.** Корреляция основных количественных показателей с уровнем тестостерона

● **Table 3.** Correlation between primary quantitative test results and testosterone levels

Показатель	AMS	Соматические	Психологические	Сексуальные
Общий тестостерон	-0,19 $p = 0,08$	-0,15 $p = 0,2$	-0,18 $p = 0,1$	-0,22 $p = 0,052$
Возраст	0,16 $p = 0,2$	-0,01 $p = 0,9$	0,096 $p = 0,4$	0,39 $p < 0,001^{**}$
Стаж АС	0,24 $p = 0,026^{**}$	0,16 $p = 0,138$	0,21 $p = 0,054$	0,28 $p = 0,012^{**}$
Стадия АС	0,19 $p = 0,084$	0,05 $p = 0,6$	0,14 $p = 0,2$	0,34 $p = 0,002^{**}$
Стадия сакроилеита	0,14 $p = 0,3$	-0,01 $p = 0,9$	0,17 $p = 0,2$	0,27 $p = 0,066$
BASDAI	0,49 $p < 0,001^{*}$	0,57 $p < 0,001^{*}$	0,36 $p < 0,001^{**}$	0,265 $p = 0,018^{**}$
ASDAS	0,44 $p < 0,001^{*}$	0,51 $p < 0,001^{*}$	0,26 $p = 0,039^{**}$	0,23 $p = 0,068$
ЧБС	0,12 $p = 0,4$	0,17 $p = 0,2$	-0,02 $p = 0,9$	0,13 $p = 0,3$
ЧПС	0,02 $p = 0,9$	0,05 $p = 0,7$	-0,12 $p = 0,4$	0,08 $p = 0,5$
ФН	0,13 $p = 0,2$	0,07 $p = 0,5$	0,01 $p = 0,9$	0,3 $p = 0,006^{**}$
Ротация в ШОП	-0,14 $p = 0,2$	-0,07 $p = 0,5$	-0,07 $p = 0,5$	-0,3 $p = 0,006^{**}$
Расстояние «подбородок – грудина»	0,25 $p = 0,034^{**}$	0,12 $p = 0,3$	0,15 $p = 0,2$	0,4 $p < 0,001^{**}$
Экскурсия грудной клетки	-0,1 $p = 0,4$	-0,05 $p = 0,7$	-0,09 $p = 0,4$	-0,34 $p = 0,002^{**}$
Боковые наклоны	-0,18 $p = 0,1$	-0,14 $p = 0,2$	-0,11 $p = 0,4$	-0,3 $p = 0,006^{**}$
Проба Шобера	-0,27 $p = 0,015^{**}$	-0,18 $p = 0,1$	-0,14 $p = 0,2$	-0,45 $p < 0,001^{**}$
Расстояние между лодыжками	-0,09 $p = 0,4$	-0,08 $p = 0,5$	0,023 $p = 0,8$	-0,16 $p = 0,2$
Степень ожирения	0,24 $p = 0,031^{*}$	0,22 $p = 0,048^{*}$	0,09 $p = 0,4$	0,26 $p = 0,019^{**}$
Индекс массы тела	0,22 $p = 0,049^{*}$	0,2 $p = 0,074$	0,1 $p = 0,4$	0,25 $p = 0,021^{**}$
Гемоглобин	-0,06 $p = 0,6$	-0,1 $p = 0,4$	-0,01 $p = 0,9$	-0,04 $p = 0,7$
СОЭ	0,18 $p = 0,1$	0,25 $p = 0,023^{**}$	0,1 $p = 0,4$	0,14 $p = 0,2$
СРБ	0,3 $p = 0,005^{**}$	0,37 $p < 0,001^{**}$	0,16 $p = 0,1$	0,24 $p = 0,033^{**}$
Глюкоза	-0,15 $p = 0,2$	-0,11 $p = 0,3$	-0,18 $p = 0,1$	-0,07 $p = 0,5$
Мочевая кислота	-0,15 $p = 0,2$	-0,15 $p = 0,2$	-0,28 $p = 0,014$	-0,04 $p = 0,7$
СКФ (CKD-EPI)	0,04 $p = 0,7$	0,08 $p = 0,5$	0,09 $p = 0,4$	-0,16 $p = 0,2$
Общий холестерин	-0,04 $p = 0,7$	-0,05 $p = 0,6$	-0,01 $p = 0,9$	0,08 $p = 0,5$

Примечание. * – значимая связь по Пирсону; ** – значимая связь по Спирмену; АС – анкилозирующий спондилит; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ФН – функциональная недостаточность; ШОП – шейный отдел позвоночника; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

отмечено корреляций с показателями, отражающими нарушение функции почек, а также углеводного и липидного обмена, которые могут быть взаимосвязаны со сниженным уровнем тестостерона.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании диагностическая значимость опросника AMS оказалась низкой. Чувствительность опросника была высокой только при достижении балла, соответствующего выраженным симптомам гипогонадизма. Получены данные о низкой сопоставимости опросника AMS в подгруппе пациентов с АС с результатами анализа крови на общий тестостерон. С другой стороны, все пациенты, имевшие лабораторно подтвержденный гипогонадизм, достигали порогового значения опросника в 27 баллов, позволяющего заподозрить данное состояние.

Проведенный корреляционный анализ не выявил связей между суммарным баллом AMS и уровнем тестостерона. Таким образом, вероятно, для понимания необходимости лабораторного определения уровня тестостерона следует ориентироваться только на симптомы нарушения репродуктивной функции, однако выраженность баллов по сексуальной составляющей также не коррелировала с уровнем тестостерона, но была связана с ограничением подвижности позвоночника, т. е. функциональными нарушениями.

В ранее проведенных исследованиях была отмечена взаимосвязь между уровнем мужских половых гормонов и ИВРЗ. Показано, что некомпенсированный гипогонадизм у мужчин, а также прием андроген-депривационной терапии сопровождались увеличением риска развития некоторых ИВРЗ [8]. Провоспалительные цитокины (в первую очередь фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)) могут оказывать влияние на синтез тестостерона и его превращение в эстрогены за счет модуляции активности соответствующих ферментов стероидогенеза. При снижении уровня тестостерона отмечается активация путей, реализующих механизмы аутовоспаления (NF- κ B), а применение терапии тестостероном оказывает ингибирующий эффект на продукцию интерлейкинов-1 β , -6 и ФНО- α [9]. Данные литературы свидетельствуют о достаточно высокой частоте гипогонадизма у больных ИВРЗ, в том числе АС (до 25%) [4], которым страдают преимущественно мужчины. Наше исследование подтверждает эту точку зрения, поскольку выявлена ассоциация между лабораторными (СОЭ и СРБ) и клиническими (BASDAI, ASDAS) показателями активности АС.

Многие симптомы, оцениваемые AMS, могут быть связаны не только с недостаточностью тестостерона, но и с соматическими расстройствами или расстройствами тревожно-депрессивного спектра, что может затруднять его использование при ИВРЗ. Возраст, длительность и стадия АС значимо положительно коррелировали с выраженностью нарушений сексуальной жизни. Кроме того, отмечена взаимосвязь дефицита тестостерона и развития абдоминального ожирения, наличие которого может затруднять достижение ремиссии АС [10].

Опросник возрастных симптомов у мужчин AMS был разработан в 1999 г. в первую очередь для оценки тяжести возможных симптомов андрогенодефицита в динамике, а также для оценки динамики жалоб на фоне применения тестостерон-заместительной терапии [7]. AMS был разработан в значительной мере из-за отсутствия стандартизированной шкалы не только для измерения наличия возрастных симптомов, но и для оценки тяжести этих симптомов и их влияния на качество жизни [11]. Чувствительность опросника AMS сопоставима с другим опросником для выявления дефицита тестостерона – ADAM [7, 12]. Как и другие опросники (ADAM, МИЭФ-5), AMS переведен на различные языки и используется для скрининга симптомов гипогонадизма [13].

Было показано, что общий балл по AMS коррелирует с тяжестью симптомов, отражающих андрогенодефицит [14]. В некоторых исследованиях не удалось выявить корреляцию балла опросника с уровнем тестостерона [15], в то время как в других исследованиях показана значимая отрицательная корреляция AMS со свободным, биодоступным и общим тестостероном [12, 16]. Было показано отсутствие корреляции соматического и психологического компонента опросника с уровнем общего и свободного тестостерона, однако для вопросов, касающихся сексуальной сферы, отмечена значимая корреляция со снижением уровня андрогенов [15, 17].

Лишь в одном исследовании среди 35 пациентов с АС (со средним возрастом $52,8 \pm 7,1$ года) проводилась оценка сексуальной функции по опроснику МИЭФ (международный индекс эректильной дисфункции) [18]. Пациенты с АС имели более низкий балл по данному опроснику в сравнении со здоровой контрольной группой ($16,0 [13,0; 22,0]$ vs $22,0 [13,0; 25,0]$; $p = 0,02$), что соответствует более выраженным нарушениям эрекции, однако уровень общего тестостерона был значимо выше среди пациентов с АС ($p = 0,01$). Балл по опроснику МИЭФ не коррелировал с уровнем общего тестостерона, однако имел отрицательную корреляцию с индексом BASDAI ($r = -0,52$; $p = 0,001$) и ASDAS-CPB ($r = -0,37$; $p = 0,02$).

В других исследованиях, оценивавших сексуальную жизнь как у мужчин, так и у женщин, показана значимая роль воспалительной активности аксиального спондилоартрита [19]. Наличие депрессии и тревожности, нередко диагностируемое при ИВРЗ, также может искажать результаты опросника AMS.

ВЫВОДЫ

В настоящем исследовании применение опросника AMS у мужчин с АС показало низкую диагностическую значимость, что было обусловлено значительным вкладом в получаемый результат активности заболевания и функциональных нарушений. Учитывая ранее выявленную высокую частоту гипогонадизма у мужчин с АС, в случае наличия соответствующих жалоб необходимо лабораторное подтверждение путем определения уровня тестостерона.



Поступила / Received 28.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 21.02.2025
Принята в печать / Accepted 25.02.2025

Список литературы / References

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84–88. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000208>.
2. Румянцев ДГ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Смирнов АВ, Эрдес Ш. Сравнительный анализ основных клинических проявлений у мужчин и женщин с ранним аксиальным спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2019;55(4):440–444. Режим доступа: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2757>.
3. Romyantseva DG, Dubinina TV, Demina AB, Smirnov AV, Erdes Sh. Comparative analysis of main clinical manifestations in males and females with early axial spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):440–444. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediar-press.net/rsp/article/view/2757>.
4. Perez-Garcia LF, Te Winkel B, Carrizales JP, Bramer W, Vorstenbosch S, van Puijenbroek E et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):557–573. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.02.002>.
5. Паневин ТС, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ, Авдеева АС, Глухова СИ. Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2024;96(5):486–493. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202704>.
6. Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Avdeeva AS, Glukhova SI. Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(5):486–493. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.05.202704>.
7. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Роживанов РВ, Камалов АА, Мкртумян АМ и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496–507. <https://doi.org/10.14341/omet12817>.
8. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtyumyan AM et al. Draft of Russian clinical practice guidelines "Male hypogonadism". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496–507. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12817>.
9. Zheng JB, Liang QF, Li JH, Zhan SC, Yu XH, Zhao J et al. Longitudinal Trends of AMS and IIEF-5 Scores in Randomly-Selected Community Men 40 to 80 Years Old: Preliminary Results. *J Sex Med*. 2019;16(10):1567–1573. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.07.017>.
10. Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T, Novak A, Myon E, Badia X et al. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:15. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-15>.
11. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, Urban RJ, Sharma G, Sheffield-Moore M et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2983–2987. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3330-x>.
12. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313–3318. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031069>.
13. Zarotsky V, Huang MY, Carman W, Morgentaler A, Singhal PK, Coffin D, Jones TH. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014;2(6):819–834. <https://doi.org/10.1111/andr.274>.
14. Moore C, Huebler D, Zimmermann T, Heinemann LA, Saad F, Thai DM. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol*. 2004;46(1):80–87. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.01.009>.
15. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas*. 2006;53(4):424–429. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.07.004>.
16. Conway K, Heinemann LA, Giroulet C, Johannes EJ, Myon E, Taieb C, Raynaud JP. Harmonized French version of the Aging Males' Symptoms Scale. *Aging Male*. 2003;6(2):106–109. <https://doi.org/10.1080/tam.6.2.106.109>.
17. Rosen RC, Araujo AB, Connor MK, Elstad EA, McGraw SA, Guay AT et al. Assessing symptoms of hypogonadism by self-administered questionnaire: qualitative findings in patients and controls. *Aging Male*. 2009;12(2-3):77–85. <https://doi.org/10.1080/13685530903184043>.
18. Kang J 2nd, Ham BK, Oh MM, Kim JJ, Moon du G. Correlation between serum total testosterone and the AMS and IIEF questionnaires in patients with erectile dysfunction with testosterone deficiency syndrome. *Korean J Urol*. 2011;52(6):416–420. <https://doi.org/10.4111/kju.2011.52.6.416>.
19. Clapauch R, Braga DJ, Marinheiro LP, Buksman S, Schrank Y. Risk of late-onset hypogonadism (andropause) in Brazilian men over 50 years of age with osteoporosis: usefulness of screening questionnaires. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(9):1439–1447. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000900006>.
20. Basar MM, Aydin G, Mert HC, Keles I, Caglayan O, Orkun S, Batislam E. Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function. *Urology*. 2005;66(3):597–601. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.060>.
21. Nishihara R, Heil Junior LJ, Fagundes FG, Sobreiro B, Campos APB, Simioni J, Skare TL. Erectile Dysfunction, Testosterone Levels and Disease Activity in Ankylosing Spondylitis Patients. *Urology*. 2021;153:210–214. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2021.01.008>.
22. Berg KH, Rohde GE, Prøven A, Benestad EEP, Østensen M, Haugeberg G. Sexual Quality of Life in Patients with Axial Spondyloarthritis in the Biologic Treatment Era. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1075–1083. <https://doi.org/10.3899/jrheum.180413>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.С. Паневин

Концепция и дизайн исследования – Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, Ш.Ф. Эрдес

Написание текста – Т.С. Паневин

Сбор и обработка материала – Т.С. Паневин, Е.Ю. Самаркина

Обзор литературы – Т.С. Паневин, Е.П. Саянова

Анализ материала – Т.С. Паневин, С.И. Глухова, Е.П. Саянова, Е.Ю. Самаркина

Статистическая обработка – Т.С. Паневин, Глухова С.И.

Редактирование – Е.Г. Зоткин, Ш.Ф. Эрдес

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, Ш.Ф. Эрдес

Contribution of authors:

Concept of the article – Taras S. Panevin

Study concept and design – Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin, Shandor F. Erdes

Text development – Taras S. Panevin

Collection and processing of material – Taras S. Panevin, Elena Yu. Samarkina

Literature review – Taras S. Panevin, Ekaterina P. Salyanova

Material analysis – Taras S. Panevin, Svetlana I. Glukhova, Ekaterina P. Salyanova, Elena Yu. Samarkina

Statistical processing – Taras S. Panevin, Svetlana I. Glukhova

Editing – Evgeniy G. Zotkin, Shandor F. Erdes

Approval of the final version of the article – Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin, Shandor F. Erdes

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; tarasel@list.ru

Эрдес Шандор Федорович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>; 123456_57@mail.ru

Зоткин Евгений Германович, д.м.н., первый заместитель директора, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; ezotkin@mail.ru

Глухова Светлана Ивановна, к.ф.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; sveglukhova@yandex.ru

Салаянова Екатерина Петровна, к.м.н., заведующая лабораторией иммунодиагностики, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0001-6476-4294>; tdk180@rambler.ru

Самаркина Елена Юрьевна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>; samarkinale@list.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy with a Course in Endocrinology, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; tarasel@list.ru

Shandor F. Erdes, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>; 123456_57@mail.ru

Evgeniy G. Zotkin, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; ezotkin@mail.ru

Svetlana I. Glukhova, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; sveglukhova@yandex.ru

Ekaterina P. Salyanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Immunodiagnosics, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6476-4294>; tdk180@rambler.ru

Elena Yu. Samarkina, Junior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>; samarkinale@list.ru

Поиск предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии

А.П. Першина-Милютин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>, oa11111998@gmail.com

А.К. Еремкина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>, eremkina.anna@endocrincentr.ru

И.Д. Ожимальов², <https://orcid.org/0000-0002-3118-1401>, i.ozhimalov@gmail.com

А.М. Горбачева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>, gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Н.Г. Мокрышева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>, mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

Резюме

Введение. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) и низкоэнергетические переломы (НЭП) являются частыми и грозными осложнениями первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). После радикального хирургического лечения ПГПТ восстановление МПК требует длительного времени, поэтому риск развития НЭП все еще остается повышенным. Данные о предикторах послеоперационных переломов в этой когорте пациентов остаются весьма малочисленными.

Цель. Определить факторы риска развития НЭП у пациентов с ПГПТ в течение 2 лет после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 247 пациентов, прошедших хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ. Через 2 года после операции все пациенты были опрошены на предмет развития послеоперационных НЭП. Полученные данные использовались для проведения сравнительного анализа подгрупп, ROC-анализа и для построения бинарной логистической регрессии.

Результаты. Пациенты с послеоперационными НЭП отличались от пациентов без НЭП только по одному параметру – МПК лучевой кости в целом ($p = 0,0005$, $0,455 [0,374; 0,501]$ г/см² и $0,569 [0,452; 0,644]$ г/см² соответственно). Для этого параметра в результате ROC-анализа было получено значение $AUC = 0,757$ (95% ДИ $0,674-0,841$), что говорит о его средней прогностической способности. При построении бинарной логистической регрессии были использованы количественные параметры, имеющие значимую разницу и разницу на уровне статистической тенденции. Построенная модель позволяет прогнозировать новые НЭП с точностью 94%.

Заключение. Возникновение НЭП у пациентов с ПГПТ после радикальной паратиреоидэктомии остается актуальной проблемой, в связи с чем необходима разработка методов их прогнозирования и предотвращения. Представленная математическая модель может быть использована в качестве системы поддержки принятия врачебных решений для скрининга пациентов с целью исключения групп низкого риска возникновения НЭП в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: метаболические нарушения, кальций-фосфорный обмен, послеоперационные осложнения, логистическая регрессия, математическая модель

Для цитирования: Першина-Милютин АП, Еремкина АК, Ожимальов ИД, Горбачева АМ, Мокрышева НГ. Поиск предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с первичным гиперпаратиреозом после паратиреоидэктомии. *Медицинский совет.* 2025;19(6):107–116. <https://doi.org/10.21518/ms2025-177>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A search for predictors of low-energy fractures in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy

Anastasiia P. Pershina-Miliutina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9462-8522>, oa11111998@gmail.com

Anna K. Eremkina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6667-062X>, eremkina.anna@endocrincentr.ru

Ilia D. Ozhimalov², <https://orcid.org/0000-0002-3118-1401>, i.ozhimalov@gmail.com

Anna M. Gorbacheva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2669-9457>, gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Natalia G. Mokrysheva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2604-8347>, mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

¹ Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Decreased bone mineral density (BMD) and low-energy fractures (LEF) are frequent and threatening complications of primary hyperparathyroidism (PHPT). After radical surgical treatment of PHPT, BMD recovery takes a long time, so the risk of LEF development is still elevated. Data on predictors of postoperative fractures in this cohort of patients remain very limited.

Aim. To determine risk factors for the development of low-energy fractures in patients with PHPT within two years after radical surgical treatment.

Materials and methods. The study group included 247 patients who underwent surgical treatment in Endocrinology Research Centre. In 2 years after surgery all patients were interviewed for the development of postoperative LEFs. The obtained data were used for comparative subgroup analysis, ROC-analysis and binary logistic regression construction.

Results. Patients with postoperative LEFs were different from patients without LEFs in only one parameter – radius BMD ($p = 0.0005$, $0.455 [0.374; 0.501]$ g/cm² vs $0.569 [0.452; 0.644]$ g/cm², respectively). For this parameter, ROC analysis resulted in an AUC = 0.757 (95% CI: 0.674 to 0.841), indicating its average predictive ability. Quantitative parameters with significant difference and difference at the level of statistical trend were used in the construction of binary logistic regression. The constructed model allows predicting new LEFs with an accuracy of 94%.

Conclusions. The occurrence of LEFs in patients with PHPT after radical PTE remains an actual problem; therefore, it is necessary to develop methods for their prediction and prevention. The presented mathematical model can be used as a medical decision support system for screening patients in order to exclude low-risk groups for the occurrence of LEFs in the postoperative period.

Keywords: metabolic disorders, calcium-phosphate metabolism, postoperative complications, logistic regression, mathematical model

For citation: Pershina-Miliutina AP, Eremkina AK, Ozhimolov ID, Gorbacheva AM, Mokrysheva NG. A search for predictors of low-energy fractures in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):107–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-177>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – заболевание, возникающее вследствие автономной гиперпродукции паратгормона (ПТГ) первично измененными околощитовидными железами и характеризующееся высокой частотой развития костных осложнений. В случае бессимптомного ПГПТ патологические изменения в костях проявляются, как правило, в виде снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) по результатам рентгеновской денситометрии. Симптомные формы ПГПТ, преобладающие на территории Российской Федерации, сопровождаются «классическими» проявлениями заболевания, к которым относятся тяжелый остеопороз с низкоэнергетическими переломами (НЭП) различных локализаций и фиброзно-кистозный остеит. При остеопоротических переломах болевой синдром может быть умеренным или выраженным, может наблюдаться внезапная потеря опороспособности нижних конечностей. Компрессионные переломы тел позвонков приводят к снижению роста пациентов, нарушению осанки, хроническим дорсалгиям, усиливающимся даже при минимальных физических нагрузках [1, 2]. Радикальное хирургическое лечение (паратиреоидэктомия, ПТЭ) ПГПТ позволяет достичь стойкой ремиссии и снижения уровня ПТГ, что в свою очередь приводит к остановке остеорезорбции. В отдаленном послеоперационном периоде даже вне антиостеопоротической терапии в течение нескольких лет отмечается прирост МПК. Однако низкоэнергетические переломы тел позвонков и иных локализаций могут развиваться и в послеоперационном периоде, что снижает качество и продолжительность жизни,

в связи с чем определение группы пациентов с высоким риском низкоэнергетических переломов после ПТЭ представляется актуальной задачей.

Цель – определить факторы риска развития низкоэнергетических переломов у пациентов с ПГПТ в течение 2 лет после радикальной ПТЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе отделения патологии околощитовидных желез и нарушений минерального обмена ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва.

В исследование включены пациенты, госпитализированные в указанное отделение в период с января 2018 по сентябрь 2023 г.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18 лет и старше,
- наличие верифицированного согласно действующим клиническим рекомендациям ПГПТ (код по МКБ-10 – E21.0),
- проведенное хирургическое лечение ПГПТ (ПТЭ) с достижением стойкой ремиссии заболевания (в течение всего времени наблюдения).

Критерии исключения:

- нерадикальная ПТЭ,
- отсутствие достаточных сведений по клиническому течению ПГПТ (пред- и послеоперационное состояние костной ткани),
- наличие МЭН1-ассоциированного ПГПТ,
- наличие ХБП С5 (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²),
- беременность / лактация на момент манифестации заболевания.

В качестве исхода оценивался новый случай НЭП, произошедший в первые 24 мес. после ПТЭ.

Дизайн исследования представлен на *рис. 1*. Способ формирования выборки сплошной.

Проведено динамическое ретроспективное одноцентровое исследование.

Взятие крови из периферической вены для лабораторных исследований выполнялось утром натощак. Биохимические показатели сыворотки крови – кальций общий (референсный интервал (РИ) 2,15–2,55 ммоль/л), кальций ионизированный (РИ 1,03–1,29 ммоль/л), альбумин (РИ 34–48 г/л для женщин, 35–50 г/л для мужчин), фосфор (РИ 0,74–1,52 ммоль/л), креатинин (РИ 50–98 мкмоль/л для женщин, 63–110 мкмоль/л для мужчин), щелочная фосфатаза (РИ 40–150 Ед/л) исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT с8000 (Abbott, США). Определение иПТГ крови (РИ 15–65 пг/мл), ОК (РИ 15–46 нг/мл) и СТх (РИ 0,3–1,1 нг/мл для женщин, 0,1–0,85 нг/мл для мужчин) проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия); рСКФ определялась с учетом возраста и уровня креатинина сыворотки по формуле CKD-EPI 2009. Перерасчет концентрации кальция крови с поправкой на уровень альбумина проводился по формуле: альбумин-скорректированный кальций (ммоль/л) = измеренный уровень кальция сыворотки (ммоль/л) + 0,02 * (40 – измеренный уровень альбумина, г/л). Определение уровня 25(ОН) витамина D выполнялось в различных лабораториях по месту жительства пациентов.

Наличие НЭП до операции устанавливалось по данным анамнеза (медицинских заключений) или по результатам рентгенографии, выполненной в рамках стационарного обследования (с помощью рентгенодиагностической системы с дистанционным управлением Optima RF420, США). Оценка МПК проводилась методом рентгеновской

денситометрии поясничного отдела позвоночника (L1-L4), шейки бедренной кости (FN), бедра в целом (TH), лучевой кости в целом (RT) и ее дистального отдела (R33%) (Lunar iDXA, GE Health). Анализировались как абсолютные значения МПК, так и T- и Z-критерии с учетом возраста и репродуктивной функции. Анализ предоперационной лекарственной терапии (в составе как комбинированной, так и монотерапии) проводился с учетом фармакокинетики следующих препаратов:

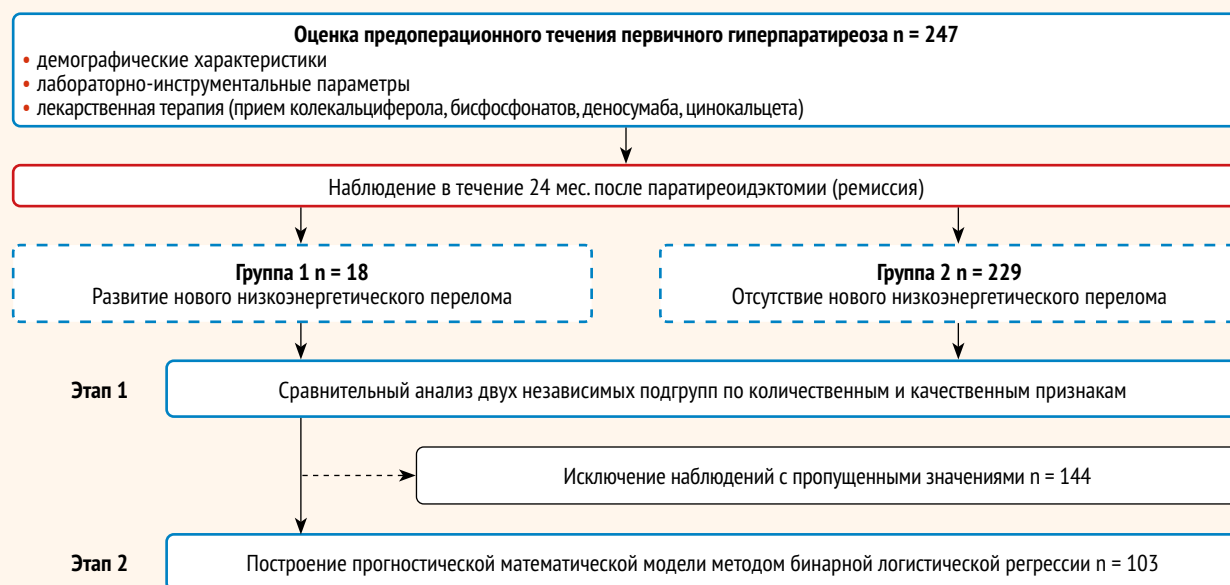
- колекальциферол, прием препарата минимум в течение 1 нед. перед операцией (да/нет);
- цинакальцет, хотя бы 30 мг однократно, отмена препарата не более чем за 2 дня до операции (да/нет);
- деносуаб, 60 мг, хотя бы 1 инъекция в предшествующие 6 мес. (да/нет);
- алендроновая кислота: хотя бы 70 мг однократно, не более чем за 1 нед. до операции;
- ибандроновая кислота в таблетированной форме: хотя бы 150 мг однократно, не более чем за 1 мес. до операции;
- ибандроновая кислота, инъекционная форма 3,0 мл: хотя бы 1 инъекция не более чем за 3 мес. до операции;
- золедроновая кислота: 5 мг, хотя бы 1 инъекция не более чем за 12 мес. до операции.

Дополнительно учитывался общий анамнез антиостеопоротической терапии бисфосфонатами и деносумабом вне связи с датой операции:

- деносуаб, хотя бы 2 инъекции в анамнезе (да/нет);
- алендроновая кислота 70 мг: прием в течение не менее чем 3 мес. (да/нет);
- ибандроновая кислота в таблетированной форме 150 мг: прием в течение не менее чем 3 мес. (да/нет);
- ибандроновая кислота, инъекционная форма 3,0 мл, хотя бы 1 инъекция (да/нет);
- золедроновая кислота 5 мг: хотя бы 1 инфузия в анамнезе (да/нет).

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования по прогнозированию низкоэнергетических переломов после паратиреоидэктомии при сроке наблюдения 2 года

● **Figure 1.** Design of a study on the prediction of LEF after PTE with a follow-up period of 2 years



Наличие нового послеоперационного НЭП устанавливалось по результатам активного опроса и/или результатам рентгенографии, выполненной в рамках динамической госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ после ПТЭ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 13.3 (TIBCO Software Inc., США). Сравнительный анализ 2 независимых групп по количественным признакам проведен с помощью критерия Манна – Уитни. Сравнение независимых групп по качественным признакам проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера и критерия Фримена – Холтона. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Для коррекции критического уровня значимости при множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони (p_0), после чего значения p в диапазоне между рассчитанным p_0 и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция. Для построения математической модели логистической регрессии и выполнения ROC-анализа был использован пакет прикладных программ SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Этапы представленного исследования были рассмотрены и одобрены Комитетом по этике (протокол №1 от 17.01.2018, протокол №21 от 22.11.2023).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 247 пациентов: 227 женщин (92%) и 20 мужчин (8%). Медиана возраста на момент операции составила 59 (50; 67) лет. В обследованной группе частота переломов, произошедших в первые 24 мес. после операции, составила 7,3% (18/247) с медианой времени до развития перелома 10,5 (6; 14) мес. Наиболее часто регистрировались компрессионные переломы тел позвонков (55,6%). Общая характеристика обследованной популяции пациентов представлена в *табл. 1*.

Были сформированы 2 группы пациентов: с наличием переломов в послеоперационном периоде (группа 1, $n = 18$) и без них (группа 2, $n = 229$). Сравнительный анализ 2 групп отражен в *табл. 2*. Статистически значимые различия с учетом поправки на множественные сравнения были получены только для абсолютного значения МПК в лучевой кости в целом, которое было ниже в группе 1 ($p = 0,0005$, 0,455 [0,374; 0,501] г/см² против 0,569 [0,452; 0,644] г/см²). Различия по лабораторным показателям на уровне статистически значимых тенденций были продемонстрированы только для уровня бета-кросслапса (по остальным лабораторным показателям статистически значимых различий не было обнаружено). Также на уровне статистической тенденции различались абсолютные значения МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и бедра в целом, дистальном отделе лучевой кости, и минимальный показатель Т-критерия, которые были ниже в группе с новыми НЭП. Кроме того, нами была проанализирована терапия, влияющая на кальций-фосфорный обмен, которую пациенты получали в целом в течение жизни или непосредственно перед операцией.

При сравнительном анализе различия на уровне статистической тенденции были отмечены только для факта приема бисфосфонатов (вне связи с датой операции).

Для предоперационного значения МПК RT, показавшего статистически значимые различия между группами 1 и 2, определена информативность прогнозирования новых переломов после операции с помощью ROC-анализа, AUC составила 0,757 (95% ДИ 0,674–0,841), что свидетельствует о средней прогностической способности. Согласно индексу Юдена, найдена отрезная точка – 0,5485 г/см². Матрица классификации ($n = 194$) возникновения перелома в послеоперационном периоде с использованием отрезной точки МПК в лучевой кости, равной 0,5485 г/см², представлена в *табл. 3*. Были получены следующие операционные характеристики модели:

■ диагностическая чувствительность (ДЧ) = 54,8% (95% ДИ 52,7–54,8%);

■ диагностическая специфичность (ДС) = 100% (95% ДИ 78,0–100%);

■ прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) = 100% (95% ДИ 96,1–100%);

■ прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) = 17,5% (95% ДИ 13,7–17,5%).

Таким образом, для представленной отрезной точки наблюдались неудовлетворительные значения ПЦОР.

С целью улучшения качества прогнозирования была построена математическая модель бинарной логистической регрессии. В качестве предикторов анализировались количественные признаки, показавшие статистически значимые различия или тенденции к статистически значимым различиям при сравнительном анализе: бета-кросслапс (нг/мл), Са ион. в послеоперационном периоде (ммоль/л), МПК L1–L4 (г/см²), МПК ТН (г/см²), МПК FN (г/см²), МПК RT (г/см²), МПК R33% (г/см²). В качестве отклика (прогнозируемого признака) использовалось наличие или отсутствие перелома в послеоперационном периоде. После исключения наблюдений с пропущенными значениями указанных предикторов размер выборки составил 103 пациента (10 пациентов с НЭП в послеоперационном периоде, 93 – без них).

В результате было получено уравнение логистической регрессии, включающее 7 предикторов:

$$p = 1 / (1 + e^{-y}) * 100\%,$$

где p – вероятность того, что произойдет интересующее событие, e – основание натурального логарифма 2,71,

$$y = -2,375x_1 + 19,729x_2 - 6,244x_3 + 0,491x_4 + 3,248x_5 - 44,271x_6 + 18,294x_7 - 11,054,$$

где x_1 – x_7 – независимые признаки (предоперационные значения бета-кросслапса (нг/мл), МПК L1–L4 (г/см²), МПК ТН (г/см²), МПК FN (г/см²), МПК RT (г/см²), МПК R33% (г/см²), Са ион. в раннем послеоперационном периоде (ммоль/л).

Модель продемонстрировала свою статистическую значимость ($p < 0,001$), отношение шансов приведено в *табл. 4*.

Матрица классификации пациентов с НЭП в послеоперационном периоде с использованием полученной модели представлена в *табл. 5*.

● **Таблица 1.** Характеристика общей группы пациентов
 ● **Table 1.** Characteristics of the general group of patients

Признак		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Пол	Женский	247	227 (91,9%)
	Мужской		20 (8,1%)
Возраст на момент операции, лет		247	59 [50; 67]
НЭП после операции		247	18 (7,3%)
Локализация перелома	Позвоночник	18	10 (55,6%)
	Бедренная кость		0 (0%)
	Лучевая кость		1 (5,6%)
	Иное		7 (38,9%)
иПТГ, пг/мл		247	151,7 [104,65; 233,45]
Кальций общ., ммоль/л		247	2,78 [2,68; 2,96]
Кальций ион., ммоль/л		134	1,31 [1,26; 1,41]
Ca _{скорр.} , ммоль/л		245	2,70 [2,60; 2,86]
Альбумин, г/л		245	44,0 [42,6; 46,0]
Фосфор, ммоль/л		237	0,84 [0,74; 0,94]
рСКФ (мл/мн/1,73 м ²)		247	84,0 [72,9; 95,0]
Кальций в сут. моче, ммоль/сут		241	8,56 [5,95; 11,02]
Щелочная фосфатаза, ед/л		218	90,5 [70,25; 116,5]
Остеокальцин, нг/мл		175	49,94 [32,94; 78,91]
Бета-кросслапс, нг/мл		174	0,95 [0,58; 1,41]
25(ОН)D, нг/мл		115	22,20 [13,90; 32,16]
Минимальный T-критерий (SD)		149	-2,9 [-4,2; -1,9]
Минимальный Z-критерий (SD)		49	-1,5 [-2,6; -1,0]
Снижение МПК	SD (T-кр.) ≥ -1,0 / SD (Z-кр.) ≥ -2,0	200	48 (24,0%)
	-1,0 > SD (T-кр.) > -2,5		42 (21,0%)
	SD (T-кр.) ≤ -2,5 / SD (Z-кр.) < -2,0		78 (39,0%)
	SD (T-кр.) ≤ -2,5 + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		32 (16,0%)
Компрессионные переломы (до операции)		247	28 (11,3%)
Внепозвоночные остеопоротические переломы (до операции)		247	31 (12,6%)
Фиброзно-кистозный остеит		247	11 (4,5%)
Нефрокальциноз / нефролитиаз		246	159 (64,6%)
Кальцимитетики (непосредственно перед операцией)		247	42 (17,0%)
Бисфосфонаты (действие препарата на момент ПТЭ окончено)		246	39 (15,9%)
Бисфосфонаты (действие препарата продолжается на момент ПТЭ)		247	16 (6,5%)
Деносумаб (более чем 1 инъекция перед операцией)		246	14 (5,7%)
Деносумаб (непосредственно перед ПТЭ)		247	27 (10,9%)
Колекальциферол (непосредственно перед ПТЭ)		247	81 (32,8%)
Несколько препаратов	0	247	95 (38,5%)
	1		108 (43,7%)
	2 и более		44 (17,8%)
Послеоперационный период			
иПТГ		247	20,31 [121,96; 35,07]
Кальций ион., ммоль/л		244	1,12 [1,08; 1,17]
Кальций общ., ммоль/л		246	2,24 [2,16; 2,34]

Примечание. НЭП – низкоэнергетический перелом, иПТГ – интактный паратгормон, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ-EPI), МПК – минеральная плотность костной ткани, ПТЭ – паратиреоидэктомия.

● **Таблица 2.** Сравнительный анализ групп пациентов с наличием и отсутствием нового низкоэнергетического перелома через 24 мес. после операции

● **Table 2.** Comparative analysis of groups of patients with the presence and absence of a new low-energy fracture 24 months after surgery

Признак		Группа 1 Наличие переломов		Группа 2 Отсутствие переломов		p
		N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
Возраст на момент операции, лет		18	63 [57; 68]	229	59 [48; 67]	0,149 ²
Мужской пол		18	1 (5,6%)	229	19 (8,3%)	1,000 ²
ИМТ		18	24,09 [22,23; 29,67]	229	27,53 [24,28; 31,25]	0,089 ²
Дооперационный период						
Бета-кросслапс, нг/мл		18	0,7165 [0,255; 1,020]	156	0,974 [0,5895; 1,425]	0,046 ²
Компрессионные переломы		18	3 (16,7%)	229	25 (10,9%)	1,000 ¹
Внепозвоночные остеопоротические переломы		18	5 (27,8%)	229	26 (11,4%)	0,537 ¹
Фиброзно-кистозный остеоит		18	2 (11,1%)	229	9 (3,9%)	0,187 ¹
Нефрокальциноз / нефролитиаз		18	13 (72,2%)	228	146 (64,0%)	0,612 ¹
МПК L1-L4, г/см ²		13	0,813 [0,752; 0,942]	143	1,004 [0,899; 1,105]	0,006 ²
МПК TH, г/см ²		13	0,769 [0,652; 0,855]	144	0,8785 [0,783; 0,9525]	0,011 ²
МПК FN Neck, г/см ²		13	0,748 [0,629; 0,772]	144	0,815 [0,736; 0,8945]	0,013 ²
МПК RT, г/см ²		17	0,455 [0,374; 0,501]	177	0,569 [0,452; 0,644]	0,0005²
МПК R33%, г/см ²		17	0,617 [0,523; 0,662]	177	0,721 [0,583; 0,831]	0,003 ²
Снижение МПК	SD (Т-кр.) $\geq -1,0$ / SD (Z-кр.) $\geq -2,0$	18	0 (0%)	182	48 (26,4%)	0,003 ³
	-1,0 > SD (Т-кр.) > -2,5		2 (11,11%)		40 (22,0%)	
	SD (Т-кр.) $\leq -2,5$ / SD (Z-кр.) < -2,0		9 (50,0%)		69 (37,9%)	
	SD (Т-кр.) $\leq -2,5$ + НЭП / SD (Z-кр.) < -2,0 + НЭП		7 (38,9%)		25 (13,7%)	
Минимальный Т-критерий (SD)		17	-3,6 [-5,0; -2,9]	132	-2,85 [-4,1; -1,8]	0,009 ²
Минимальный Z-критерий (SD)		1	-3,0	48	-1,45 [-2,55; -1,0]	-
Кальцимитетики (непосредственно перед операцией)		18	6 (33,3%)	229	36 (15,7%)	0,094 ¹
Бисфосфонаты (действие препарата на момент ПТЭ окончено)		18	6 (33,3%)	228	33 (14,5%)	0,046 ¹
Бисфосфонаты (действие препарата продолжается на момент ПТЭ)		18	2 (11,1%)	229	14 (6,1%)	1,000 ¹
Деносумаб (более чем 1 инъекция перед операцией)		18	4 (22,2%)	228	10 (4,3%)	0,074 ¹
Деносумаб (непосредственно перед ПТЭ)		18	2 (11,1%)	229	25 (10,9%)	0,528 ¹
Колекальциферол (непосредственно перед ПТЭ)		18	6 (33,3%)	229	75 (32,8%)	1,000 ¹
Послеоперационный период						
иПТГ, пг/мл		18	27,91 [13,35; 50,93]	229	20,24 [12,91; 34,73]	0,421 ²
Кальций ион., ммоль/л		16	1,175 [1,105; 1,22]	228	1,12 [1,075; 1,17]	0,034 ²
Кальций общ., ммоль/л		18	2,335 [2,20; 2,40]	228	2,24 [2,16; 2,34]	0,059 ²

Примечание. Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/35 = 0,001$. ¹ Точный двусторонний критерий Фишера. ² Тест Манна – Уитни. ³ Критерий Фримена – Холтона. НЭП – низкоэнергетический перелом, иПТГ – интактный паратгормон, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ-EP), МПК – минеральная плотность костной ткани, L1-L4 – поясничный отдел позвоночника, TH – бедренная кость в целом, FN – шейка бедра, RT – лучевая кость в целом, R33% – дистальный отдел лучевой кости, ПТЭ – паратиреоидэктомия.

Операционные характеристики модели показали удовлетворительную классификационную способность: ДЧ = 75,0%, 95% ДИ 39,1–95,1%; ДС = 95,8%, 95% ДИ 92,8–97,5%; ПЦПР = 60,0%, 95% ДИ 31,3–76,1%; ПЦОР = 97,8%, 95% ДИ 94,8–99,6%.

Для графического изображения диагностической способности модели была построена ROC-кривая (рис. 2). Модель позволяет прогнозировать перелом с точностью 94%, AUC = 0,928.

● **Таблица 3.** Матрица классификации с наличием (n = 17) и отсутствием перелома (n = 177) через 24 мес. после паратиреоидэктомии с использованием отрезной точки МПК в лучевой кости, равной 0,5485 г/см²

● **Table 3.** Classification matrix with the presence (n = 17) and absence of fracture (n = 177) 24 months after parathyroidectomy using the BMD cut-off point in the radius equal to 0.5485 g/cm²

МПК в лучевой кости, г/см ²	Перелом после ПТЭ не обнаружен	Перелом после ПТЭ обнаружен
МПК в лучевой кости ≥ 0,5485 г/см ²	97	0
МПК в лучевой кости < 0,5485 г/см ²	80	17

Примечание. МПК – минеральная плотность костной ткани.

● **Таблица 4.** Признаки, включенные в уравнение логистической регрессии

● **Table 4.** Features included in the logistic regression equation

Признак	Коэффициент	p	ОШ [95% ДИ]
Бета-кросслапс, нг/мл	-2,375	0,016	0,093 [0,014–0,638]
Кальций ион., ммоль/л	19,729	0,010	3,7*10 ⁸ [1,05*10 ² –1,3*10 ¹⁵]
МПК L1–L4, г/см ²	-6,244	0,112	0,002 [7,8*10 ⁻⁷ –4,276]
МПК ТН, г/см ²	0,491	0,966	1,634 [2,4*10 ⁻¹⁰ –8,1*10 ⁹]
МПК FN, г/см ²	3,248	0,769	25,748 [7,2*10 ⁻⁹ –9,3*10 ¹⁰]
МПК RT, г/см ²	-44,271	0,024	5,9*10 ⁻²⁰ [5,7*10 ⁻³⁷ –0,6*10 ⁻²]
МПК R33%, г/см ²	18,294	0,149	8,8*10 ⁷ [0,1*10 ⁻² –1,2*10 ¹⁹]

Примечание. МПК – минеральная плотность костной ткани, L1–L4 – поясничный отдел позвоночника, ТН – бедренная кость в целом, FN – шейка бедра, RT – лучевая кость в целом, R33% – дистальный отдел лучевой кости.

● **Таблица 5.** Матрица классификации модели логистической регрессии

● **Table 5.** Classification matrix of the logistic regression model

Обучающая выборка		Истина	
		Наличие перелома после операции	Отсутствие перелома после операции
Прогнозирование моделью	Наличие перелома после операции	6	4
	Отсутствие перелома после операции	2	91

ОБСУЖДЕНИЕ

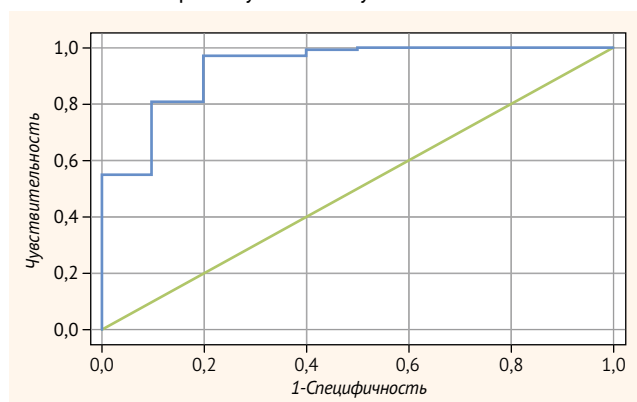
Снижение МПК вплоть до развития остеопороза – одно из классических осложнений ПГПТ. Хроническая гиперсекреция ПТГ приводит к преобладанию процессов костной резорбции над костеобразованием в основном за счет изменения секреции двух цитокинов суперсемейства TNF: увеличения RANKL и подавления – остеопротегерина [1]. Активная резорбция костной ткани приводит в дальнейшем к снижению МПК и повышению риска низкоэнергетических переломов в различных участках скелета. При крайне тяжелом течении заболевания может развиваться фиброзно-кистозный остеит (ФКО) с «бурными» опухолями [3].

По данным метаанализа N. Narayanan et al. было продемонстрировано повышение риска переломов тел позвонков (ОШ, 2,57; 95% ДИ 1,3–5,09, p = 0,007) и бедренной кости (ОШ, 1,71; 95% ДИ 1,48–1,97, p < 0,00001) при ПГПТ. К основным факторам риска компрессионных переломов авторы отнесли возраст, время после наступления менопаузы, МПК в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе лучевой кости [4]. По результатам систематического обзора J.A. Kanis et al. среди 6884 пациентов с ПГПТ риск перелома бедра был выше на 48%, большого остеопоротического перелома – на 36%, чем в группе сравнения (n = 68 665) [5].

Крупные исследования в российской популяции ограничены. По данным Н.Г. Мокрышевой, переломы отмечались у каждого третьего пациента с ПГПТ, среди них 63% носили множественный характер. В старшей возрастной группе риск НЭП при ПГПТ по сравнению с общей популяцией возрастал в 1,5 раза (18 против 13% среди мужчин и 41 против 24% среди женщин). На риск всех переломов напрямую влияли пол (p = 0,0003) и возраст (p = 0,007), также отмечалось обратное влияние массы тела (p < 0,001) [6]. В нашем исследовании также отмечалась высокая частота костных осложнений ПГПТ, значимое снижение МПК фиксировалось в 53% случаев, при этом частота компрессионных и внепозвоночных НЭП на

● **Рисунок 2.** ROC-кривая полученной модели логистической регрессии по прогнозированию новых низкоэнергетических переломов в течение 24 мес. после паратиреоидэктомии

● **Figure 2.** ROC curve of the obtained logistic regression model for predicting new low-energy fractures within 24 months after parathyroidectomy



дооперационном этапе составила 11,3 и 12,6% соответственно, в 4,5% наблюдений был рентгенологически диагностирован ФКО. Общая частота переломов у пациентов с ПГПТ в активной фазе заболевания составляла 7%, что превышает общепопуляционные показатели по России [7].

Единственным патогенетическим методом лечения ПГПТ остается ПТЭ, при этом тяжелые костные осложнения заболевания являются абсолютным показанием к хирургическому лечению [3]. Данные рекомендации основываются на результатах многочисленных исследований, подтверждающих значимый прирост МПК и нормализацию маркеров костного ремоделирования в течение первых лет после операции (вне приема дополнительной антиостеопоротической терапии). Так, в течение 2 лет после ПТЭ улучшаются МПК в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника, трабекулярный костный индекс (ТКИ) [8]. Прирост МПК может сохраняться в течение 10 [9] и даже 15 лет после операции [10]. Как правило, наиболее выраженные положительные изменения показателей МПК отмечаются в течение первого года после ПТЭ и достигают +8% в поясничных позвонках и +5% в шейке бедра [10].

В отсутствие ПТЭ прирост МПК вне специфической терапии при ПГПТ не наблюдается. Так, по данным метаанализа Z. Ye et al., в течение 1–5 лет после ПТЭ наблюдался достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночника (средняя разница (MD) 4,82; 95% ДИ 2,55–7,09), шейке бедренной кости (MD 3,18; 95% ДИ -0,95–7,31) и бедре в целом (MD 4,41; 95% ДИ 2,62–6,20) по сравнению с группой наблюдения [11].

Известно, что снижение МПК – фактор риска НЭП. Информация о частоте переломов после успешной ПТЭ ограничена, однако результаты ряда контролируемых исследований свидетельствуют о снижении их риска [12, 13]. По данным метаанализа N. Kongsaree et al. (73 778 человек в группе ПТЭ vs 164 410 человек в контрольной группе), хирургическое лечение ассоциировалось с достоверным снижением риска перелома в любом отделе скелета (ОР 0,80; 95% ДИ 0,74–0,86), а также отдельно перелома бедренной кости (ОР 0,63; 95% ДИ 0,52–0,76). Снижения риска переломов костей предплечья и позвонков не наблюдалось [14]. Исследование K. Lundstam et al. было посвящено влиянию ПТЭ на риски вертебральных переломов, в группу сравнения вошли пациенты на консервативном лечении (n = 145). За 5-летний срок наблюдения новые компрессионные переломы возникли только в группе наблюдения (9,1%). Внепозвоночные дистальные переломы развились у 4 пациентов (7,3%) на консервативной тактике и у 3 из группы ПТЭ (3,9%) [15].

В нашем исследовании частота переломов, произошедших в первые 2 года после операции, была выше – 7,3%, и, в отличие от работы K. Lundstam, в основном поражен был именно позвоночник (56%), перелом лучевой кости зафиксирован только у одного пациента. Мы предполагаем, что различия могут быть связаны с непоставимостью исследованных популяций в предоперационных показателях МПК. K. Lundstam et al. представили лишь Z-критерии, тем не менее они составили

$0,04 \pm 1,52$ SD в позвоночнике и $0,22 \pm 1,00$ в шейке бедра. Таким образом, у большинства пациентов не было снижения МПК менее чем $-2,0$ SD. Кроме того, отсутствует информация по возможному влиянию других факторов риска переломов, помимо ПГПТ.

Однако даже в группе пациентов, перенесших ПТЭ, наблюдается относительно высокая частота НЭП. В связи с этим, актуальным является вопрос о выделении групп риска развития НЭП после ПТЭ и о тактике их ведения.

Имеются ограниченные данные о применении калькулятора FRAX для прогнозирования риска переломов у пациентов с ПГПТ после ПТЭ. В работе R. Khan в группе наблюдения определялось увеличение 10-летнего риска перелома бедра ($7,5 \pm 9,0\%$ против $8,6 \pm 9,0$; $p = 0,010$) и больших остеопоротических переломов (major fractures $16,6 \pm 10,9\%$ против $18,3 \pm 10,8\%$; $p = 0,002$), в то время как в группе ПТЭ риски обоих типов переломов оставались стабильными. В качестве наиболее сильных предикторов 10-летнего риска перелома шейки бедра ($>3\%$) или больших остеопоротических переломов ($>20\%$) при одно- и многофакторном анализе выступали возраст и исходные значения T-критерия в бедренной кости [16]. Существенным ограничением данного исследования является отсутствие информации об абсолютной частоте переломов в каждой группе, риски оценивались лишь по шкале FRAX. В то же время, данная шкала не валидирована для пациентов с ПГПТ и, таким образом, используется лишь в рамках научных исследований [5].

В нашей работе наиболее значимым предиктором стало абсолютное значение МПК в лучевой кости в целом до операции, в других отделах (в том числе в бедре) данные различия достигли уровня лишь статистической тенденции. При этом при построении прогностической модели значимость абсолютных значений МПК в шейке бедра характеризовалась одним из наибольших рангов, что в целом не противоречит результатам R. Khan et al. и подтверждает важность предоперационной оценки денситометрических показателей для определения послеоперационного прогноза пациентов.

Мы нашли две работы, посвященные оценке эффективности назначения бисфосфонатов сразу после ПТЭ, которые продемонстрировали противоречивые результаты. В одной из работ применение золедроновой кислоты в сравнении с плацебо в течение 2 лет после ПТЭ приводило к большему приросту МПК в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника [17]. В другой работе, несмотря на значимую динамику МПК в обеих группах (без терапии бисфосфонатами и с ними) спустя 1 год после операции, более значимая положительная динамика МПК в шейке бедренной кости отмечалась среди пациентов без терапии [18]. В нашей работе применение бисфосфонатов на дооперационном этапе чаще (на уровне статистической тенденции) встречалось в группе с НЭП после ПТЭ. Это можно объяснить тем, что данные пациенты исходно имели более выраженные костные изменения, поэтому данный факт послужил поводом для назначения бисфосфонатов [19].

Предполагается, что дооперационная терапия колесальциферолом может способствовать приросту МПК

после ПТЭ [20]. В нашей работе такая взаимосвязь не выявлена, что прежде всего связано с невысокой частотой назначения (всего 31,8%), а также различными режимами и продолжительностью приема.

Ограничения исследования

Исследование было ретроспективным, в связи с чем анализируемые данные у разных пациентов были получены на разных сроках до ПТЭ. Также варьировала длительность терапии различными препаратами. Обследование на предмет послеоперационного течения костных осложнений ПГПТ проводилось в различных учреждениях. В связи с наличием пропусков в данных, в модель не включена часть предикторов, что могло привести к некоторым смещениям и снизить ее обобщаемость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение НЭП у пациентов с ПГПТ после радикальной ПТЭ остается актуальной проблемой, в связи с чем необходима разработка методов их прогнозирования и предотвращения. Представленная математическая модель может быть использована в качестве системы поддержки принятия врачебных решений для скрининга пациентов с целью исключения групп низкого риска возникновения НЭП в послеоперационном периоде и, соответственно, подбора персонализированного подхода для профилактики таких переломов.



Поступила / Received 13.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2025

Принята в печать / Accepted 09.04.2025

Список литературы / References

1. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism*. 2018;80:57–65. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.003>.
2. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Elfimova AR, Kovaleva EV, Miliutina AP, Bibik EE et al. The Russian registry of primary hyperparathyroidism, latest update. *Front Endocrinol*. 2023;14:1203437. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1203437>.
3. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Анциферов МБ, Бельцевич ДГ и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению первичного гиперпаратиреоза у взрослых пациентов. *Эндокринная хирургия*. 2023;16(4):5–54. <https://doi.org/10.14341/serg12790>.
4. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Antsiferov MB, Beltsevich DG et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022;16(4):5–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg12790>.
5. Narayanan N, Palui R, Merugu C, Kar SS, Kamalanathan S, Sahoo J et al. The Risk of Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *JBM Plus*. 2021;5(4):e10482. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10482>.
6. Kanis JA, Harvey NC, Liu E, Vandenput L, Lorentzon M, McCloskey EV et al. Primary hyperparathyroidism and fracture probability. *Osteoporos Int*. 2023;34(3):489–499. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06629-y>.
7. Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ, Перетоккина ЕВ, Ростомян ЛГ, Мирная СС, Пронин ВС и др. Анализ основных эпидемиологических характеристик первичного гиперпаратиреоза в России (по данным регистра). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(5):16–20. <https://doi.org/10.14341/probl201258516-20>.
8. Mokrysheva NG, Rozhinskaia LI, Peretokina EV, Rostomian LG, Mirnaia SS, Pronin VS, et al. The results of analysis of the major epidemiological characteristics of primary hyperparathyroidism in Russia based on the registry data. *Problemy Endokrinologii*. 2012;58(5):16–20. <https://doi.org/10.14341/probl201258516-20>.
9. Деев ИА, Кобякова ОС, Стародубов ВИ, Александрова ГА, Голубев НА, Оськов ЮИ и др. *Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы*. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2024. 154 с. Режим доступа: https://www.niig.su/images/documents/sgm/regions/02_Общая_заболеваемость_всего_населения_России_в_2023_году.pdf
10. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Olivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(2):155–162. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0305>.
11. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003;327(7414):530–534. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.530>.
12. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3462–3470. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1215>.
13. Ye Z, Silverberg SJ, Sreekanta A, Tong K, Wang Y, Chang Y et al. The Efficacy and Safety of Medical and Surgical Therapy in Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2351–2372. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4685>.
14. VanderWalde LH, Liu ILA, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2009;33(3):406–411. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9720-8>.
15. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med*. 2004;255(1):108–114. <https://doi.org/10.1046/j.0954-6820.2003.01237.x>.
16. Kongsaree N, Thanyajaroen T, Dechates B, Therawit P, Mahikul W, Ngaosuwana K. Skeletal Effect of Parathyroidectomy on Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(10):e1922–e1935. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae326>.
17. Lundstam K, Pretorius M, Bollerslev J, Godang K, Fagerland MW, Mollerup C et al. Positive Effect of Parathyroidectomy Compared to Observation on BMD in a Randomized Controlled Trial of Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2023;38(3):372–380. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4763>.
18. Khan R, Martin J, Das G. The Impact of Observation Versus Parathyroidectomy on Bone Mineral Density and Fracture Risk Determined by FRAX Tool in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2021;24(4):571–580. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.12.005>.
19. Ryhänen EM, Koski AM, Löyttyniemi E, Välimäki MJ, Kiviniemi U, Schalin-Jäntti C. Postoperative zoledronic acid for osteoporosis in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):515–524. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0322>.
20. Choe HJ, Koo BK, Yi KH, Kong SH, Kim JH, Shin CS et al. Skeletal effects of combined bisphosphonates treatment and parathyroidectomy in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2022;40(2):292–300. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01279-2>.
21. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem*. 2003;89(1):180–190. <https://doi.org/10.1002/jcb.10490>.
22. Norenstedt S, Pernow Y, Zedenius J, Nordenström J, Säff M, Granath F, Nilsson IL. Vitamin D supplementation after parathyroidectomy: effect on bone mineral density—a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):960–967. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2102>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.К. Еремкина, А.М. Горбачева, А.П. Першина-Милютин

Концепция и дизайн исследования – А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милютин, Н.Г. Мокрышева

Написание текста – А.П. Першина-Милютин, А.К. Еремкина, А.М. Горбачева

Сбор и обработка материала – А.К. Еремкина, И.Д. Ожималов, А.П. Першина-Милютин

Обзор литературы – А.К. Еремкина

Анализ материала – А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милютин, А.М. Горбачева

Статистическая обработка – А.П. Першина-Милютин

Редактирование – А.М. Горбачева, А.К. Еремкина, А.П. Першина-Милютин, И.Д. Ожималов

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Г. Мокрышева

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna K. Eremkina, Anna M. Gorbacheva, Anastasiia P. Pershina-Miliutina

Study concept and design – Anna K. Eremkina, Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Natalia G. Mokrysheva

Text development – Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Anna K. Eremkina, Anna M. Gorbacheva

Collection and processing of material – Anna K. Eremkina, Ilia D. Ozhimalov, Anastasiia P. Pershina-Miliutina

Literature review – Anna K. Eremkina

Material analysis – Anna K. Eremkina, Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Anna M. Gorbacheva

Statistical processing – Anastasiia P. Pershina-Miliutina

Editing – Anna M. Gorbacheva, Anna K. Eremkina, Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Ilia D. Ozhimalov

Approval of the final version of the article – Natalia G. Mokrysheva

Информация об авторах:

Першина-Милиутина Анастасия Павловна, руководитель группы управления данными – врач-статистик, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; oa11111998@gmail.com

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; eremkina.anna@endocrincentr.ru

Ожималов Илья Дмитриевич, студент, факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; i.ozhimalov@gmail.com

Горбачева Анна Максимовна, к.м.н., врач-эндокринолог, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, чл.- корр. РАН, директор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Information about the authors:

Anastasiia P. Pershina-Miliutina, Head of the Data Management Group – Statistician, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; oa11111998@gmail.com

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; eremkina.anna@endocrincentr.ru

Ilia D. Ozhimalov, Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; i.ozhimalov@gmail.com

Anna M. Gorbacheva, Cand. Sci. (Med.), Endocrinologist; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; gorbacheva.anna@endocrincentr.ru

Natalia G. Mokrysheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member RAS, Director, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Новые возможности лечения акромегалии и поражения опорно-двигательного аппарата при акромегалии: акцент на антагонисты соматотропного гормона

Н.В. Ворохобина, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

С.Н. Фогт, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>, s_fogt@mail.ru

А.В. Кузнецова, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>, all-kuznetsova@yandex.ru

К.А. Баландина, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>, ksenya_sautina@mail.ru

Р.К. Галахова✉, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>, rgalakhova@gmail.com

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Акромегалия является редким, но тяжелым полиорганным заболеванием, негативно влияющим на качество и продолжительность жизни пациентов. Этому способствует формирование патологического комплекса прогрессирующих гормональных, метаболических и системных нарушений, каждое из которых является независимым фактором риска ранней инвалидизации и преждевременной смерти. При акромегалии развивается поражение опорно-двигательного аппарата вследствие гиперпродукции соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1, увеличивается регенерация костной ткани с изменением кортикальных и трабекулярных структур костей. Активность остеокластов превышает активность остеобластов, что приводит к специфическим микроархитектурным изменениям губчатой кости и потере костной массы. Характерными нарушениями опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией являются гипертрофические артропатии периферического и осевого скелета, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, синдром запястного канала, что снижает качество жизни пациентов даже после нормализации секреции гормонов. Вопрос выбора терапии у пациентов с акромегалией при остеоартропатии изучен недостаточно. Медикаментозная терапия акромегалии является важным этапом как для предоперационной подготовки пациентов, так и для последующего лечения. В случае частичной или полной резистентности к монотерапии аналогами соматостатина или их непереносимости в качестве рекомендуемой терапии целесообразно использование группы антагонистов рецепторов соматотропного гормона – пэгвисоманта. Препарат блокирует действие избытка гормона роста, приводит к снижению концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови, а также сывороточных белков, чувствительных к гормону роста, включая свободный инсулиноподобный фактор роста-1; модулирует пролиферацию, дифференцировку и минерализацию клеток остеобластов; обладает высокой селективностью в отношении рецепторов гормона роста и не взаимодействует с рецепторами других гормонов, включая пролактин. Данный вид терапии обладает высокой эффективностью, позволяет нивелировать неблагоприятное влияние аналогов соматостатина на углеводный обмен, стабилизировать рост опухоли гипофиза. Особенностью действия пэгвисоманта является возможность влияния на пролиферацию, дифференцировку и минерализацию клеток остеобластов, что снижает частоту переломов позвоночника у пациентов с акромегалией.

Ключевые слова: остеоартропатия, пэгвисомант, аналоги соматостатина, инсулиноподобный фактор роста-1

Для цитирования: Ворохобина НВ, Фогт СН, Кузнецова АВ, Баландина КА, Галахова РК. Новые возможности лечения акромегалии и поражения опорно-двигательного аппарата при акромегалии: акцент на антагонисты соматотропного гормона. *Медицинский совет*. 2025;19(6):117–123. <https://doi.org/10.21518/ms2025-178>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Addressing acromegaly and its musculoskeletal complications through new treatment strategies: Focus on growth hormone antagonists

Natalia V. Vorokhobina, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>, natvorokh@mail.ru

Sergei N. Fogt, <https://orcid.org/0000-0001-8734-2449>, s_fogt@mail.ru

Alla V. Kuznetsova, <https://orcid.org/0000-0003-4990-5946>, all-kuznetsova@yandex.ru

Kseniya A. Balandina, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>, ksenya_sautina@mail.ru

Ravilya K. Galakhova✉, <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>, rgalakhova@gmail.com

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Acromegaly is a rare but severe multi-organ disease that negatively affects the quality and duration of patients' lives. This is exacerbated by the formation of a pathological complex of progressive hormonal, metabolic, and systemic disorders, each of which is an independent risk factor for early disability and premature death. In acromegaly, damage to the musculoskeletal system occurs due to the hyperproduction of growth hormone and insulin-like growth factor-1, leading to increased regeneration of bone tissue with changes in the cortical and trabecular structures of the bones. The activity of osteoclasts exceeds that of osteoblasts, resulting in specific microarchitectural changes in trabecular bone and loss of bone mass. Characteristic musculoskeletal disorders in patients with acromegaly include hypertrophic arthropathies of the peripheral and axial skeleton, temporomandibular joint diseases, and carpal tunnel syndrome, which diminish the quality of life for patients even after normalization of hormone secretion. The issue of therapy selection for patients with acromegaly and osteoarthropathy has been insufficiently studied. Medical therapy for acromegaly is an important stage both for the preoperative preparation of patients and for subsequent treatment. In cases of partial or complete resistance to monotherapy with somatostatin analogs or their intolerance, the use of a growth hormone receptor antagonist, specifically pegvisomant, is advisable as a recommended therapy. This drug suppresses the action of excess growth hormone, reduces the concentration of insulin-like growth factor-1 in the serum, as well as serum proteins sensitive to growth hormone, including free insulin-like growth factor-1; it modulates the proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblast cells; it exhibits high selectivity for growth hormone receptors and does not interact with the receptors of other hormones, including prolactin. This type of therapy is highly effective, neutralizes the adverse effects of somatostatin analogs on carbohydrate metabolism, and stabilizes tumor growth. A distinctive feature of pegvisomant's action is its ability to influence the proliferation, differentiation, and mineralization of osteoblast cells, which reduces the frequency of spinal fractures in patients with acromegaly.

Keywords: osteoarthropathy, pegvisomant, somatostatin analogues, insulin-like growth factor 1

For citation: Vorokhobina NV, Fogt SN, Kuznetsova AV, Balandina KA, Galakhova RK. Addressing acromegaly and its musculoskeletal complications through new treatment strategies: Focus on growth hormone antagonists. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):117–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-178>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия – это медленно прогрессирующее нейро-эндокринное заболевание, характеризующееся автономной гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) и, как следствие, повышением инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у лиц с законченным физиологическим ростом. У пациентов с акромегалией развивается патологический диспропорциональный периостальный рост костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов; нарушение морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез; процессов метаболизма. Отмечено повышение рисков развития некоторых форм рака: рака толстого кишечника, рака щитовидной железы [1–3]. Чаще всего имеет место поздняя диагностика заболевания: ретроспективные исследования показывают, что акромегалию можно выявлять на 4–10 лет раньше реальных сроков установления диагноза. Медленное развитие заболевания может быть одной из причин того, что акромегалия впервые диагностируется очень поздно, характеризуется быстрой инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни в среднем на 10 лет. Смертность среди больных акромегалией при отсутствии лечения в два раза превышает общепопуляционный уровень, хотя своевременная диагностика и адекватное лечение могут полностью изменить данную ситуацию.

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата являются клинически важным и часто необратимым осложнением акромегалии даже после нормализации секреции СТГ и ИФР-1 [4, 5]. Данные осложнения встречаются у 25–40% пациентов, что существенно снижает качество их жизни [6, 7]. Гиперпродукция СТГ и ИФР-1

увеличивает регенерацию костной ткани с изменением кортикальных и трабекулярных структур костей, что влияет на их качество и метаболизм [1, 2, 8]. Влияние СТГ и ИФР-1 на костную и хрящевую ткань приводит к формированию нарушений опорно-двигательного аппарата, которые сопровождаются выраженным болевым синдромом, усиливающимся при физической нагрузке. Наиболее характерными нарушениями опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией являются гипертрофические артропатии периферического и осевого скелета, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, синдром запястного канала. Примерно у 50% пациентов с акромегалией развивается поражение позвоночника с выраженным кифозом грудного отдела, компенсаторным усилением поясничного лордоза [6, 7], возникающими вследствие увеличения тел позвонков, расширения межпозвонковых дисков, формирования остеофитов [4]. Эти изменения приводят к появлению болей, деформации и переломам тел позвонков. Одними из наиболее значимых клинических проявлений нарушения архитектоники и ремоделирования костей являются компрессионные переломы позвонков, которые в долгосрочной перспективе могут привести к хроническому болевому синдрому [9]. По результатам исследования G. Mazziotti et al. 2017 г., в которое было включено 248 пациентов с акромегалией, распространенность переломов позвонков составила 31,45% [10]. S. Bonadonna et al. в 2005 г. впервые оценили частоту встречаемости переломов позвонков у постменопаузальных пациенток с акромегалией, которая составила 52,8% [11]. Известно, что в общей популяции переломы позвонков ассоциированы не только со снижением качества жизни, но и с повышением смертности [12].

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

В физиологических концентрациях СТГ и ИФР-1 поддерживают равновесие в балансе между образованием и резорбцией кости. Эти гормоны являются одними из наиболее значимых модуляторов метаболизма кости [1]. В условиях избыточной выработки СТГ и ИФР-1 происходит нарушение регенерации костной ткани: активность остеокластов превышает активность остеобластов, что приводит к специфическим микроархитектурным изменениям губчатой кости и потере костной массы [13, 14].

СТГ оказывает воздействие на костную ткань несколькими путями. Гормон роста может влиять на метаболизм кости, непосредственно стимулируя локальный синтез ИФР-1, что приводит к увеличению синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов, а также митотической активности клеток [1, 15]. Этот механизм реализуется под контролем эндогенного паратиреоидного гормона [16]. СТГ является анаболическим для кости гормоном, но его хронический избыток приводит к ускорению костного ремоделирования со снижением прочности кости [2, 13].

Непосредственный эффект СТГ на костную систему заключается в подавлении экспрессии фетального антигена-1, что увеличивает экспрессию костных морфогенетических белков, которые вместе с ключевым компонентом сигналинга Wnt стимулируют остеобластогенез [17]. СТГ стимулирует продукцию остеокальцина, его карбоксилирование и накопление в костном матриксе [1].

Большинство системных эффектов СТГ реализуется опосредованно через гиперпродукцию ИФР-1 в печени. Вероятно, именно этот механизм является определяющим в механизме повреждения костной ткани, тогда как локальный ИФР-1 может играть более важную роль для трабекулярной структуры кости [16]. ИФР-1 способен стимулировать остеобластогенез путем стабилизации бета-катенина, ключевого компонента сигналинга Wnt [16, 18]. Экспрессия лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) стимулируется ИФР-1, что уменьшает экспрессию остеопротегерина. Последний является рецептором-приманкой для лиганда рецептора активатора нуклеинового комплекса (RANKL) и угнетает остеокластогенез [19]. Кроме того, ИФР-1 стимулирует активность и экспрессию 1α -гидроксилазы, что увеличивает сывороточные уровни 1,25-дигидроксивитамина D, одновременно с этим СТГ увеличивает продукцию белка, связывающего витамин D [20, 21].

Имеются сведения о возможности влияния особенностей самого рецептора СТГ (рСТГ) на метаболизм костной ткани. Так, E.O. List et al. в 2020 г. наблюдали у мышей, нокаутных по рСТГ, нарушение формирования костей и снижение скорости аппозиции минералов [22]. Описаны мутации и полиморфизмы гена, кодирующего рСТГ, у людей с несиндромальным прогнатизмом нижней челюсти, различными типами скелетно-лицевого профиля, а также при низкорослости [23–26].

В клинических исследованиях показана потенциальная прогностическая ценность изучения изоформ рСТГ

в отношении возникновения переломов позвонков. Известно о наличии двух изоформ рСТГ: дикого типа или полноразмерной формы (fl-рСТГ) и мутированной/делезированной изоформы, которая характеризуется нарушением транскрипции экзона 3 (d3-рСТГ). Экзон 3 кодирует часть внеклеточного домена рСТГ [27], и его присутствие или отсутствие приводит к разному сродству к его лиганду – СТГ [28]. Данные по влиянию особенностей рСТГ на костную ткань в рамках клинических исследований противоречивы. В одном исследовании показано, что у пациентов с акромегалией, носителей изоформы d3-рСТГ, наблюдалась повышенная распространенность переломов позвоночника, по сравнению с носителями fl-рСТГ [29], независимо от контроля заболевания и лечения. В то же время в другой работе этой связи не наблюдалось [29]. Таким образом, нужны более обширные исследования по этому вопросу.

ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ И ПОРАЖЕНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Лечение остеоартропатии, связанной с акромегалией, остается сложной задачей, в особенности у пациентов с высокими уровнями СТГ и ИФР-1, длительной продолжительностью активного заболевания, при наличии ранее существовавших переломов позвоночника и гипогонадизма, недостаточности витамина D и сахарном диабете: все эти аспекты являются значимыми факторами риска поражения опорно-двигательного аппарата [30–33].

Всем пациентам с СТГ-продуцирующей аденомой гипофиза рекомендуется трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия [34, 35]. На сегодняшний день известно, что даже у пациентов, находящихся в ремиссии после операции, нарушения костной ткани сохраняются. Более того, порядка 50% прооперированных пациентов с акромегалией не достигают ремиссии и нуждаются в дополнительной терапии. В этих случаях назначается медикаментозное лечение [15].

В настоящее время для терапии акромегалии доступны три класса лекарственных средств: аналоги соматостатина (АС) первого поколения (октреотид, ланреотид), АС второго поколения (пасиреотид), агонисты дофаминовых рецепторов 2-го типа (каберголин) и антагонисты рецептора СТГ (пэгвисомант). Агонисты дофамина не имеют зарегистрированных показаний для лечения акромегалии. Мультилигандные АС второго поколения для терапии акромегалии не зарегистрированы в Российской Федерации.

АС являются синтетическими производными природного гипоталамического нейропептида соматостатина, который в норме подавляет секрецию СТГ и некоторых других гормонов. В зависимости от периода полувыведения различают АС короткого и пролонгированного действия. АС взаимодействуют с трансмембранными рецепторами, сопряженными с G-белками, – соматостатиновыми рецепторами на соматотропинах. Активация соматостатиновых рецепторов приводит к снижению гормональной опухолевой секреции и пролиферации, стимуляции

апоптоза и угнетению синтеза различных белков, включая факторы ангиогенеза. Различают пять классических подтипов соматостатиновых рецепторов. АС первого поколения с наибольшей афинностью связываются с соматостатиновыми рецепторами 2-го типа, в то время как мультилигандные АС связываются с соматостатиновыми рецепторами 1, 2, 3 и 5-го типов.

В качестве первой линии медикаментозной терапии акромегалии рекомендуется применение АС пролонгированного действия первого поколения. Однако вероятность достижения целевых значений ИФР-1 и СТГ на фоне терапии составляет не более 55% [36].

Предикторами чувствительности к терапии являются ответ СТГ и ИФР-1 на тест с октреотидом, женский пол, пожилой возраст, гипоинтенсивный сигнал новообразования при Т2-взвешенном изображении по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), густогранулированный тип соматотропиномы, а также высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов 2-го типа, отсутствие герминальной мутации в гене белка, взаимодействующего с арильным углеводородным рецептором (AIP), или высокая экспрессия белка AIP при иммуногистохимическом исследовании опухоли [37, 38].

Потенциальное прямое влияние этих препаратов на метаболизм костной ткани до конца не выяснено. В ряде исследований было показано, что лечение АС 2-го поколения снижает частоту переломов позвоночника при акромегалии за счет косвенного воздействия на костный метаболизм, опосредованного снижением или нормализацией циркулирующих уровней СТГ, ИФР-1 [39].

Основные трудности в выборе тактики лечения при акромегалии возникают при частичной или полной резистентности пациентов к терапии АС [40]. Кроме того, у ряда пациентов выявляется непереносимость этих препаратов. К побочным эффектам терапии относятся симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (чаще – диарея, реже – запоры, метеоризм), гепатобилиарной системы (расширение желчных протоков, образование взвеси в желчном пузыре), выпадение волос, брадикардия, нарушение углеводного обмена [41].

В этих случаях в качестве второй линии медикаментозной терапии акромегалии рекомендуется назначение пэгвисоманта. Пэгвисомант (ПЭГ) является пегилированным генетически модифицированным аналогом человеческого СТГ, который активно и селективно взаимодействует с одной из субъединиц димеризованного рецептора СТГ и блокирует стимуляцию второй субъединицы, препятствуя, таким образом, нормальному функционированию рецептора, передаче сигнала и биологическому действию СТГ в периферических тканях. Блокада действия СТГ под влиянием ПЭГ приводит к снижению концентраций свободного ИФР-1 в сыворотке крови, а также белка-3, связывающего ИФР [42]. ПЭГ обладает высокой селективностью в отношении рецепторов СТГ и не взаимодействует с рецепторами других гормонов. Этот препарат имеет дозировки 10, 15, 20 мг, выпускается в форме лиофилизата или лиофилизированного порошка, требует разведения и вводится подкожно 1 раз в сутки.

Применение ПЭГ рекомендуется больным акромегалией с агрессивным течением заболевания после аденомэктомии, лучевой терапии, при наличии резистентности к АС первого и второго поколения. Согласно клиническим наблюдениям, чувствительность к ПЭГ зависит от возраста диагноза, индекса массы тела, базального уровня ИФР-1. Как правило, стартовая доза и скорость титрации более высокие у молодых пациентов, у лиц с избыточной массой тела, а также у больных с нарушениями углеводного обмена. В ряде случаев (при отсутствии возможности проведения хирургического вмешательства или лучевого лечения) его применяют в качестве первичной медикаментозной терапии [43].

Необходимо отметить, что ПЭГ может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с АС. Комбинированная терапия целесообразна при частичной резистентности к АС, при большом объеме остаточной опухолевой ткани для предотвращения ее роста. Такой режим лечения обладает высокой эффективностью, позволяет нивелировать неблагоприятное влияние АС на углеводный обмен, стабилизировать рост опухоли, при этом требует меньших доз препаратов [44, 45]. Своевременное включение препарата в лечебную схему позволяет избежать повторного оперативного вмешательства, радиохирургического лечения или назначения избыточно высоких доз АС [46].

По данным 10-летнего международного обсервационного исследования ACROSTUDY с участием 2 221 пациента, контроль акромегалии на фоне монотерапии ПЭГ или в комбинации с АС по разным национальным когортам наблюдался в 61–72% случаев, составив в среднем 62%. Биохимическая ремиссия сопровождалась уменьшением коморбидности, улучшением показателей углеводного обмена, снижением кардиоваскулярных рисков, увеличением толерантности к физической нагрузке [47].

В России ПЭГ зарегистрирован под торговым названием «Сомаверт» для лечения пациентов с акромегалией, у которых отсутствовал адекватный ответ на хирургическое лечение, лучевую терапию и у которых высокодозное лечение АС не способствовало нормализации концентрации ИФР-1 или наблюдалась непереносимость данной группы лекарственных средств.

В кросс-секционных и проспективных исследованиях показано, что как при использовании ПЭГ, так и при применении АС достижение биохимического контроля приводило к уменьшению риска перелома позвонков [48, 49].

Недавние исследования показали, что ПЭГ может модулировать пролиферацию, дифференцировку и минерализацию клеток остеобластов посредством блокады действия избытка СТГ [50]. Так, в пилотном исследовании S. Chiloiro et al. 2024 г. была изучена потенциальная прогностическая роль изоформы рСТГ в развитии переломов позвоночника у пациентов с акромегалией, получавших ПЭГ и пасиреотид [51]. Все пациенты с переломами позвоночника были носителями изоформы fl-рСТГ. В ходе исследования выявлено, что пациентам с акромегалией, у которых был обнаружен d3-рСТГ, требуется более низкая доза пэгвисоманта и более короткая продолжительность лечения для нормализации уровня СТГ в течение

первого года лечения [52]. В этом исследовании пациенты с акромегалией, которые являлись носителями изоформы d3-рСТГ, показали лучший клинический ответ на терапию ПЭГ [53]. Хотя лежащие в основе молекулярные механизмы все еще окончательно не изучены, ранее предполагалось, что d3-рСТГ обладают повышенным сродством к ПЭГ и нативному СТГ, повышенной способностью к димеризации и, следовательно, усиленной внутриклеточной передаче сигнала [53]. Было выдвинуто предположение, что блокирование рецептора с такими улучшенными функциональными свойствами приведет к усилению ингибирующего действия ПЭГ. Кроме того, различия в способности усваивать ПЭГ также могут быть причиной этих результатов. Эти предполагаемые молекулярные механизмы могут объяснить более низкую частоту переломов позвоночника у пациентов с акромегалией, носителей изоформы d3-рСТГ, получавших ПЭГ, по сравнению с носителями изоформы fl-рСТГ. Эффект рСТГ, по-видимому, ослабевает по мере увеличения продолжительности лечения, возможно, из-за постепенного насыщения рСТГ [54].

С точки зрения влияния комбинированного режима на поражение костной ткани при акромегалии любопытны результаты клинического исследования Chiloire et al. 2024 г., включавшего пациентов с акромегалией. Одна группа пациентов получала пасиреотид LAR с ПЭГ, другая часть – ПЭГ в монотерапии, также были выделены группы пациентов, получавших ПЭГ с октреотидом, и монотерапию пасиреотидом LAR. У пациентов, получавших пасиреотид LAR в комбинации с ПЭГ, не произошло ни одного перелома позвонков, не выявлено снижения плотности костной ткани и отмечена тенденция к улучшению показателей костного метаболизма в отличие от остальных групп. Авторы высказали предположение, что рецепторный и пострецепторный путь могут играть роль в патогенезе нарушений костного обмена при акромегалии.

Определенную роль может играть и нормализация уровня ИФР-1, и прямое влияние ПЭГ на рСТГ, таким образом, достигается синергия двух препаратов [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение пациентов с акромегалией при поражении опорно-двигательного аппарата представляет собой трудную клиническую задачу. В последние годы получены новые сведения по этой проблеме. В данной статье приведены актуальные сведения по распространенности, патогенезу поражений опорно-двигательного аппарата при акромегалии, а также выбору медикаментозного лечения пациентов для устранения гиперсекреции СТГ и ИФР-1, т. к. данная мера является наиболее важной для больных с осложненным течением заболевания.

Выбор тактики для устранения гиперсекреции СТГ и ИФР-1 должен осуществляться в индивидуальном порядке с учетом предшествующей терапии и ответа на нее. Как АС, так и ПЭГ могут успешно использоваться у пациентов с акромегалией при поражениях опорно-двигательного аппарата. С точки зрения патогенеза нарушения костного метаболизма, а также по результатам приведенных в статье клинических данных, использование комбинированной терапии АС с ПЭГ может быть перспективным у больных с акромегалией при остеоартропатии, учитывая наличие у ПЭГ положительного влияния на кость, не связанного непосредственно с устранением гиперсекреции СТГ. Полученные в последние годы новые сведения по патогенезу нарушений опорно-двигательного аппарата, по роли особенностей рСТГ при лечении пациента способны привести к совершенствованию стандартов терапии акромегалии.



Поступила / Received 04.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025

Принята в печать / Accepted 10.04.2025

Список литературы / References

- Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev.* 2008;5(5):535–559. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0036>.
- Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):384–394. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2937>.
- Danilowicz K, Sosa S. Acromegaly and Cancer: An Update. *Arch Med Res.* 2023;54(8):102914. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00113-4>.
- Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e937–e946. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>.
- Brue T, Rahabi H, Barry A, Barlier A, Bertherat J, Borson-Chazot F et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). *Ann Endocrinol.* 2023;84(6):697–710. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.08.003>.
- Giustina A. Acromegaly and vertebral fractures: facts and questions. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(4):274–275. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.011>.
- Chiloire S, Giampietro A, Gagliardi I, Bondanelli M, Veleno M, Ambrosio MR et al. Impact of the diagnostic delay of acromegaly on bone health: data from a real life and long term follow-up experience. *Pituitary.* 2022;25(6):831–841. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01266-4>.
- Князева ОВ, Молитвослова НН, Рожинская ЛЯ. Частота выявляемости новообразований щитовидной железы у пациентов с акромегалией. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2015;11(3):34–38. <https://doi.org/10.14341/ket2015334-38>.
- Knyazeva OV, Molitvoslovova NN, Rozhinskaya LYa. The prevalence of thyroid tumors in patients with acromegaly. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2015;11(3):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2015334-38>.
- Claessen KJMA, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2016;103(1):86–95. <https://doi.org/10.1159/000375450>.
- Mazziotti G, Maffezzoni F, Frara S, Giustina A. Acromegalic osteopathy. *Pituitary.* 2017;20(1):63–69. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0758-6>.
- Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: A cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(10):1837–1844. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050603>.
- Skjoldt MK, Abrahamsen B. New insights in the pathophysiology, epidemiology, and response to treatment of osteoporotic vertebral fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(11):e1175–1185. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad256>.
- Killinger Z, Payer J, Lazurova I, Imrich R, Homerova Z, Kuzma M et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(4):713–720. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.004>.
- Цориев ТТ, Белая ЖЕ. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(2):121–129. <https://doi.org/10.14341/probl9305>.
- Tsoriiev TT, Belaya ZhE. Bone and joint structural impairments in acromegaly. *Problemy Endokrinologii.* 2018;64(2):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl9305>.
- Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocr Rev.* 2018;39(4):440–488. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00005>.

16. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(9):905–916. <https://doi.org/10.1056/NEJMra067395>.
17. Li H, Bartold PM, Zhang CZ, Clarkson RW, Young WG, Waters MJ. Growth hormone and insulin-like growth factor I induce bone morphogenetic proteins 2 and 4: a mediator role in bone and tooth formation? *Endocrinology*. 1998;139(9):3855–3862. <https://doi.org/10.1210/endo.139.9.6211>.
18. Playford MP, Bicknell D, Boddmer WF, Macaulay VM. Insulin-like growth factor 1 regulates the location, stability, and transcriptional activity of beta-catenin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12103–12108. <https://doi.org/10.1073/pnas.210394297>.
19. Zhao HY, Liu JM, Ning G, Zhao YJ, Chen Y, Sun LH et al. Relationships between insulin-like growth factor-I (IGF-I) and OPG, RANKL, bone mineral density in healthy Chinese women. *Osteoporos Int*. 2008;19(2):221–226. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0440-y>.
20. Halhali A, Diaz L, Sanchez I, Garabedian M, Bourges H, Larrea F. Effects of IGF-I on 1,25-dihydroxyvitamin D (3) synthesis by human placenta in culture. *Mol Hum Reprod*. 1999;5(8):771–776. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.8.771>.
21. Mazziotti G, Maffezzoni F, Giustina A. Vitamin D-binding protein: one more piece in the puzzle of acromegalic osteopathy? *Endocrine*. 2016;52(2):183–186. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0890-0>.
22. List EO, Berryman DE, Jensen EA, Kulkarni P, McKenna S, Kopchick JJ. New insights of growth hormone (GH) actions from tissue-specific GH receptor knockouts in mice. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;63(6):557–567. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000185>.
23. Park HJ, Ahn SJ, Jang J, Kim S, Park Y, Kim K. Genetic effect of single nucleotide polymorphisms in growth hormone receptor gene on the risk of non-syndromic mandibular prognathism in the Korean population. *Orthod Craniofac Res*. 2022;25(3):437–446. <https://doi.org/10.1111/ocr.12554>.
24. Marañón-Vásquez GA, Vieira AR, de Carvalho Ramos AG, Dantas B, Romano FL, Palma-Dibb RG et al. GHR and IGF2R genes may contribute to normal variations in craniofacial dimensions: insights from an admixed population. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2020;158(5):722–730. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.05.016>.
25. Tobón-Arroyave SI, Jiménez-Arbeláez GA, Alvarado-Gómez VA, Isaza-Guzmán DM, Flórez-Moreno GA, Pérez-Cano MI. Association analysis between rs6184 and rs6180 polymorphisms of growth hormone receptor gene regarding skeletal-facial profile in a Colombian population. *Eur J Orthod*. 2018;40(4):378–386. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx070>.
26. Lin S, Li C, Li C, Zhang X. Growth hormone receptor mutations related to individual dwarfism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1433. <https://doi.org/10.3390/ijms19051433>.
27. Pelsma ICM, Biermasz NR, Pereira AM, Van Furth WR, Appelman-Dijkstra NM, Kloppenburg M et al. Progression of vertebral fractures in long-term controlled acromegaly: A 9-year follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):427–437. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0415>.
28. Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Monica Mezzone M, Zorzi I, Baruffaldi F et al. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine*. 2016;54(2):532–542. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1078-3>.
29. Pontes J, Madeira M, Lima CHA, Ogino LL, de Paula Paranhos Neto F, de Mendonça LMC et al. Exon 3-deleted growth hormone receptor isoform is not related to worse bone mineral density or microarchitecture or to increased fracture risk in acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):163–171. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01096-5>.
30. Chiloire S, Giampietro A, Gagliardi I, Bondanelli M, Veleno M, Ambrosio MR et al. Impact of the diagnostic delay of acromegaly on bone health: data from a real life and long term follow-up experience. *Pituitary*. 2022;25(6):831–841. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01266-4>.
31. Bima C, Chiloire S, Mormando M, Piacentini S, Braccaccia E, Giampietro A et al. Understanding the effect of acromegaly on the human skeleton. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016;11(3):263–270. <https://doi.org/10.1080/17446651.2016.1179108>.
32. Chiloire S, Gagliardi I, Bianchi A, Giampietro A, Medici M, Allora A et al. Cholecalciferol use is associated with a decreased risk of incident morphometric vertebral fractures in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;109(1):e58–68. <https://doi.org/10.1210/clinem.2022.3600000000000000>.
33. Chiloire S, Mirra F, Federico D, Giampietro A, Visconti F, Rossi L et al. The role of growth hormone receptor isoforms and their effects in bone metabolism and skeletal fragility. *Protein Pept Lett*. 2020;27(12):1260–1267. <https://doi.org/10.2174/0929866527666200616151105>.
34. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch M E, Murad M H, Utz A et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. <https://doi.org/10.1210/clinem.2014.2700>.
35. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
36. Ma L, Luo D, Yang T, Wu S, Li M, Chen C et al. Combined therapy of somatostatin analogues with pegvisomant for the treatment of acromegaly: a meta-analysis of prospective studies. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):126. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0545-2>.
37. 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>.
38. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine. *Clin Endocrinol*. 2015;83(1):3–14. <https://doi.org/10.1111/cen.12731>.
39. Lindsay R, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Flowers K. Risk of New Vertebral Fracture. *J Am Med Assoc*. 2001;285(3):7–10. <https://doi.org/10.1001/jama.285.3.320>.
40. Kasuki L, Vieira Neto L, Wildemberg LEA, Colli LM, Castro M, Takiya CM et al. AIP expression in sporadic somatotropinomas is a predictor of the response to octreotide LAR therapy independent of SSTR2 expression. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(3):25–29. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0020>.
41. Bevan JS, Newell-Price J, Wass JAH, Atkin SL, Bouloux PM, Chapman J et al. Home administration of lanreotide Autogel by patients with acromegaly, or their partners, is safe and effective. *Clin Endocrinol*. 2008;68(3):343–349. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03044.x>.
42. Дзеранова ЛК, Поваляева АА, Романова АА, Пржицкая ЕГ, Пигарова ЕА, Федорова НС. Пэгвисомант и современные подходы к медикаментозному лечению акромегалии (обзор литературы и описание клинического случая). *Ожирение и метаболизм*. 2020;16(4):73–79. <https://doi.org/10.14341/omet12207>.
43. Дзеранова ЛК, Поваляева АА, Романова АА, Пржицкая ЕГ, Пигарова ЕА, Федорова НС. Пэгвисомант и современные подходы к лечению акромегалии (literature review and case report). *Obesity and Metabolism*. 2019;16(4):73–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12207>.
44. Fleseriu M, Fuhrer-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>.
45. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Nuzzo M, Cimino V, Fusco A et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. *J Bone Miner Res*. 2006;21(4):520–528. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050603>.
46. Feola T, Cozzolino A, Simonelli I, Sbardella E, Pozza C, Giannetta E et al. Pegvisomant Improves Glucose Metabolism in Acromegaly: A Meta-Analysis of Prospective Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2892–2902. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018.02281>.
47. Lim DST, Fleseriu M. Personalized Medical Treatment of Patients With Acromegaly. *Rev Endocr Pract*. 2022;28(3):321–332. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.12.017>.
48. Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Fernandez-Llamos F, Pontarolo R. Effectiveness and safety of pegvisomant: a systematic review and meta-analysis of observational longitudinal studies. *Endocrine*. 2019;63(1):18–26. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1729-7>.
49. Chiloire S, Mormando M, Bianchi A, Giampietro A, Milardi D, Bima C et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in “difficult” patients with acromegaly with different biochemical outcomes after multimodal treatment. *Endocrine*. 2018;59(2):449–453. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1391-5>.
50. Chiloire S, Mazziotti G, Giampietro A, Bianchi A, Frara S, Mormando M et al. Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2018;21(3):302–308. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0873-7>.
51. Fleseriu M, Biller B, Freda P, Gadelma M, Giustina A, Katznelson L et al. Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>.
52. Chiloire S, Costanza F, Giampietro A, Infante A, Mattogno PP, Angelini F et al. GH receptor polymorphisms guide second-line therapies to prevent acromegaly skeletal fragility: preliminary results of a pilot study. *Front Endocrinol*. 2024;15:1414101. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1414101>.
53. Bianchi A, Giustina A, Cimino V, Pola R, Angelini F, Pontecorvi A et al. Influence of growth hormone receptor d3 and full-length isoforms on biochemical treatment outcomes in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2015–2022. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-133>.
54. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667–678. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>.
55. Padova G, Borzi G, Incurvaia L, Siciliano G, Miglione V, Vetri M, Tita P. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2011;8(3):37–43. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06376-0>.
56. Fiebrich H-B, Van Den Berg G, Kema IP, Links TP, Kleibouker JH, Van Beek AP et al. Deficiencies in fat-soluble vitamins in long-term users of somatostatin analogue. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11-12):1398–1404. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04479>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Ворохобина

Концепция и дизайн исследования – Н.В. Ворохобина, С.Н. Фогт

Написание текста – С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Сбор и обработка материала – С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Обзор литературы – С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Анализ материала – С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова, К.А. Баландина, Р.К. Галахова

Редактирование – Н.В. Ворохобина, С.Н. Фогт, А.В. Кузнецова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Ворохобина

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia V. Vorokhobina

Study concept and design – Natalia V. Vorokhobina, Sergei N. Fogt

Text development – Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova, Kseniya A. Balandina, Ravilya K. Galakhova

Collection and processing of material – Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova, Kseniya A. Balandina, Ravilya K. Galakhova

Literature review – Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova, Kseniya A. Balandina, Ravilya K. Galakhova

Material analysis – Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova, Kseniya A. Balandina, Ravilya K. Galakhova

Editing – Natalia V. Vorokhobina, Sergei N. Fogt, Alla V. Kuznetsova

Approval of the final version of the article – Natalia V. Vorokhobina

Информация об авторах:

Ворохобина Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; natvorokh@mail.ru

Фогт Сергей Николаевич, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; s_fogt@mail.ru

Кузнецова Алла Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; all-kuznetsova@yandex.ru

Баландина Ксения Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ksenya_sautina@mail.ru

Галахова Равиля Камильевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; rgalakhova@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; natvorokh@mail.ru

Sergei N. Fogt, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; s_fogt@mail.ru

Alla V. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; all-kuznetsova@yandex.ru

Kseniya A. Balandina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ksenya_sautina@mail.ru

Ravilya K. Galakhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology named after Academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; rgalakhova@gmail.com

Подходы к первичной и вторичной профилактике церебральных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом

С.С. Веденская¹, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>, ssveden@yandex.ru

Е.К. Бельтюков¹, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

В.В. Наумова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

В.А. Веденский², <https://orcid.org/0009-0000-5986-9913>, vsevolod.vedensky@yandex.ru

О.Г. Смоленская¹, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>, o.smolenskaya@mail.ru

¹ Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские Горы, д. 1

Резюме

Введение. Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклерозом (МФА) остаются в группе высокого риска повторных ишемических событий.

Цель. Показать эффективность использования двойной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) у пациентов с АГ и МФА.

Материалы и методы. В исследование включено 219 пациентов (средний возраст $59,4 \pm 8,01$ лет) с контролируемой АГ и МФА, из них 110 – АГ 1–2-й стадии (группа 1), 109 – АГ 3-й стадии и атеротромботический ишемический инсульт (ИИ) в анамнезе (группа 2). Всем контролировали коагуляционный гемостаз, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Пациентов рандомизировали в основную группу – прием АСК 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки и группу сравнения – АСК 100 мг/сут. Период лечения составил 6 мес. Качество жизни (КЖ) оценивали по краткой форме опросника SF-36 до рандомизации и через 6 мес. лечения. Через 18 мес. оценивали первичные конечные точки (острая сосудистая катастрофа, сердечно-сосудистая смерть, госпитализация).

Результаты. Добавление ривароксабана к АСК привело к улучшению локальных, глобальных показателей гемостаза и маркеров воспаления, повышению показателей КЖ по физическим и психическим компонентам и снижению риска развития первичных конечных точек. При приеме ривароксабана регистрировалась низкая частота побочных эффектов: малые кровотечения отмечались у 4 (3,7%) пациентов на терапии АСК + ривароксабан. Они проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов и не требовали специального лечения. Большого кровотечения не зарегистрировано ни у одного пациента.

Выводы. Применение двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + ривароксабан) приводит к улучшению показателей гемостаза, маркеров воспаления и КЖ, а также к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, артериальная гипертензия, инсульт, ривароксабан, антитромбоцитарная терапия

Для цитирования: Веденская СС, Бельтюков ЕК, Наумова ВВ, Веденский ВА, Смоленская ОГ. Подходы к первичной и вторичной профилактике церебральных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и мультифокальным атеросклерозом. *Медицинский совет.* 2025;19(6):124–132. <https://doi.org/10.21518/ms2025-089>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the primary and secondary prevention of cerebral complications in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis

Svetlana S. Vedenskaya¹, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>, ssveden@yandex.ru

Evgeny K. Beltyukov¹, <https://orcid.org/0000-0003-2485-2243>, asthma@mail.ru

Veronika V. Naumova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3028-2657>, nika.naumova@gmail.com

Vsevolod A. Vedenskii², <https://orcid.org/0009-0000-5986-9913>, vsevolod.vedensky@yandex.ru

Olga G. Smolenskaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>, o.smolenskaya@mail.ru

¹ Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Patients with arterial hypertension (AH) and multifocal atherosclerosis (MFA) remain at a high risk of recurrent ischemic events.

Aim. To show the effectiveness of using dual antithrombotic therapy (acetylsalicylic acid (ASA) 100 mg per day + rivaroxaban 2.5 mg twice daily) in patients with AH and MFA.

Materials and methods. The study included 219 patients (mean age 59 ± 8 years) with controlled AH and MFA, 110 of them were stage 1–2 AH (group 1), 109 were stage 3 AH and a history of atherothrombotic ischemic stroke (IS) (group 2). Coagulation hemostasis, high-sensitivity reactive protein (hs-CRP) and interleukin-6 (IL-6) levels were monitored in all patients. Patients were randomized into the main group – ASA 100 mg/day + rivaroxaban 2.5 mg 2 times a day and the comparison group – ASA 100 mg/day. The treatment period was 6 months. Quality of life (QOL) was assessed using the short form of the SF-36 questionnaire before randomization and after 6 months of treatment. After 18 months, the primary endpoints (acute vascular accident, cardiovascular death, hospitalization) were evaluated.

Results. The addition of rivaroxaban to ASA led to an improvement in local and global indicators of hemostasis and markers of inflammation, an increase in QOL indicators for physical and mental components, and a reduction in the risk of primary endpoints. When taking rivaroxaban, a low incidence of side effects was recorded: minor bleeding was observed in 4 (3.7%) patients on ASA + rivaroxaban therapy. They were manifested by bleeding from the gums and hemorrhoids and did not require special treatment. No major bleeding has been reported in any patient.

Conclusions. The use of dual antiplatelet therapy (ASA + rivaroxaban) leads to an improvement in hemostasis, markers of inflammation and QOL, as well as to a reduction in the risk of cardiovascular complications.

Keywords: multifocal atherosclerosis, arterial hypertension, stroke, rivaroxaban, antithrombotic therapy

For citation: Vedenskaya SS, Beltyukov EK, Naumova VV, Vedenskii VA, Smolenskaya OG. Approaches to the primary and secondary prevention of cerebral complications in patients with arterial hypertension and multifocal atherosclerosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(6):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-089>.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) и мультифокальный атеросклероз (МФА) (определяемый как поражение двух и более артериальных бассейнов) являются наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологией и вносят существенный вклад в возникновение и развитие атеротромботических осложнений. Хотя современные схемы лечения значительно снизили частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и МФА, сохраняется достаточно высокий остаточный риск даже при оптимальной медикаментозной терапии [1]. В качестве дополнительных предикторов остаточного риска сердечно-сосудистых событий у этой категории пациентов могут выступать нарушения в системе гемостаза и маркеры вялотекущего хронического воспаления. Недавний метаанализ показал, что пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющие постоянную активацию свертывания, о чем свидетельствует повышение уровня Д-димера, подвергались более высокому риску худших краткосрочных и долгосрочных результатов [2]. Роль тромбоцитов в образовании артериальных тромбов хорошо и давно известна, но активное использование антиагрегантов в виде моно-, двойной и тройной терапии не решает полностью проблему профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений [3]. Помимо этого, все больше данных указывает на то, что инициация и стимулирование каскада коагуляции, в которых фактор Ха играет ключевую роль, также вносят важный вклад в развитие ишемических атеротромботических осложнений [4]. Пути гемокоагуляции и агрегации тромбоцитов взаимосвязаны. Например, тромбин вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов [5]. В свою очередь, тромбоциты играют важную роль в усилении генерации тромбина [6]. С каскадом свертывания крови

тесно связаны воспалительные процессы. Тромбин может взаимодействовать с рецептором, активируемым протеазой-1 (Protease-Activated Receptors (PAR)) на поверхности эндотелиальных клеток, фибробластов и моноцитов, вызывая каскад реакций, запускающих выработку провоспалительных цитокинов [7]. У пациентов с МФА и АГ наблюдаются более высокие концентрации воспалительных маркеров, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ) [8, 9]. В последние годы оценка качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, широко внедряется в практику врачей разных специальностей. В недавних работах установлено, что пациенты с АГ и МФА имели низкое психическое и физическое КЖ [10, 11]. Сниженный уровень КЖ может быть фактором риска последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и МФА, поэтому адекватная терапия должна положительно влиять на КЖ. Антикоагулянты играют ключевую роль в профилактике и лечении венозных тромбозных осложнений. Однако имеются данные, что фактор Ха оказывает и негемостатические клеточные эффекты, в первую очередь опосредованные через рецепторы, активируемые протеазой (PAR), влияя на такие патологические процессы, как атеросклероз, воспаление и фиброз [12]. Ввиду этого низкие «сосудистые» дозы ривароксабана, обладающего кроме прямого антикоагулянтного действия различными плейотропными эффектами, могут стать важной терапевтической составляющей для лечения пациентов с АГ и МФА, потенциально улучшая сердечно-сосудистые исходы и снижая риск как первичных, так и повторных ишемических осложнений, связанных с артериальным тромбообразованием.

Цель – показать эффективность использования двойной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) у пациентов с АГ и МФА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 219 пациентов (средний возраст $59,4 \pm 8,01$ лет), все имели МФА, у 110 пациентов была контролируемая АГ 1–2-й стадии (группа 1), у 109 пациентов – контролируемая АГ 3-й стадии и атеротромботический ИИ в анамнезе (группа 2). Все пациенты получали сопоставимую антигипертензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию (АСК 100 мг) в монотерапии. Цифры артериального давления контролировались на целевом уровне, целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) на момент включения в исследование не достигали 78,8% больных. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом УГМУ (протокол от 19.11.2021 г. №10) и проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Критериями невключения в исследование были: пациенты с симптомным атеросклеротическим заболеванием (ишемическая болезнь сердца, заболевания сосудов нижних конечностей), с наличием сахарного диабета, фибрилляции предсердий, геморрагического инсульта в анамнезе. Кальцинированные атеросклеротические бляшки были случайной находкой при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости по другим показаниям. Для исключения воспалительных заболеваний миокарда оценивали клинику и симптомы для данных заболеваний, всем пациентам проводилась трансторакальная эхокардиография. Также не включали пациентов с декомпенсированными заболеваниями печени и почек, эндокринной системы, злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, психическими заболеваниями, соматическими заболеваниями в острой стадии. После включения в исследование пациенты методом конвертов были рандомизированы в две группы: основная группа (55 больных с АГ и 55 больных с АГ + ИИ) – комбинированная двойная антитромботическая терапия (АСК 100 мг/сут + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки) и группа сравнения (55 с АГ и 54 с АГ + ИИ) – стандартная терапия АСК 100 мг/сут. Все больные подвергались тщательному клиническому обследованию. Период лечения составил 6 мес. Диагноз АГ устанавливался согласно российским рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» Российского научного кардиологического общества [13]. МФА диагностировался по данным сонографии с использованием цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой или постоянно-волновой доплерографии. В исследование включались пациенты с МФА с гемодинамически незначимыми стенозами (25–49%). Дислипидемия регистрировалась на основании клинических рекомендаций «Нарушения липидного обмена» [14]. Для выявления нарушений гемостаза всем пациентам определяли показатели гемостазиограммы с помощью скрининговых (локальных) тестов: протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое

время (АЧТВ), фибриноген, D-димер, антитромбин III. Одновременно со стандартной коагулограммой выполнялся глобальный тест тромбодинамики (ТД) с использованием лабораторной диагностической системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» (ООО «ГемаКор», Москва), что дает возможность интегральной оценки работы свертывающей системы в сосудистом русле. К основным параметрам теста относятся: хронометрические (начальная скорость роста сгустка V_i , мкм/мин, скорость роста сгустка V , мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка V_{St} , мкм/мин, время задержки роста сгустка T_{lag} , мин); структурные (размер фибринового сгустка CS , мкм и плотность сгустка D , у. е.); время спонтанного тромбообразования (в норме спонтанные сгустки образовываться не должны). Всем пациентам проводили определение уровня вЧСРБ и ИЛ-6. Оценка КЖ пациентов проводилась с использованием краткой формы опросника состояния здоровья SF-36 до лечения ривароксабаном и через 6 мес. после терапии. Опросник состоит из восьми шкал, которые можно оценивать отдельно: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, психическое здоровье. Шкалы SF-36 могут быть объединены в сводные баллы физического и психического компонентов здоровья [15]. Диапазон оценок для всех шкал SF-36 составляет 0–100 баллов, а для итоговых физического и психического компонентов средний балл составляет 50 со стандартным отклонением ± 10 , причем более высокие баллы указывают на лучшее КЖ [16].

К схемам лечения АСК и АСК + ривароксабан исследуемым при необходимости был добавлен ингибитор протонной помпы. Каждый месяц проводились контроль режима приема лекарственных препаратов и оценка нежелательных явлений, раз в 3 мес. или чаще при необходимости анализировался уровень гемоглобина и креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации. Наблюдение и обследование больных проводили в течение 18 мес.

Статистический анализ был проведен с помощью программы StatTech v.4.7.2 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Данные после проверки на нормальность распределения представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) или медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%). Для парного сравнения независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя зависимыми выборками применяли критерий Уилкоксона. Для сравнения групп по первичным конечным точкам рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% ДИ [17], а также использовали точный тест Фишера, поскольку ожидаемые (теоретические) значения частот в ячейках таблиц сопряженности были менее пяти. Статистические данные считали значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные показатели гемостаза, липидные параметры и маркеры воспаления в общей группе, группе 1 и группе 2 представлены в *табл. 1*.

Все лабораторные показатели в общей группе находились в пределах референсного диапазона. Локальные показатели гемостаза (МНО, АЧТВ, фибриноген) были смещены в сторону гиперкоагуляции у пациентов группы 2. Что касается глобальных тестов гемостаза, то такие показатели, как Vi (инициация свертывания), V и VSt (распространение свертывания), были также выше у пациентов с перенесенным инсультом, несмотря на постоянный прием АСК. Ни в одной группе не были достигнуты целевые показатели ХС-ЛНП. Значения липидных параметров были ниже у лиц с перенесенным ИИ за счет большей приверженности к лечению после перенесенного события. Уровень вчСРБ был также значимо ниже у пациентов группы 2, в то время как ИЛ-6 не отличался между группами.

КЖ было снижено у пациентов общей группы, группы 1 и 2 по всем разделам опросника SF-36. При анализе

отдельных шкал установлено, что наиболее низкие суммарные баллы отмечались как по физическим (общее состояние здоровья: общая группа – 55,8 (50; 62) балла, группа 1 – 57 (50; 62) баллов, группа 2 – 54,5 (50; 62) балла, $p_{1-2} = 0,03$), так и психическим параметрам (жизненная активность: общая группа – 54,5 (45; 60) балла, группа 1 – 56,6 (50; 65) балла, группа 2 – 52,4 (45; 60) балла, $p_{1-2} = 0,003$, и психическое здоровье: общая группа – 64,5 (60; 68) балла, группа 1 – 66,2 (63; 72) балла, группа 2 – 62,8 (60; 68) балла, $p_{1-2} = 0,002$). Также среди пациентов был снижен уровень ролевого функционирования, основанного на физическом (общая группа – 73,4 (50; 100) балла, группа 1 – 73,2 (50; 100) балла, группа 2 – 73,6 (50; 100) балла, $p_{1-2} = 0,91$) и эмоциональном состоянии (общая группа – 78,8 (66,7; 100) балла, группа 1 – 79,4 (66,7; 100) балла, группа 2 – 78,3 (66,7; 100) балла, $p_{1-2} = 0,77$). Психический компонент здоровья общий (общая группа – 47,2 (44,5; 50,9) балла, группа 1 – 47,6 (44,7; 51,4) балла, группа 2 – 46,8 (44,1; 50,4) балла, $p_{1-2} = 0,25$) был ниже физического компонента здоровья (общая группа – 51,4 (48,6; 54,9) балла,

- **Таблица 1.** Лабораторные показатели общей группы, 1-й и 2-й групп
- **Table 1.** Laboratory parameters of the general group, group 1 and group 2

Показатель	Референсные значения	Общая группа (n = 219)	Группа 1 (n = 110)	Группа 2 (n = 109)	p_{1-2}
ПТИ, %	83,4–128,8	99,1 (89,6; 108,5)	99,5 (89,5; 109,3)	98,7 (90; 108,5)	0,66
МНО, у. е.	0,90–1,08	0,98 (0,92; 1)	0,96 (0,9; 1)	0,99 (0,94; 1)	0,002
АЧТВ, с	23,4–31,5	27 (24,3; 29,3)	27,7 (25,1; 30,2)	26,3 (23,4; 28,5)	0,008
фибриноген, г/л	1,54–3,98	3,2 (2,8; 3,7)	3,1 (2,6; 3,5)	3,3 (2,9; 3,8)	0,001
Д-димер, мкг/мл	0,00–0,44	0,37 (0,26; 0,47)	0,36 (0,24; 0,46)	0,38 (0,28; 0,48)	0,30
Антитромбин III, %	79,0–119,8	98,4 (90,7; 106,5)	98,8 (90,5; 106,4)	98,1 (90,8; 106,7)	0,73
V, мкм/мин	20–29	28,5 (25,9; 30,1)	27,9 (25,4; 29,3)	29,1 (26,8; 31,6)	0,03
Ttag, мин	0,6–1,5	0,95 (0,8; 1)	0,92 (0,8; 1)	0,99 (0,9; 1,1)	0,08
Vi, мкм/мин	38–56	55 (52; 58,4)	53,8 (50,4; 57,5)	56,2 (53,8; 59)	<0,001
VSt, мкм/мин	20–29	28,5 (25,9; 30,1)	27,9 (25,4; 29,3)	29,1 (26,8; 31,6)	0,03
CS, мкм	800–1200	1 150 (1 063; 1 231)	1 141 (1 059; 1 219)	1 158 (1 080; 1 245)	0,29
D, у. е.	15 000–32 000	23 057 (21 253; 25 052)	22 851 (21 070; 24 844)	23 265 (21 276; 25 176)	0,25
ОХС, ммоль/л	2,8–5,2	5 (4; 5,9)	5,5 (4,6; 6,4)	4,5 (3,6; 5,3)	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	1,1–3,4	3,1 (2,1; 4)	3,5 (2,6; 4,3)	2,6 (1,4; 3,5)	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0–1,7	1,5 (1,2; 1,7)	1,6 (1,2; 1,8)	1,4 (1,2; 1,6)	0,02
ТГ, ммоль/л	0,1–2,2	1,5 (1; 1,7)	1,5 (0,9; 1,7)	1,5 (1; 1,7)	0,62
ХС не-ЛВП, ммоль/л	<3,4	3,5 (2,6; 4,5)	4 (3; 4,7)	3,1 (2,1; 4)	<0,001
вчСРБ, мг/л	0,0–5,0	2,2 (0,5; 3,6)	3,1 (1,2; 4,3)	1,3 (0,35; 1,7)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	0–7	3,9 (1,5; 13,6)	3,2 (1,5; 12,9)	5 (1,8; 13,6)	0,31

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6, МНО – международное нормализованное отношение, ПТИ – протромбиновый индекс, CS – размер фибринового сгустка, D – плотность сгустка, Ttag – время задержки роста сгустка, V – скорость роста сгустка, Vi – начальная скорость роста сгустка, VSt – стационарная скорость роста сгустка.

группа 1 – 51,8 (48,8; 55,1) балла, группа 2 – 51,1 (48,1; 54,6) балла, $p_{1-2} = 0,19$). Самые низкие показатели КЖ зарегистрированы у пациентов с перенесенным инсультом.

Далее в соответствии с целью исследования проводили анализ изученных показателей у пациентов основной группы и группы сравнения при включении в исследование и через 6 мес. приема препаратов. Сравнительная характеристика показателей системы гемостаза в основной группе и группе сравнения представлена в *табл. 2*.

На фоне лечения низкими дозами ривароксабана (основная группа) отмечалось значимое улучшение практически всех локальных и глобальных показателей гемостаза, за исключением МНО, уровень которого не изменился на терапии ривароксабаном. У пациентов группы сравнения не наблюдалось значимых отклонений

от исходных данных либо отмечался сдвиг гемостазиологических параметров в сторону гиперкоагуляции. Так, локальные показатели, такие как ПТИ и Д-димер, были достоверно выше, а антитромбин III ниже у пациентов группы сравнения, не выходя при этом за пределы референсных значений. Скорость роста сгустка и начальная скорость роста сгустка также были выше в группе сравнения, что свидетельствует о распространении процесса свертывания.

Характеристики показателей липидного спектра в динамике у пациентов обеих групп представлены в *табл. 3*.

Улучшение показателей липидного спектра отмечалось у пациентов обеих групп, но в группе приема ривароксабана значимых изменений было больше. Так, основной атерогенный показатель ХС ЛНП в основной группе снизился на 29%, а в группе сравнения на 20%, такая же

- **Таблица 2.** Динамика показателей гемостаза у больных основной группы и группы сравнения
- **Table 2.** Dynamics of hemostasis parameters in patients of the main group and the comparison group

Показатели	Основная группа (n = 110)		p	Группа сравнения (n = 109)		p
	исходно	через 6 мес.		исходно	через 6 мес.	
ПТИ, %	100,3 (91,2; 109,4)	93,7 (85; 101,9)	<0,001	97,9 (89,3; 108,5)	102,3 (93,9; 110)	<0,001
МНО, у.е.	0,98 (0,9; 1)	0,98 (0,9; 1)	0,82	0,98 (0,9; 1)	0,98 (0,9; 1)	0,28
АЧТВ, с	27,4 (24,6; 29,3)	28,7 (26,6; 30,5)	<0,001	26,1 (24; 29,3)	26,7 (27,7; 28,3)	0,62
фибриноген, г/л	3,2 (2,8; 3,7)	2,8 (2,4; 3,1)	<0,001	3,2 (2,8; 3,5)	3,3 (2,9; 3,7)	0,08
Д-димер, мкг/мл	0,38 (0,30; 0,48)	0,24 (0,16; 0,34)	<0,001	0,34 (0,24; 0,46)	0,41 (0,31; 0,48)	<0,001
Антиромбин III, %	100,4 (90,9; 108,3)	102,9 (97,7; 108,7)	<0,001	96,5 (90,1; 103,5)	92,6 (86,3; 98,9)	<0,001
V, мкм/мин	28,3 (25,6; 30)	23,4 (22,2; 24,3)	<0,001	28,7 (26,1; 30)	29 (26,8; 29,9)	0,08
Tlag, мин	0,96 (0,8; 1)	1,02 (0,9; 1)	0,04	0,9 (0,8; 1)	0,9 (0,9; 1)	0,12
Vi, мкм/мин	54,8 (51,6; 58,4)	48,2 (45,7; 50,9)	<0,001	55,2 (52,2; 58,4)	55,1 (53,5; 57,3)	0,58
VSt, мкм/мин	28,3 (25,6; 30)	23,4 (22,2; 24,3)	<0,001	28,7 (26,1; 30)	29 (26,8; 29,9)	0,08
CS, мкм	1 143,6 (1 058; 1 232)	1 014,3 (985; 1 052)	<0,001	1 155,5 (1 073; 1 228)	1 160,3 (1 103; 1 204)	0,51
D, у.е.	23 207 (21 293; 25 095)	20 114 (20 114; 22 458)	<0,001	22 905 (21 097; 24 930)	23 079 (21 702; 24 544)	0,72

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

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.** Липидные параметры у пациентов основной группы и группы сравнения
- **Table 3.** Lipid parameters in patients of the main group and the comparison group

Шкала	Основная группа (n = 110)		p	Группа сравнения (n = 109)		p
	исходно	через 6 мес.		исходно	через 6 мес.	
ОХС, ммоль/л	5 (4,1; 5,9)	4,2 (3,9; 4,9)	<0,001	5 (3,8; 6)	4,3 (3,7; 4,9)	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1 (2,2; 4,0)	2,2 (1,5; 2,7)	<0,001	3 (2; 4)	2,4 (1,8; 2,9)	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,7)	1,5 (1,2; 1,7)	<0,001	1,5 (1,2; 1,8)	1,5 (1,2; 1,7)	0,23
ТГ, ммоль/л	1,5 (0,9; 1,6)	1,4 (1; 1,5)	0,04	1,5 (1; 1,9)	1,3 (0,9; 1,6)	0,01
ХС не-ЛВП, ммоль/л	3,6 (2,7; 4,5)	2,6 (1,9; 3,1)	<0,001	3,5 (2,6; 4,4)	2,8 (2,3; 3,3)	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде Ме (25%; 75%).

ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС не-ЛВП – холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

тенденция прослеживается относительно ХС не-ЛВП: снижение в основной группе на 27,8%, а в группе сравнения на 20%. Небольшая положительная динамика в группе сравнения может быть связана с постоянным контролем соблюдения диетических рекомендаций.

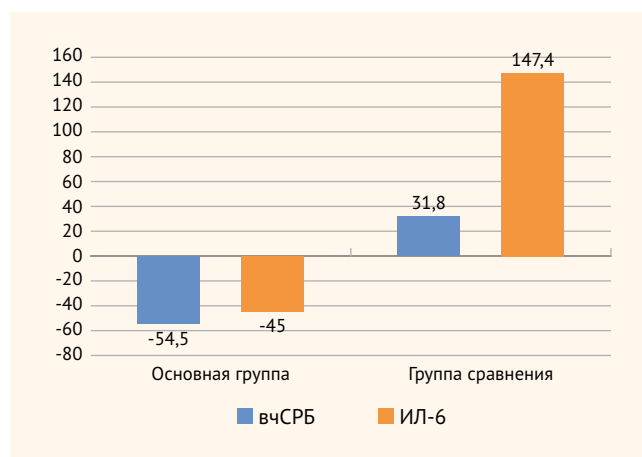
Динамика показателей хронического воспаления в течение 6 мес. лечения в обеих группах представлена на *рисунке*.

Показатели хронического воспаления исходно в основной группе и группе сравнения не отличались: уровень вЧСРБ составил 2,2 мг/л (0,5; 3,5) и 2,2 мг/л (0,6; 3,8) соответственно, ИЛ-6: 4 пг/мл (1,5; 14) и 3,8 пг/мл (1,6; 13) соответственно. Через 6 мес. лечения отмечалась совершенно разнонаправленная тенденция в изменении этих показателей. В основной группе оба показателя значительно снизились (вЧСРБ: 1 мг/л (0,4; 1,3), $p < 0,001$, снижение на 54,5%, ИЛ-6: 2,2 пг/мл (1,5; 4,7), $p = 0,001$, снижение на 45%), а в группе сравнения повысились (вЧСРБ: 2,9 мг/л (1,8; 3,8), $p = 0,001$, повышение на 31,8%, и ИЛ-6: 9,4 пг/мл (3,1; 21,7), $p = 0,008$, рост на 147,4% соответственно).

Применение двойной антитромбоцитарной терапии может улучшить КЖ пациентов с АГ и МФА. В настоящем исследовании пациенты основной группы имели более высокие показатели КЖ, связанного со здоровьем, относительно момента включения в исследование. Отмечались значительно более высокие баллы по сравнению с исходными характеристиками как по всем шкалам SF-36, включающим физические и психические компоненты здоровья, так и по итоговым компонентам: физическому

● **Рисунок.** Динамика показателей хронического воспаления в течение 6 мес. лечения

● **Figure.** Dynamics of indicators of chronic inflammation during 6 months of treatment



● **Таблица 4.** Результаты статистического анализа по первичным конечным точкам основной группы и группы сравнения

● **Table 4.** Results of statistical analysis on the primary endpoints of the main group and the comparison group

Первичная конечная точка	Основная группа (n = 110)	Группа сравнения (n = 109)	ОР (95% ДИ)
Острая сосудистая катастрофа, n (%)	1 (0,91%)	5 (4,6%)	5,05 (0,599–42,489)
Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	6 (5,5%)	8 (7,3%)	1,346 (0,483–3,750)
Госпитализация по всем причинам, n (%)	6 (5,5%)	19 (17,4%)	3,196 (1,327–7,695)
Смерть по сердечно-сосудистым причинам, n (%)	1 (0,91%)	3 (2,75%)	3,028 (0,320–28,657)

и психическому. У пациентов группы сравнения отмечалось улучшение КЖ только по отдельным компонентам физического здоровья: физическое функционирование: исходно – 86,2 (80; 95) балла, через 6 мес. – 88,3 (85; 95) балла, $p < 0,001$, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием: исходно – 72,7 (50; 100) балла, через 6 мес. – 78,2 (50; 100) балла, $p < 0,001$, интенсивность боли – 97,2 (51; 100) балла, через 6 мес. – 98,2 (62; 100) балла, $p = 0,03$. Показатель общего состояния здоровья существенно снизился у данной группы пациентов – 55,6 (50; 67) балла, через 6 мес. – 48,4 (37; 57) балла, $p < 0,001$.

Первичными конечными точками эффективности терапии были развитие острой сосудистой катастрофы в виде ИИ, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по различным причинам и госпитализация, связанная с сердечно-сосудистой патологией. Результаты статистического анализа по первичным конечным точкам представлены в *табл. 4*.

Риск развития острой сосудистой катастрофы (ОР, 5,05 95% ДИ, 0,599–42,489; $p = 0,12$) на фоне применения АСК + ривароксабана оказался в 5,1 раза ниже в сравнении с группой АСК, хотя и не достиг статистически значимых различий в связи с относительно небольшой продолжительностью наблюдения. Снижение ОР развития острой сосудистой катастрофы составило 80,2%. Госпитализация по всем причинам была зарегистрирована у 6 пациентов основной группы и у 19 больных группы сравнения (ОР, 3,1967; 95% ДИ, 1,327–7,695; $p = 0,01$), снижение ОР на 68,4%. Таким образом, добавление ривароксабана значительно уменьшало риск госпитализаций по всем причинам в 3,2 раза в сравнении с применением монотерапии АСК. Комбинация АСК + ривароксабан демонстрировала тенденцию к снижению риска госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОР, 1,346; 95% ДИ, 0,483–3,750; $p = 0,59$), снижение ОР на 24,7% при отсутствии достоверных различий между группами. Риск смерти по сердечно-сосудистым причинам был в 3 раза ниже в основной группе (ОР, 3,028; 95% ДИ, 0,320–28,657; $p = 0,37$), снижение ОР на 66,9%.

В настоящем исследовании регистрировалась низкая частота побочных эффектов: малые кровотечения отмечались у 4 (3,7%) пациентов на терапии АСК + ривароксабаном. Они проявлялись кровотечениями из десен, геморроидальных узлов и не требовали специального лечения. Большого кровотечения не зарегистрировано ни у одного пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

При наличии атеросклероза активация и агрегация тромбоцитов играет ключевую роль в развитии атеротромбоза. Сопутствующий активации и агрегации тромбоцитов разрыв бляшки обнажает тканевой фактор, который инициирует каскад коагуляции и запускает генерацию тромбина и образование фибрина. Исходя из этого используемые для профилактики острых событий у пациентов антиагрегантные препараты (аспирин) не могут полностью подавить рецидивирующие атеротромботические события. Как в ранних, так и в более поздних работах авторы не выявили значительного положительного эффекта аспирина в монотерапии для профилактики ишемических событий у пациентов очень высокого риска, в т. ч. с МФА [18, 19]. Это может быть следствием более быстрого восстановления агрегации тромбоцитов после каждой дозы аспирина у ряда пациентов, при этом высокий оборот тромбоцитов приводит к состоянию резистентности к аспирину [20]. В современную эпоху прямых пероральных антикоагулянтов несколько исследований, таких как COMPASS [21], VOYAGER PAD [22], у пациентов с атеротромботическими сердечно-сосудистыми заболеваниями наглядно продемонстрировали пользу добавления низкой дозы ривароксабана (2,5 мг два раза в день) к стандартному лечению для профилактики сосудистых событий. В представленном исследовании при добавлении «сосудистой дозы» ривароксабана к АСК значительно улучшились показатели гемостаза у пациентов основной группы. Ривароксабан является ингибитором фактора Ха как ключевого компонента пути свертывания крови. Снижение активности фактора Ха уменьшает воспаление и тромбоцитозависимую генерацию тромбина; оказывает защитное и фибринолитическое действие на эндотелий сосудов [23]. Ривароксабан, помимо ингибирования фактора Ха, может напрямую влиять на активацию тромбоцитов [24] и, таким образом, воздействовать на оба пути коагуляции. Пациенты с АГ и МФА принимают гиполипидемическую терапию, однако часто не достигают целевых уровней ХС ЛНП. Интенсификация липидснижающей терапии, безусловно, является первоочередной задачей. Добавление ривароксабана, который уменьшает общий объем атеросклеротических бляшек и объем кальцинированных бляшек в коронарных артериях за счет блокады рецептора, активируемого протеазой-2 (PAR-2) [25], может приводить к уменьшению выраженности атеросклеротических изменений показателей липидного спектра. Улучшение липидных параметров также показано в недавнем исследовании X. Lou: у крыс Sprague Dawley уровни ОХС, ХС ЛПН и ТГ были значительно снижены, а уровни ХС ЛВП повышены в группе ривароксабана [26]. Ривароксабан блокировал индуцированное фактором Ха повышение регуляции генов воспалительного ответа, таких как ИЛ-6, и молекул адгезии [27]. Кроме того, ривароксабан подавлял адгезию моноцитов к эндотелию, что также дополнительно подтверждает данные о том, что ривароксабан обладает противовоспалительными свойствами [28].

У пациентов с АГ и МФА при лечении ривароксабаном отмечалось снижение уровня вЧСРБ и ИЛ-6. Такие же данные получены в исследовании X-VerT, где при применении ривароксабана наблюдалось снижение на 12,5 и 9,2% уровней вЧСРБ и ИЛ-6 соответственно [29].

Улучшение КЖ при приеме ривароксабана может быть связано с его основным прямым антикоагулянтным эффектом, а также рядом плейотропных эффектов: торможением процессов атерогенеза, подавлением воспаления [30]. Ривароксабан оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, снижает экспрессию эндотелина и селектина Е [31].

На фоне добавления ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки отмечено снижение риска острой сосудистой катастрофы в 5,1 раза, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам в 1,3 раза, смерти по сердечно-сосудистым причинам – в 3 раза. Отсутствие статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения может быть обусловлено коротким сроком наблюдения пациентов и небольшой выборкой. В более крупных исследованиях также отмечена положительная роль комбинации ривароксабана + АСК в снижении риска инфаркта, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями [32]. В недавнем систематическом обзоре [33], который включал 5 рандомизированных контролируемых исследований, добавление ривароксабана (2,5 мг 2 раза) к АСК у пациентов с ИБС может значительно снизить риск инфаркта миокарда и инсульта, но увеличить риск кровотечения. В то же время Международный регистр ХАТОА у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и заболеванием периферических артерий можно считать крупнейшим доказательством эффективности и безопасности комбинации АСК + ривароксабан в реальной клинической практике [34]: при добавлении ривароксабана к терапии АСК регистрировалась низкая частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений и кровотечений.

ВЫВОДЫ

Двойная антитромбоцитарная терапия (АСК + ривароксабан) направлена на снижение остаточного риска сердечно-сосудистых событий путем воздействия на оба пути, вовлеченные в атеротромбоз: агрегацию тромбоцитов и образование фибрина. Настоящее исследование продемонстрировало эффективность применения комбинации ривароксабана и АСК не только для нормализации лабораторных показателей, но и для улучшения КЖ у пациентов с АГ и МФА и снижения риска первичной конечной точки по сравнению с применением только АСК. Полученные данные позволяют персонализировать стратегию двойного ингибирования тромбообразования у пациентов с АГ и МФА, чей тромботический риск может перевешивать риск кровотечения.



Поступила / Received 19.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2025
Принята в печать / Accepted 10.03.2025

Список литературы / References

- Vanuzzo D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern Emerg Med*. 2011;6(Suppl. 1):45–51. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0669-5>.
- Biccirè FG, Farcomeni A, Gaudio C, Pignatelli P, Tanzilli G, Pastori D. D-dimer for risk stratification and antithrombotic treatment management in acute coronary syndrome patients: asystematic review and metanalysis. *Thromb J*. 2021;19(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12959-021-00354-y>.
- Weitz JJ, Angiolillo DJ, Geisler T, Heitmeier S. Dual Pathway Inhibition for Vascular Protection in Patients with Atherosclerotic Disease: Rationale and Review of the Evidence. *Thromb Haemost*. 2020;120(8):1147–1158. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713376>.
- Olie RH, van der Meijden PEJ, Ten Cate H. The coagulation system in ath-erothrombosis: Implications for new therapeutic strategies. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(2):188–198. <https://doi.org/10.1002/rth.2.12080>.
- White H. Targeting therapy to the fibrin-mediated pathophysiology of acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(5):516–523. <https://doi.org/10.1177/1076029612472551>.
- Weitz JJ. Insights into the role of thrombin in the pathogenesis of recurrent ischaemia after acute coronary syndrome. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):924–931. <https://doi.org/10.1160/TH14-03-0265>.
- Posma JJ, Grover SP, Hisada Y, Owens AP 3rd, Antoniuk S, Spronk HM, Mackman N. Roles of Coagulation Proteases and PARs (Protease-Activated Receptors) in Mouse Models of Inflammatory Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(1):13–24. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311655>.
- Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS et al. STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005077>.
- Tian Y, Jing J, Wang H, Wang A, Zhang Y, Jiang Y et al. Association of Polyvascular Disease and Elevated Interleukin-6 With Outcomes in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *Front Neurol*. 2021;12:661779. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.661779>.
- Neyazi A, Mohammadi AQ, Neyazi M, Timilsina S, Padhi BK, Griffiths MD. Hypertension, depression, and health-related quality of life among hospi-talized patients in Afghanistan. *J Hum Hypertens*. 2024;38(6):529–537. <https://doi.org/10.1038/s41371-024-00914-5>.
- Сумин АН, Моськин МГ, Безденежных АВ, Корок ЕВ, Щеглова АВ, Барбараш ОЛ. Наличие стенозов в некоронарных артериальных бассей-нах и качество жизни у больных ИБС. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(7):104–109. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-7-104-109>.
- Сумин АН, Мос'кин МГ, Безденежных АВ, Корок ЕВ, Шчеглова АВ, Барбараш ОЛ. Stenosis in noncoronary areas and life quality in ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(7):104–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-7-104-109>.
- Jannati S, Patnaik R, Banerjee Y. Beyond Anticoagulation: A Comprehensive Review of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOACs) in Inflammation and Protease-Activated Receptor Signaling. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):8727. <https://doi.org/10.3390/ijms25168727>.
- 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>.
- Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомен-дации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Aliieva 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>.
- Liegl G, H Fischer F, N Martin C, Rönnefarth M, Blumrich A, Ahmadi M et al. Converting PROMIS®-29 v2.0 profile data to SF-36 physical and mental component summary scores in patients with cardiovascular disorders. *Health Qual Life Outcomes*. 2024;22(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12955-024-02277-4>.
- Meccanici F, Thijssen CGE, Gökalp AL, Bom AW, Geuzebroek GSC, Ter Woort JF et al. Long-Term Health-Related Quality of Life following Acute Type A Aortic Dissection with a Focus on Male-Female Differences: A Cross Sectional Study. *J Clin Med*. 2024;13(8):2265. <https://doi.org/10.3390/jcm13082265>.
- Ranganathan P, Aggarwal R, Pramesh CS. Common pitfalls in statistical analysis: Odds versus risk. *Perspect Clin Res*. 2015;6(4):222–224. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.167092>.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxi-dants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial dis-ease. *BMJ*. 2008;337:a1840. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1840>.
- Vallejo-Vaz AJ, Dharmayat KI, Nzeakor N, Carrasco CP, Fatoba ST, Fonseca MJ et al. Recurrent cardiovascular and limb events in 294,428 patients with coronary or peripheral artery disease or ischemic stroke on antiplatelet monotherapy: The RESRISK cohort study. *Atherosclerosis*. 2024;398:118589. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118589>.
- Воробьева НМ. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: значение лекарственной формы. *Медицинский совет*. 2013;(9):76–81. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1107>.
- Vorobyova NM. Acetylsalicylic acid resistance: relevance of correct dosage form. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(9):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/1107>.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. COMPASS investigators. rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>.
- Capell WH, Bonaca MP, Nehler MR, Chen E, Kittelson JM, Anand SS et al. Rationale and design for the Vascular Outcomes study of ASA along with rivaroxaban in endovascular or surgical limb revascularization for periph-eral artery disease (VOYAGER PAD). *Am Heart J*. 2018;199:83–89. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.011>.
- Hernández JL, Lozano FS, Riambau V, Almendro-Delia M, Cosín-Sales J, Bellmunt-Montoya S et al. Reducing residual thrombotic risk in patients with peripheral artery disease: impact of the COMPASS trial. *Drugs Context*. 2020;9:2020-5-5. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-5>.
- Ringwala SM, Dibattiste PM, Schneider DJ. Effects on platelet function of a direct acting antagonist of coagulation factor Xa. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):291–296. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0727-5>.
- Posthuma JJ, Posma JJN, van Oerle R, Leenders P, van Gorp RH, Jaminon AMG et al. Targeting Coagulation Factor Xa Promotes Regression of Advanced Atherosclerosis in Apolipoprotein-E Deficient Mice. *Sci Rep*. 2019;9(1):3909. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40602-w>.
- Lou X, Yu Z, Yang X, Chen J. Protective effect of rivaroxaban on arterioscle-rosis obliterans in rats through modulation of the toll-like receptor 4/NF-κB signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2019;18(3):1619–1626. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7726>.
- Wypasek E, Natorka J, Mazur P, Kopytek M, Gawęda B, Kapusta P et al. Effects of rivaroxaban and dabigatran on local expression of coagulation and inflammatory factors within human aortic stenotic valves. *Vascu-l Pharmacol*. 2020;130:106679. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106679>.
- Ding Y, Li X, Zhou M, Cai L, Tang H, Xie T et al. Factor Xa inhibitor rivarox-aban suppresses experimental abdominal aortic aneurysm progression via attenuating aortic inflammation. *Vascu-l Pharmacol*. 2021;136:106818. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106818>.
- Kirchhof P, Ezekowitz MD, Purmah Y, Schiffer S, Meng IL, Camm AJ et al. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VERT Trial. *TH Open*. 2020;4(1):e20-e32. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701206>.
- Некрасов АА, Тимошенко ЕС, Некрасова ТА, Тимошенко МВ, Сулейманова АВ. Влияние низких доз ривароксабана на клинические проявления стабильной стенокардии II–III функционального класса и качество жизни больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2021;61(9):47–51. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.9.n1696>.
- Nekrasov AA, Timoschenko ES, Nekrasova TA, Timoschenko MV, Suleimanova AV. The effect of rivaroxaban low doses on the stable angina of the II–III functional class clinical manifestations and the quality of life in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2021;61(9):47–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.9.n1696>.
- Atzemian N, Kareli D, Ragia G, Manolopoulos VG. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a com-prehensive review. *Front Pharmacol*. 2023;14:1244098. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1244098>.
- Anand SS, Eikelboom JW, Dyal L, Bosch J, Neumann C, Widimsky P et al. COMPASS Trial Investigators. Rivaroxaban Plus Aspirin Versus Aspirin in Relation to Vascular Risk in the COMPASS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3271–3280. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.079>.
- Khan SU, Khan MZ, Asad Zua, Valavoor S, Khan MU, Khan MS et al. Efficacy and safety of low dose rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(4):913–920. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02114-7>.
- Fox KAA, Aboyans V, Debus ES, Zeymer U, Cowie MR, Patel M et al. Patients selected for dual pathway inhibition in clinical practice have similar char-acteristics and outcomes to those included in the COMPASS randomized trial: The XATOA Registry. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(8):825–836. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac028>.

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.В. Наумова

Обзор литературы – С.С. Веденская, В.В. Наумова, В.А. Веденский

Анализ материала – С.С. Веденская, О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Статистическая обработка – С.С. Веденская, В.А. Веденский

Редактирование – О.Г. Смоленская, Е.К. Бельтюков

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Г. Смоленская

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, Veronika V. Naumova

Literature review – Svetlana S. Vedenskaya, Veronika V. Naumova, Vsevolod A. Vedenskii

Material analysis – Svetlana S. Vedenskaya, Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Statistical processing – Svetlana S. Vedenskaya, Vsevolod A. Vedenskii

Editing – Olga G. Smolenskaya, Evgeny K. Beltyukov

Approval of the final version of the article – Olga G. Smolenskaya

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; ssveden@yandex.ru

Бельтюков Евгений Кронинович, 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; asthma@mail.ru

Наумова Вероника Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; nika.naumova@gmail.com

Веденский Всеволод Александрович, студент, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские Горы, д. 1; vsevolod.vedensky@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; o.smolenskaya@mail.ru

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, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia; ssveden@yandex.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, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia; asthma@mail.ru

Veronika V. Naumova, 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; nika.naumova@gmail.com

Vsevolod A. Vedenskii, Student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Hills, Moscow, 119991, Russia; vsevolod.vedensky@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; o.smolenskaya@mail.ru

Возможности ингибирования пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 после острого коронарного синдрома

А.А. Некрасов^{1,2}, Ф.Н. Мурадова^{1,2}, Ф.Ю. Валикулова¹, О.В. Мельниченко¹, Т.А. Некрасова^{1✉}, tatnecrasova@yandex.ru, Е.С. Кузякина¹, А.А. Моделкина¹, А.С. Щеткина¹, О.В. Руина¹, А.А. Пономарёва¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Невзорова, д. 34

Резюме

Введение. Нескорректированная дислипидемия ухудшает прогноз острого коронарного синдрома (ОКС), требует гиполипидемической терапии (ГЛТ), иногда с ингибиторами пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 (иPCSK9). Однако данных о влиянии времени старта иPCSK9 на исходы после ОКС недостаточно.

Цель. Оценить влияние времени старта иPCSK9 в рамках комбинированной ГЛТ после ОКС на исходы в течение 18 мес.

Материалы и методы. Наблюдали 33 последовательно выписанных пациентов, соответствовавших следующим критериям: 1) госпитализация с ОКС, 2) холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >3,9 ммоль/л, 3) согласие на визиты через 3, 6, 12, 18 мес., 4) начало приема иPCSK9 в течение года после выписки. У 17 пациентов терапия иPCSK9 стартовала через ≥3 мес. (группа 1), у 16 – до 3 мес. после ОКС (группа 2). ГЛТ проводилась в поликлиниках или липидном центре. Неблагоприятные исходы отслеживали 18 мес.

Результаты. Через 6 и 12 мес. после ОКС доли имевших целевой ХС ЛНП лиц в группе 2 были соответственно в 2,3 ($p = 0,009$) и в 1,6 ($p = 0,024$) раза выше, чем при более позднем старте иPCSK9. В 1-й и 2-й группах доли лиц, нуждавшихся в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях, составили 9 (52,9%) и 2 (12,5%), $p = 0,017$. Летальных исходов не было. Потребность в повторных госпитализациях обратно коррелировала с ранним началом PCSK9-таргетной терапии ($R = -0,47$; $p = 0,0001$) и с проведением ГЛТ на базе липидного центра ($R = -0,42$; $p = 0,0004$).

Выводы. Ранний старт иPCSK9 ассоциируется с быстрым достижением целевого ХС ЛНП после ОКС и со снижением потребности в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях в 4,2 раза. Использование липидного центра как базового учреждения для ГЛТ способствует уменьшению потребности в повторных госпитализациях.

Ключевые слова: комбинированная гиполипидемическая терапия, ингибиторы PCSK9, раннее начало PCSK9-таргетной терапии, целевой ХС ЛНП, амбулаторный период, повторные сердечно-сосудистые госпитализации

Для цитирования: Некрасов АА, Мурадова ФН, Валикулова ФЮ, Мельниченко ОВ, Некрасова ТА, Кузякина ЕС, Моделкина АА, Щеткина АС, Руина ОВ, Пономарёва АА. Возможности ингибирования пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 после острого коронарного синдрома. *Медицинский совет*. 2025;19(6):133–141. <https://doi.org/10.21518/ms2025-186>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 inhibition after acute coronary syndrome

Aleksei A. Nekrasov^{1,2}, Fazliniso N. Muradova^{1,2}, Farogat Yu. Valikulova¹, Olesya V. Melnichenko¹, Tatiana A. Nekrasova^{1✉}, tatnecrasova@yandex.ru, Elena S. Kuzyakina¹, Alexandra A. Modelkina¹, Anastasiia S. Shchetkina¹, Olga V. Ruina¹, Alyona A. Ponomaryova¹

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² City Clinical Hospital No. 5; 34, Nevzorov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Introduction. Uncorrected dyslipidemia worsens the prognosis after acute coronary syndrome (ACS). The effective lipid-lowering therapy (LLT) may be important including proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors (iPCSK9). There is not enough data about the effect of iPCSK9 initiation time on ACS outcomes.

Aim. To evaluate the effect of iPCSK9 initiation time on ACS outcomes during 18 months of follow-up.

Materials and methods. We observed 33 consecutive patients discharged from the hospital who met the following criteria: 1) hospitalization with ACS, 2) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 3.9 mmol/L, 3) consent to visits at 3, 6, 12 and 18 months after ACS, 4) initiation of iPCSK9 therapy within a year after discharge. In 17 patients iPCSK9 therapy was initiated ≥3 months (group 1), and in 16 patients – <3 months after ACS (group 2). LLT was performed in outpatient clinics or regional lipid center. Adverse outcomes were monitored for 18 months.

Results. 6 and 12 months after ACS the proportions of individuals with target LDL-C values in group 2 were 2.3 ($p = 0.009$) and 1.6 ($p = 0.024$) times higher than in group 1. In groups 1 and 2, the proportions of individuals requiring cardiovascular

rehospitalizations were 9 (52.9%) and 2 (12.5%), respectively, $p = 0.017$. There were no fatal outcomes. The need for rehospitalizations was inversely correlated with the early start of PCSK9-targeted therapy ($R = -0.47$; $p = 0.0001$) as well as with the treatment at the lipid center ($R = -0.42$; $p = 0.0004$).

Conclusions. Early initiation of iPCSK9 is associated with rapid achievement of target LDL-C values in ACS survivors and 4.2-fold reduction in the need for cardiovascular rehospitalizations. The use of a lipid center as a basic institution for LLT also contributes to the lower need for rehospitalizations.

Keywords: combined lipid-lowering therapy, PCSK9 inhibitors, early initiation of PCSK9 inhibitors, target LDL-C, outpatient period, cardiovascular rehospitalizations

For citation: Nekrasov AA, Muradova FN, Valikulova FYu, Melnichenko OV, Nekrasova TA, Kuzyakina ES, Modelkina AA, Shchetkina AS, Ruina OV, Ponomaryova AA. Possibilities of proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 inhibition after acute coronary syndrome. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):133–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-186>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) характеризуется негативными последствиями, в том числе отдаленными, включающими увеличение сердечно-сосудистой смертности и числа повторных госпитализаций, что может быть выявлено при долгосрочном наблюдении за пережившими его пациентами [1, 2].

К числу важнейших предикторов отсроченных неблагоприятных исходов ОКС относятся нескорректированные дислипидемии [2, 3], тогда как эффективная гиполипидемическая терапия (ГЛТ), напротив, считается ключевым фактором улучшения прогноза после инфаркта миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардии (НС) [2–4].

В этой связи важно проводить ГЛТ в соответствии с современными алгоритмами, которые подразумевают ее быструю интенсификацию, включая своевременный переход к комбинированному лечению, если не удается достичь целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) с помощью высоких доз статинов [1, 4, 5]. В рамках комбинированной ГЛТ после ОКС может быть рекомендован прием ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 (iPCSK9), с или без предварительного назначения ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба [1, 3]. Эксперты отмечают терапевтический потенциал iPCSK9, в том числе у лиц с недавним анамнезом ОКС [6–8].

По механизму действия ингибиторы PCSK9 могут быть блокирующими моноклональными антителами к белку, контролирующему экспрессию рецепторов к ХС ЛНП гепатоцитов – PCSK9 (алирокумаб и эволокумаб), либо запускать деградацию матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) PCSK9 за счет механизма РНК-интерференции (инклизиранин, представляющий собой химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (миРНК)) [9–11].

Эффективность эволокумаба и его положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы были подтверждены в исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk), алирокумаба – в исследовании ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With

Alirocumab) [12, 13]. Результаты применения инклизиранина изучаются в группе клинических исследований ORION (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease); высокая эффективность и безопасность препарата уже подтверждены для ряда категорий больных [14]. В настоящее время клинические изыскания по применению инклизиранина, в том числе при ОКС, продолжаются. Однако мнения экспертов и некоторые полученные результаты говорят о его высоком терапевтическом потенциале у данных пациентов [9, 11, 15].

Положительное влияние iPCSK9 на отдаленные исходы ОКС может определяться не только мощным гиполипидемическим действием, но и другими эффектами данного класса препаратов, включая улучшение эндотелиальной и тромбоцитарной функций, снижение уровня липопротеина (а) и подавление воспаления [11, 16, 17]. Немаловажную роль в поддержании высокой эффективности играет и удобный режим введения iPCSK9, что повышает приверженность к проводимой терапии [9, 18].

По мнению экспертов, с точки зрения улучшения отдаленных исходов ОКС наиболее целесообразно быстрое, безотлагательное назначение iPCSK9 в случае недостижения целевых значений ХС ЛНП другими средствами [1, 3, 19–21].

Вместе с тем, в литературе недостаточно публикаций из реальной клинической практики, где проводился бы сравнительный анализ влияния комбинированной ГЛТ с включением iPCSK9 на отдаленные исходы ОКС в контексте более или менее раннего старта данной терапии после выписки пациента из стационара.

С учетом данных предпосылок и была определена **цель** настоящего исследования – оценить влияние времени старта терапии iPCSK9 в рамках комбинированной гиполипидемической терапии у пациентов, переживших ОКС, на частоту неблагоприятных исходов при наблюдении в течение 18 мес.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило проспективный сравнительный характер. Первоначально кандидатами на включение были все пациенты, последовательно госпитализированные

в ГБУЗНО ГKB №5 Нижнего Новгорода с диагнозом ОКС, успешно прошедшие лечение и выписанные из стационара в период с 01.11.2022 по 31.05.2023. Дополнительным критерием включения было наличие выраженной дислипидемии (ХС ЛНП более 3,9 ммоль/л во время госпитализации).

Всем соответствующим данным критериям больным в момент выписки было предложено прийти на контрольные визиты через 3, 6, 12 и 18 мес.; в ходе визитов предполагалось собрать данные о проводимой ГЛТ и возможных неблагоприятных исходах. Кроме того, на первых 3 визитах планировалось провести динамическое исследование ХС ЛНП. Первоначально соответствовал критериям включения и дал согласие на контрольные визиты 81 больной с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией.

В ходе последующих контрольных визитов из данной когорты пациентов были выделены больные, которым в течение года после ОКС в рамках комбинированной ГЛТ были назначены иРСК9 (n = 33). При этом минимальное время до старта иРСК9 составило 1 мес., максимальное – 10 мес.

Пациенты получали ГЛТ либо на базе амбулаторно-поликлинических учреждений (n = 10), либо в условиях областного липидного центра (n = 23), что зависело от места проживания и желания больного.

Из числа получавших иРСК9 лиц было сформировано 2 группы: 1-я группа (n = 17) – старт начала терапии иРСК9 проведен через 3 и более мес. после ОКС, 2-я группа (n = 16) – старт начала терапии иРСК9 проведен до 3 мес. после ОКС. Общая характеристика обеих групп наблюдения приведена в *табл. 1*.

Проведение исследования одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Следует отметить, что исходно обе группы наблюдения не различались по основным клинко-демографическим характеристикам, характеру течения ОКС на госпитальном этапе, долям лиц с ИМ и НС, частоте кардиохирургических вмешательств, характеру коморбидной патологии. Все участники относились к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска, что требовало достижения уровня ХС ЛНП 1,4 ммоль/л и 50%-го снижения данного показателя в качестве цели ГЛТ.

Данные о медикаментозной терапии, рекомендованной пережившим ОКС больным при выписке, приведены в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2*, пациентам обеих групп при выписке было рекомендовано сходное медикаментозное лечение ($p > 0,05$ по всем классам препаратов).

В рамках терапии статинами всем назначался аторвастатин в высоких дозировках (80 мг в сут). Лечение эзетимибом получало небольшое число пациентов в обеих группах наблюдения.

Изменения ГЛТ в динамике амбулаторного периода и контроль липидного профиля проводились на визитах через 3, 6 и 12 мес.; критериями для оценки эффективности ГЛТ во время визитов было достижение целевого уровня ХС ЛНП и 50%-ного снижения данного показателя относительно исходных значений.

● **Таблица 1.** Клинко-демографическая характеристика пациентов 1-й и 2-й групп наблюдения

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients in observation groups 1 and 2

Показатель	Группа 1 n = 17	Группа 2 n = 16	P ₁₋₂
Возраст, лет	57,6 ± 10,34	55,9 ± 9,89	0,73
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 5,27	29,6 ± 4,87	0,38
Пол мужской, абс (%)	11 (64,7%)	10 (62,5%)	0,82
Диагноз при выписке • ИМ • НС	8 (47,1%) 9 (52,9%)	8 (50,0%) 8 (50,0%)	0,87 -
Госпитальные осложнения ОКС, абс (%) • Аритмии (клинически значимые) • Аневризма ЛЖ • Ранняя постинф. стенокардия	3 (17,6%) 0 (0,0%) 1 (5,9%)	2 (12,5%) 1 (6,25%) 2 (12,5%)	0,53 0,30 0,48
Проведение СКГ, абс (%)	16 (94,1%)	16 (100,0%)	0,52
Проведение стентирования, абс (%)	15 (88,2%)	14 (87,5%)	0,68
Сопутствующая патология, абс (%) • АГ • СД 2 • АЗПА • ПИКС • Онкологические болезни • ХБП	17 (100,0%) 2 (11,8%) 3 (17,6%) 1 (5,9%) 0 (0,0%) 4 (23,5%)	16 (100,0%) 1 (6,25%) 1 (6,25%) 0 (0,0%) 1 (6,25%) 2 (12,5%)	1,0 0,52 0,32 0,51 0,30 0,36
ФВ ЭХОКГ, %	51,6 ± 8,99	49,3 ± 8,11	0,22

Примечания. ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, ОКС – острый коронарный синдром, ЛЖ – левый желудочек, СКГ – селективная коронарография, АГ – артериальная гипертензия, СД 2 – сахарный диабет второго типа, АЗПА – атеросклеротические заболевания периферических артерий, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХБП – хроническая болезнь почек, ФВ – фракция выброса, ЭХОКГ – эхокардиография.

● **Таблица 2.** Лекарственные средства, рекомендованные пациентам при выписке

● **Table 2.** Drugs recommended to patients at discharge

Группа препаратов	Группа 1 n = 17	Группа 2 n = 16	P ₁₋₂
АСК	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Антитромбоцитарные препараты	15 (88,2%)	14 (87,5%)	0,68
Пероральные антикоагулянты	2 (11,8%)	2 (12,5%)	0,64
Ингибиторы РААС	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
β-блокаторы	16 (94,1%)	16 (100,0%)	0,52
Антагонисты кальция	4 (23,5%)	4 (25,0%)	0,62
Статины	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Эзетимиб	1 (5,9%)	2 (12,5%)	0,48
Блокаторы МКР	9 (52,9%)	7 (43,8%)	0,60
иНГЛТ-2	1 (5,9%)	1 (6,25%)	0,74
Диуретики	4 (23,5%)	3 (18,8%)	0,54

Примечания. АСК – ацетилсалициловая кислота, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, МКР – минералокортикоидные рецепторы, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа.

В качестве неблагоприятных исходов после перенесенного ОКС учитывались смерть и повторные госпитализации по сердечно-сосудистым и любым причинам, возникшим за время наблюдения.

При статистическом анализе применяли пакет программ Statistica 8.0. Для сравнения качественных данных в двух и более независимых выборках применяли критерии Фишера и Хи-квадрат. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках был использован критерий Манна – Уитни. Корреляционные взаимосвязи исследовались с помощью критерия Кендалла. При описании выборок использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение. Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно состояние липидного профиля было сопоставимым среди пациентов обеих групп наблюдения. При этом уровень общего холестерина в 1-й и 2-й группах соответственно составил $6,9 \pm 1,54$ и $6,8 \pm 1,32$ ммоль/л ($p = 0,42$), холестерина липопротеидов низкой плотности – $4,9 \pm 1,38$ и $4,7 \pm 1,29$ ммоль/л ($p = 0,71$), холестерина липопротеидов высокой плотности – $1,0 \pm 0,41$ и $1,0 \pm 0,36$ ммоль/л ($p = 0,44$), триглицеридов – $1,7 \pm 1,17$ и $1,9 \pm 1,21$ ммоль/л ($p = 0,31$). Полученные результаты свидетельствуют как о сопоставимости групп наблюдения в плане исходной выраженности дислипидемий, так и о высоком атерогенном потенциале, характерном для изучаемой категории пациентов. Характеристика проводимой ГЛТ по визитам в период наблюдения представлена в *табл. 3*.

Следует отметить, что для группы 2 было характерно раннее добавление к статинам не только иПСК9, но и других препаратов, корригирующих нарушения липидного обмена. Так, на визите через 3 мес. после ОКС уже 87,5% пациентов группы 2 получали эзетимиб, что было почти в 3 раза больше, чем в группе 1 ($p = 0,020$). К визиту через 6 мес. после ОКС число пациентов, получавших комбинированную ГЛТ с включением эзетимиба, стало сопоставимым в обеих группах ($p = 0,44$), но сохранялась разница по долям лиц, применявших иПСК9 ($p = 0,026$). И лишь через 12 мес. межгрупповые различия по частоте применения разных видов комбинированной ГЛТ были нивелированы.

Можно заключить, что лечение пациентов группы 2 в большей степени соответствовало современным алгоритмам ГЛТ при ОКС, изложенным в клинических рекомендациях [1, 3, 4], предполагающим раннее использование комбинированного лечения и, при необходимости, его быструю интенсификацию.

Также важно подчеркнуть, что межгрупповые различия в плане ПСК9-таргетной терапии касались сроков ее назначения, но не спектра применяемых препаратов.

Данные об эффективности ГЛТ в обеих группах представлены в *табл. 4*.

Согласно *табл. 4*, раннее использование иПСК9 в рамках комбинированной ГЛТ после ОКС закономерно

ассоциируется с большим снижением ХС ЛНП (особенно на визитах «3 мес.» и «6 мес.» после ОКС), а также с быстрым достижением целевых значений ХС ЛНП у большинства пациентов.

Так, в группе 2 уже через 3 мес. после ОКС более половины пациентов имели целевые значения ХС ЛНП, в то время как в группе 1 таких больных не было вообще. Через 6 и 12 мес. после ОКС доли имеющих целевые уровни ХС ЛНП лиц в группе раннего применения иПСК9 были соответственно в 2,3 ($p = 0,009$) и 1,6 ($p = 0,024$) раза выше, чем при более позднем старте ПСК9-таргетной терапии.

● **Таблица 3.** Характеристика гиполипидемической терапии через 3, 6 и 12 мес. после ОКС в группах наблюдения

● **Table 3.** Characteristics of lipid-lowering therapy 3, 6 and 12 months after ACS in the observation groups

Характер ГЛТ	Группа 1 n = 17	Группа 2 n = 16	P ₁₋₂
При выписке			
Высокие дозы статинов, абс (%)	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Эзетимиб, абс (%)	1 (5,9%)	2 (12,5%)	0,48
ПСК9-таргетная терапия, абс (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0
Другая ГЛТ, абс (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0
Визит через 3 мес. после ОКС			
Высокие дозы статинов, абс (%)	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Эзетимиб, абс (%)	5 (29,4%)	14 (87,5%)	0,020
ПСК9-таргетная терапия, абс (%)	0 (0,0%)	16 (100,0%)	0,0000
• алирокумаб	0 (0,0%)	5 (31,2%)	0,018
• эволокумаб	0 (0,0%)	4 (25,0%)	0,045
• инклисиран	0 (0,0%)	7 (43,8%)	0,003
Другая ГЛТ, абс (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0
Визит через 6 мес. после ОКС			
Высокие дозы статинов, абс (%)	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
Эзетимиб, абс (%)	12 (70,6%)	14 (87,5%)	0,44
ПСК9-таргетная терапия, абс (%)	12 (70,6%)	16 (100,0%)	0,026
• алирокумаб	3 (17,6%)	5 (31,2%)	0,31
• эволокумаб	4 (23,5%)	4 (25,0%)	0,62
• инклисиран	5 (29,4%)	7 (43,8%)	0,40
Другая ГЛТ, абс (%)	0 (0,0%)	1 (6,25%)	0,48
• фенофибрат	0 (0,0%)	1 (6,25%)	0,48
Визит через 12 мес. после ОКС			
Высокие дозы статинов, абс (%)	16 (94,1%)	16 (100,0%)	0,52
Эзетимиб, абс (%)	13 (76,5%)	14 (87,5%)	0,36
ПСК9-таргетная терапия, абс (%)	17 (100,0%)	16 (100,0%)	1,0
• алирокумаб	4 (23,5%)	5 (31,2%)	0,46
• эволокумаб	8 (47,1%)	4 (25,0%)	0,18
• инклисиран	5 (29,4%)	7 (43,8%)	0,31
Другая ГЛТ, абс (%)	0 (0,0%)	1 (6,25%)	0,48
• фенофибрат	0 (0,0%)	1 (6,25%)	0,48

Примечание. ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ПСК9 – пропротеинконвертаза субтилизина / кексина типа 9, ОКС – острый коронарный синдром.

- **Таблица 4.** Показатели эффективности гиполипидемической терапии в группах наблюдения
- **Table 4.** Efficacy endpoints for lipid-lowering therapy in the observation groups

Визиты	Группа 1 n = 17	Группа 2 n = 16	P ₁₋₂
ХС ЛНП, ммоль/л			
Через 3 мес.	3,3 ± 0,88	1,4 ± 0,41	0,000003
Через 6 мес.	2,0 ± 1,14	1,2 ± 0,46	0,023
Через 12 мес.	1,4 ± 0,76	1,0 ± 0,31	0,065
Достижение целевого уровня ХС ЛНП			
Через 3 мес.	0 (0,0%)	9 (56,3%)	0,0003
Через 6 мес.	6 (35,3%)	13 (81,3%)	0,009
Через 12 мес.	10 (58,8%)	15 (93,8%)	0,024
Достижение 50% снижения ХС ЛНП относительно исходного уровня			
Через 3 мес.	4 (23,5%)	15 (93,8%)	0,0001
Через 6 мес.	12 (70,6%)	16 (100,0%)	0,026
Через 12 мес.	15 (88,2%)	16 (100,0%)	0,26

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Выраженное снижение ХС ЛНП на фоне иPCSK9 соответствовало ожиданиям: согласно клиническим рекомендациям, интенсивная терапия статином и эзетимибом может снизить ХС ЛНП примерно на 65%, комбинация алирокумаб / эволокумаб / инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином – на 75%, а алирокумаб / эволокумаб / инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином + эзетимиб – на 85% [3].

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность комбинированной ГЛТ с включением PCSK9-таргетной терапии в плане ее влияния на липидный профиль, особенно в условиях раннего назначения пережившим ОКС пациентам.

На следующем этапе группы были сопоставлены в контексте возникших за время наблюдения неблагоприятных исходов. Первоначально предполагалось оценить частоту таких неблагоприятных исходов, как смерть и повторные госпитализации по сердечно-сосудистым и любым причинам. Однако за 18 мес. наблюдения среди получавших PCSK9-таргетную терапию больных с перенесенным ОКС не было зафиксировано ни одного летального случая, а все имевшие место повторные госпитализации были связаны с сердечно-сосудистым заболеванием. В итоге изучаемым неблагоприятным исходом стала повторная госпитализация по сердечно-сосудистым причинам.

В 1-й и 2-й группах доли лиц, нуждавшихся в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях, составили соответственно 9 (52,9%) и 2 (12,5%), $p = 0,017$. Таким образом, в условиях раннего начала PCSK9-таргетной терапии потребность переживших ОКС больных в повторных госпитализациях была в 4,2 раза ниже, чем при более позднем старте данного варианта ГЛТ.

Ведущими причинами повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в 1-й группе были нестабильная стенокардия ($n = 1, 5,9\%$), хроническая сердечная недостаточность ($n = 2, 11,8\%$) и стабильная стенокардия ($n = 6, 35,3\%$). Во 2-й группе оба нуждавшихся в повторной госпитализации пациента проходили стационарное лечение по поводу стабильной стенокардии ($n = 2, 12,5\%$).

Далее были оценены факторы, ассоциированные с риском повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в общей когорте переживших ОКС больных с дислипидемиями ($n = 33$), для чего использовался корреляционный анализ.

Статистически значимые и близкие к порогу статистической значимости корреляционные взаимосвязи представлены в *табл. 5*.

Из клинико-демографических характеристик пациентов наиболее значимые взаимосвязи с потребностью в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях демонстрировали мужской пол, сопутствующие сахарный диабет и атеросклеротические заболевания периферических артерий. Все перечисленные признаки относятся к хорошо известным факторам сердечно-сосудистого риска, и их ассоциация с увеличением нужды в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях выглядит закономерной.

Обращали внимание обратные корреляционные связи между неблагоприятным исходом и наличием целевого уровня ХС ЛНП на контрольных визитах через 3, 6 и 12 мес. после ОКС. Таким образом, достижение целей ГЛТ способствовало уменьшению частоты повторных сердечно-сосудистых госпитализаций у переживших ОКС больных.

Кроме того, прослеживалась высоко статистически значимая обратная корреляция между наличием повторной сердечно-сосудистой госпитализации и ранним началом PCSK9-таргетной терапии ($R = -0,47$; $p = 0,0001$).

- **Таблица 5.** Корреляционные взаимосвязи между потребностью в повторной госпитализации и другими факторами
- **Table 5.** Correlation relationships between the hospital readmission needs and other factors

Показатель	R	p
Диагноз НС при госпитализации	-0,21	0,079
Мужской пол	0,27	0,029
Сопутствующий СД	0,25	0,041
Сопутствующие АЗПА	0,45	0,0002
Старт PCSK9-таргетной терапии до 3 мес. после ОКС	-0,47	0,0001
Получение ГЛТ на базе липидного центра	-0,42	0,0004
Наличие целевого ХС ЛНП на визите через 3 мес.	-0,27	0,028
Наличие целевого ХС ЛНП на визите через 6 мес.	-0,43	0,0004
Наличие целевого ХС ЛНП на визите через 12 мес.	-0,40	0,0005

Примечание. НС – нестабильная стенокардия, СД – сахарный диабет, АЗПА – атеросклеротические заболевания периферических артерий, ГЛТ – гиполипидемическая терапия, ОКС – острый коронарный синдром, ЛЦ – липидный центр, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

При этом достоверных взаимосвязей между неблагоприятным исходом и применением какого-либо конкретного представителя класса ингибиторов PCSK9 не было. По-видимому, положительное влияние на отдаленные исходы ОКС в первую очередь может оказать своевременность назначения и PCSK9. При этом все применявшиеся препараты данного класса показали себя сопоставимыми с точки зрения эффективности их применения у данного контингента больных, что требует уточнения в ходе дальнейших исследований.

Также представляется интересным тот факт, что проведение ГЛТ на базе областного липидного центра ассоциировалось с уменьшением вероятности повторных сердечно-сосудистых госпитализаций ($R = -0,42$; $p = 0,0004$). Следует отметить, что высокий потенциал использования липидных центров в кардиологии не вызывает сомнений [22, 23]. В том числе перспективность их работы в качестве базовых учреждений для лечения переживших ОКС больных с дислипидемиями была отмечена в решениях Национального научного совета экспертов в 2022 г. [4], однако клинических исследований по данному вопросу до сих пор не хватает. По нашим данным, участие квалифицированного врача-липидолога в проведении ГЛТ пережившим ОКС пациентам обеспечивало более точное следование рекомендованным на сегодняшний день алгоритмам, включая ранний старт комбинированного лечения. Так, время до начала PCSK9-таргетной терапии после перенесенного ОКС среди наблюдавшихся на базе липидного центра и в поликлиниках составило соответственно $2,2 \pm 1,13$ и $5,5 \pm 3,03$ мес. ($p = 0,003$). Кроме того, устойчивая коммуникация пациентов со специалистом-липидологом могла вести к повышению их приверженности к проводимой терапии.

Суммируя представленные выше результаты исследования, можно констатировать большую эффективность PCSK9-таргетной терапии в случае ее раннего старта в постгоспитальном периоде после ОКС, что подтверждается как быстрым достижением целевых уровней ХС ЛНП, так и улучшением отдаленных исходов, включая уменьшение потребности в повторных госпитализациях.

Полученные данные хорошо согласуются с мнением ряда экспертов, указывающих на наличие убедительных теоретических обоснований для более раннего применения и PCSK9 у пациентов после перенесенного ОКС, с сохранением высоких показателей ХС ЛНП [16, 19]. Так, N. Ferri et al. отмечают существование как минимум 5 научно доказанных причин для быстрого и агрессивного фармакологического вмешательства с помощью и PCSK9 в случае ОКС:

- 1) циркулирующие уровни PCSK9 повышаются во время ОКС;
- 2) PCSK9 может стимулировать реактивность тромбоцитов, что играет ключевую роль в рецидиве ишемических событий;
- 3) PCSK9 связан с воспалением внутри атеросклеротической бляшки, активацией макрофагов и эндотелиальной дисфункцией;

4) концентрации PCSK9 связаны с воспалением в острой фазе ОКС;

5) статины могут повышать уровни PCSK9.

В этой связи, фармакодинамические характеристики и PCSK9 представляются наиболее подходящими для достижения целевых уровней ХС ЛНП на фоне ОКС, хотя их вклад в предотвращение дальнейших сердечно-сосудистых событий еще требует уточнения [16].

В настоящее время кардиологами активно обсуждаются аргументы в пользу и против раннего назначения PCSK9-таргетной терапии при ОКС в широкой клинической практике [24–26]. Эффективность данного подхода в плане быстрого улучшения ХС ЛНП не вызывает сомнений, но недостаточные, а и иногда противоречивые результаты исследований относительно его влияния на отдаленный прогноз порождают дискуссии между специалистами [8]. В этой связи полученные нами дополнительные данные из реальной клинической практики, освещающие указанную проблему, представляются своевременными и полезными с практической точки зрения.

Кроме того, следует подчеркнуть, что влияние времени старта PCSK9-таргетной терапии на отдаленные исходы после ОКС изучается в основном в аспекте назначения данных препаратов на этапе госпитализации [27–30]. В то же время в условиях реальной клинической практики назначение PCSK9-таргетной терапии данным больным гораздо чаще происходит на этапе амбулаторного лечения. Полученные нами результаты подтверждают, что и в постгоспитальном периоде более ранний старт и PCSK9 ассоциируется с ускоренным достижением целевого ХС ЛНП в рамках комбинированной ГЛТ, а также с улучшением отдаленных исходов, включая значимое снижение потребности больных в повторных госпитализациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний старт и PCSK9 в рамках комбинированной ГЛТ ассоциируется с быстрым достижением целевых значений ХС ЛНП у большинства переживших ОКС пациентов.

В случае начала PCSK9-таргетной терапии в пределах 3 мес. после ОКС потребность больных в последующих повторных сердечно-сосудистых госпитализациях снижается в 4,2 раза (относительно лиц с более поздним стартом аналогичного лечения).

Большая вероятность повторных сердечно-сосудистых госпитализаций у изучаемого контингента больных ассоциировалась с мужским полом, атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий и сахарным диабетом. В свою очередь, финальный диагноз нестабильной стенокардии, ранний старт комбинированной ГЛТ с включением ингибиторов PCSK9, а также использование липидного центра в качестве базового амбулаторного учреждения ассоциировались с меньшей потребностью пациентов в повторных сердечно-сосудистых госпитализациях при 18-месячном наблюдении.



Поступила / Received 19.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025
Принята в печать / Accepted 11.04.2025

Список литературы / References

1. Аверков ОВ, Арутюнян ГК, Дупляков ДВ, Константинова ЕВ, Никулина НН, Шахнович РМ и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_09_26.pdf.
2. Усова ЕИ, Малишевский ЛМ, Алиева АС, Макарова ТА, Алиева МС, Яковлев АН, Конради АО. Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5881. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5881>.
Usova EI, Malishevsky LM, Alieva AS, Makarova TA, Alieva MS, Yakovlev AN, Conradi AO. Analysis of predictors of recurrent acute cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5881. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5881>.
3. 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>.
4. Бойцов СА, Воевода МИ, Гуревич ВС, Дупляков ДВ, Ежов МВ, Карпов ЮА и др. Актуальные вопросы интенсификации гиполипидемической терапии. Резолюция Национального научного совета экспертов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2022;(1):64–70. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/360>.
Boytsov SA, Voevoda MI, Gurevich VS, Duplyakov DV, Ezhov MV, Karpov YuA. Actual questions of intensification of lipid-lowering therapy. Resolution of the National Scientific Council of Experts. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2022;(1):64–70. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/360>.
5. Олейников ВЭ, Саламова ЛИ, Чернова АА, Тонкоглаз АА, Вершинина ОД, Бабкина ИА, Плаксин НС. Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(4):5800. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5800>.
Oleynikov VE, Salyamova LI, Chernova AA, Tonkoglaz AA, Vershina OD, Babkina IA, Plaksin NS. Combined lipid lowering therapy, including ezetimibe, in the post-infarction period. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(4):5800. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5800>.
6. Justino GB, Justino LB, Müller ME, Rocha AV, Mazetto A, Cardoso R, Leucker TM. Early Initiation of PCSK9 Inhibitor Therapy Versus Placebo in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Cardiol*. 2024;213:110–118. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.10.043>.
7. Li Y, Yang M, Chen X, Zhang R, Li J, Zhang X et al. Effects of PCSK9 Inhibition on Coronary Atherosclerosis Regression of Nontarget Lesions after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndrome Patients. *J Interv Cardiol*. 2022;2022:4797529. <https://doi.org/10.1155/2022/4797529>.
8. Krychtiuk KA, Claeys MJ, Gencer B, Mach F. In-hospital initiation of PCSK9 inhibitors in ACS: pros and cons. *EuroIntervention*. 2023;19(4):e283–e285. <https://doi.org/10.4244/EIJ-E-23-00014>.
9. Зырянов СК, Бутранова ОИ. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(11):5271. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271>.
Zyryanov SK, Butranova OI. New opportunities for lowering low-density lipoprotein cholesterol: comparative characteristics of PCSK9-targeted therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(11):5271. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5271>.
10. Kosmas CE, Muñoz Estrella A, Sourlas A, Silverio D, Hilario E, Montan PD, Guzman E. Inclisiran: A New Promising Agent in the Management of Hypercholesterolemia. *Diseases*. 2018;6(3):63. <https://doi.org/10.3390/diseases6030063>.
11. Zhang S, Sun L, Xu X, Zhang Y, Chen Q. Efficacy and safety of inclisiran versus PCSK9 inhibitor versus statin plus ezetimibe therapy in hyperlipidemia: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):629. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04321-z>.
12. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>.
14. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507–1519. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912387>.
15. Сапина АИ, Варламова ЮЮ, Папырина МГ, Безымянный АС, Кордзая ЕЛ, Васильева ЕЮ. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклизирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в московском здравоохранении. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):5943. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5943>.
Sapina AI, Varlamova YuYu, Papyrina MG, Bezmyanny AS, Kordzaya EL, Vasilyeva EYu. Effectiveness of inclisiran lipid-lowering therapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease in Moscow healthcare. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5943. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5943>.
16. Ferri N, Ruscica M, Lupo MG, Vicenzi M, Sirtori CR, Corsini A. Pharmacological rationale for the very early treatment of acute coronary syndrome with monoclonal antibodies anti-PCSK9. *Pharmacol Res*. 2022;184:106439. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106439>.
17. Hagström E, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Danchin N et al. Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab. *Circulation*. 2022;146(9):657–672. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057807>.
18. Некрасов АА, Тимошенко ЕС, Некрасова ТА, Тимошенко МВ, Чернева ДВ. Возможности применения различных режимов введения эволюкумаба в реальной клинической практике по опыту областного липидного центра ГКД и РЦ ГКБ №5 Нижнего Новгорода. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;3(44):45–52. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0005>.
Nekrasov AA, Timoschenko ES, Nekrasova TA, Timoschenko MV, Cherneva DV. Possibilities of different modes of evololumab administration in real clinical practice according to the experience of the regional lipid center in cardiology dispensary of City Clinical Hospital № 5 in Nizhny Novgorod. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;44(3):45–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0005>.
19. Giordano S, Ielapi J, Salerno N, Cersosimo A, Lucchino A, Laschera A et al. Rationale for Early Administration of PCSK9 Inhibitors in Acute Coronary Syndrome. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(10):374. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2510374>.
20. Gargiulo P, Basile C, Galasso G, Bellino M, D'Elia D, Patti G et al. Strike early-strike strong lipid-lowering strategy with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in acute coronary syndrome patients: real-world evidence from the AT-TARGET-IT registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(15):1806–1816. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae170>.
21. Hosseini K, Soleimani H, Maleki S, Nasrollahizadeh A, Tayebi S, Nelson J, Heffron SP. Early administration of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):395. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04057-w>.
22. Ежов МВ, Барбараш ОЛ, Воевода МИ, Гуревич ВС, Везикова НН, Садыкова ДИ и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации – новые возможности. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4489. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>.
Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, Gurevich VS, Vezikova NN, Sadykova DI et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation – new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4489. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4489>.
23. Алиева АС, Реутова ОВ, Павлюк ЕИ, Дупляков ДВ, Хрипун АВ, Ефимова ИП и др. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4538. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4538>.
Alieva AS, Reutova OV, Pavlyuk EI, Duplyakov DV, Khripun AV, Efimova IP et al. Implemented models and perspectives of managing lipid metabolism disorders. Concept of rare lipid disease centers. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4538. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4538>.
24. Canonico ME, Hess CN, Cannon CP. In-Hospital Use of PCSK9 Inhibitors in the Post ACS Patient: What Does the Evidence Show? *Curr Atheroscler Rep*. 2023;25(7):381–389. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01112-3>.
25. Yifan D, Yue M, Yubin Z, Jiabei G, Xun S, Shenghu H et al. The impact of early in-hospital use of PCSK9 inhibitors on cardiovascular outcomes in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2024;399:131775. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.131775>.
26. Schwartz GG, Chaitman BR. Initiating PCSK9 Inhibition in Hospital for ACS: We Can, But Does That Mean We Should? *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2463–2465. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.039>.
27. Hao Y, Yang YL, Wang YC, Li J. Effect of the Early Application of Evolocumab on Blood Lipid Profile and Cardiovascular Prognosis in Patients with Extremely High-Risk Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*. 2022;63(4):669–677. <https://doi.org/10.1536/ihj.22-052>.

28. Shi W, Xu Y, Zhou L, Wang W, Huang W, Zhou B. In-hospital initiation of a PCSK9 inhibitor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(10):e37416. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037416>.
29. Nasso G, Larosa C, Bartolomucci F, Brigiani MS, Contegiacomo G, Demola MA et al. Safety and Efficacy of PCSK9 Inhibitors in Patients with Acute Coronary Syndrome Who Underwent Coronary Artery Bypass Grafts: A Comparative Retrospective Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(3):907. <https://doi.org/10.3390/jcm13030907>.
30. Musumeci G, Annibali G, Delnevo F. Acute coronary syndromes: hospital management of dyslipidaemia with proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: time to act. *Eur Heart J Suppl*. 2023;25(Suppl B):B114–B118. <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suad086>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Концепция и дизайн исследования – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова
 Написание текста – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Сбор и обработка материала – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Обзор литературы – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Анализ материала – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Статистическая обработка – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Редактирование – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова, О.В. Мельниченко, Т.А. Некрасова, Е.С. Кузякина, А.А. Моделкина, А.С. Щеткина, О.В. Руина, А.А. Пономарева

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Study concept and design – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova
 Text development – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Collection and processing of material – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Literature review – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Material analysis – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Statistical processing – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Editing – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova
 Approval of the final version of the article – Aleksei A. Nekrasov, Fazliniso N. Muradova, Farogat Yu. Valikulova, Olesya V. Melnichenko, Tatiana A. Nekrasova, Elena S. Kuzyakina, Alexandra A. Modelkina, Anastasiia S. Shchetkina, Olga V. Ruina, Alyona A. Ponomaryova

Информация об авторах:

Некрасов Алексей Анатольевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии имени А.И. Гефтера, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-кардиолог областного кардиологического диспансера и ревматологического центра, Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Невзорова, д. 34; <https://orcid.org/0000-0003-3325-4405>; anekrassov@mail.ru

Мурадова Фазлинисо Нурмухамедовна, ассистент кафедры факультетской терапии имени А.И. Гефтера, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-кардиолог приемного покоя терапевтического отделения, Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Невзорова, д. 34; <https://orcid.org/0000-0002-2723-8081>; mfazliniso@list.ru

Валикулова Фарогат Юсуфовна, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-кардиолог областного кардиологического диспансера и ревматологического центра, Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Невзорова, д. 34; <https://orcid.org/0000-0002-1264-2313>; mumtos1951@list.ru

Мельниченко Олеся Владимировна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени А.И. Гефтера, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-8560-023X>; olesmelni4@yandex.ru

Некрасова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-3184-8931>; tatnekrasova@yandex.ru

Кузякина Елена Сергеевна, ассистент кафедры факультетской терапии имени А.И. Гефтера, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0003-1700-6767>; Es-kuz@mail.ru

Моделкина Александра Алексеевна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0009-2526-5391>; alexgudushina@gmail.com

Щеткина Анастасия Сергеевна, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0008-4656-9741>; alenasselezneva@yandex.ru

Руина Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-8328-7961>; olga-ru1@inbox.ru

Пonomарёва Алёна Анатольевна, к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0000-9636-413X>; Ponomaryova2004@mail.ru

Information about the authors:

Aleksei A. Nekrasov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Geftter, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Cardiologist of the Regional Clinical Hospital and the Regional Center, City Clinical Hospital No. 5; 34, Nevzorov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3325-4405>; anekrassov@mail.ru

Fazliniso N. Muradova, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Geftter, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Cardiologist of the Emergency Room of the Therapeutic Department, City Clinical Hospital No. 5; 34, Nevzorov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2723-8081>; mfazliniso@list.ru

Farogat Yu. Valikulova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Cardiologist of the Regional Clinical Hospital and the Regional Center, City Clinical Hospital No. 5; 34, Nevzorov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1264-2313>; mumtos1951@list.ru

Olesya V. Melnichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Geftter, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8560-023X>; olesmelni4@yandex.ru

Tatiana A. Nekrasova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3184-8931>; tatnekrasova@yandex.ru

Elena S. Kuzyakina, Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy named after A.I. Geftter, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-1700-6767>; Es-kuz@mail.ru

Alexandra A. Modelkina, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-2526-5391>; alexgudushina@gmail.com

Anastasiia S. Shchetkina, Student, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4656-9741>; alenasselezneva@yandex.ru

Olga V. Ruina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8328-7961>; olga-ru1@inbox.ru

Alyona A. Ponomaryova, Cand. Sci. (Farm.), Associate Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9636-413X>; Ponomaryova2004@mail.ru

Терапия астении сульбутиамином у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Н.Ю. Шимохина , <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>, doctorkardiolog99@rambler.ru

С.С. Масленников, <https://orcid.org/0009-0009-5771-6070>, stepa_maslennikov@mail.ru

Г.С. Волков, <https://orcid.org/0009-0004-0640-2833>, gleb21475199515@gmail.com

А.С. Артемьева, <https://orcid.org/0009-0001-8572-263X>, anna.artemeva.01@inbox.ru

М.М. Петрова, <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>, stk99@yandex.ru

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

Резюме

Введение. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) наличие сопутствующей астении является изнуряющим симптомом.

Цель. Оценить эффективность терапии астенического синдрома сульбутиамином у пациентов со стабильной ИБС.

Материалы и методы. Диагностика астении выполнена у 2 373 пациентов, наблюдавшихся амбулаторно и страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Из 282 участников, имеющих стабильную ИБС, астения диагностирована у 131 (средний возраст $65,3 \pm 10,5$ года; 74 женщины и 57 мужчин). Наличие астении определяли при помощи двух шкал – MFI-20 и FSS. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – 63 пациента, не получавших лечения и не изменявших образ жизни, 2-я – 38 пациентов, изменивших образ жизни, 3-я – 30 пациентов, которые изменили образ жизни и на протяжении 4 нед. получали сульбутиамин 600 мг/сут.

Результаты. При 1-м скрининге астении медиана по шкале FSS в 3-й группе составила 43,5 балла и была достоверно выше, чем в 1-й и 2-й группах (41,0 и 42,0 балла). По шкале MFI-20 медиана в 3-й группе составила 59,5 балла и достоверно превышала показатели пациентов 2-й группы (50,5 балла). В динамике у участников 3-й группы наблюдается значимое снижение общего балла по шкале MFI-20 до 34,0 и по шкале FSS до нормы – 28,0 балла ($p = 0,001$). При анализе подтипов астении у пациентов 3-й группы наблюдалось значимое снижение показателей пониженной активности до 6,0 балла и психической астении до 4,0 балла ($p = 0,001$).

Выводы. Продemonстрированные нами данные показали высокую эффективность коррекции образа жизни в сочетании с применением сульбутиамина в терапии астенического синдрома у пациентов со стабильной ИБС.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, витамин B1, психическая астения, физическая астения, стабильная стенокардия

Благодарности. Научное исследование было профинансировано ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Для цитирования: Шимохина НЮ, Масленников СС, Волков ГС, Артемьева АС, Петрова ММ. Терапия астении сульбутиамином у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. *Медицинский совет*. 2025;19(6):142–149. <https://doi.org/10.21518/ms2025-006>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of fatigue in patients with stable coronary heart disease by sulbutiaminum

Natalya Yu. Shimokhina , <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>, doctorkardiolog99@rambler.ru

Stepan S. Maslennikov, <https://orcid.org/0009-0009-5771-6070>, stepa_maslennikov@mail.ru

Gleb S. Volkov, <https://orcid.org/0009-0004-0640-2833>, gleb21475199515@gmail.com

Anna S. Artemeva, <https://orcid.org/0009-0001-8572-263X>, anna.artemeva.01@inbox.ru

Marina M. Petrova, <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>, stk99@yandex.ru

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. Asthenia is an exhausting symptom accompanying coronary heart disease (CHD).

Aim. Assess the effectiveness of asthenic syndrome therapy with sulbutiamin in patients with CHD.

Materials and methods. Asthenia was diagnosed in 2.373 outpatients with chronic non-communicable diseases. Of the 282 participants with stable CHD, asthenia was diagnosed in 131 (mean age 65.3 ± 10.5 years, 74 women and 57 men). Asthenia was indicated using MFI-20 and FSS scales. Patients were divided into three groups: Group 1 – 63 patients without Sulbutiaminum and lifestyle change, Group 2 – 38 patients who changed their lifestyle, Group 3 – 30 patients who changed their lifestyle and received sulbutiamine 600 mg/day for 4 weeks.

Results. The first screening showed the median total score on the FSS scale in the 3rd group was 43.5 points and was significantly higher than in the 1st and 2nd groups (41.0 and 42.0 points). On the MFI-20 scale, the median total score in the 3rd group was 59.5 points and significantly exceeded the indicators of the 2nd group (50.5 points). In dynamics, the 3rd group showed a significant decrease on the MFI-20 scale to 34.0 and a decrease on the FSS scale to normal 28.0 points ($p = 0.001$). Analysis of the asthenia subtypes in the 3rd group revealed a significant decrease in the indicators of decreased activity to 6.0 points and of mental asthenia to 4.0 points ($p = 0.001$).

Conclusion. The results show high efficiency of lifestyle modification and Sulbutiaminum treatment in patients with CHD and asthenia.

Keywords: cardiovascular diseases, vitamin B1, mental asthenia, physical asthenia, stable angina

Acknowledgments. Scientific research was funded by FSBE Institution of Higher Education "Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky".

For citation: Shimokhina NYu, Maslennikov SS, Volkov GS, Artemeva AS, Petrova MM. Treatment of fatigue in patients with stable coronary heart disease by sulbutiaminum. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):142–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-006>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения современной медицины, позволившие за последние пятьдесят лет существенно улучшить исходы ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, это заболевание все же остается наиболее распространенной причиной преждевременной смертности, на долю которой приходится почти треть всех смертей во всем мире [1]. Ежегодно около 17 млн человек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, причем на долю ИБС приходится 67,1% всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Астению наиболее часто определяют как субъективное ощущение крайнего и стойкого истощения, усталости и недостатка энергии [3]. Астенический синдром является одним из наиболее частых спровоцированных стрессом симптомом, выявляемым у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По данным исследователей, распространенность умеренной и тяжелой астении у пациентов с ИБС не уступает по частоте выявления тревожно-депрессивным расстройствам, достигая 39% в период кардиореабилитации и сохраняясь в последующем до 28% в течение года наблюдения [4–6]. На сегодняшний день психическая астения рассматривается как фактор риска развития заболеваний сердца [7]. Кроме того, у пациентов с ИБС наличие сопутствующей астении является значительным изнуряющим симптомом, связанным с низким качеством жизни, снижением работоспособности и физической активности [8].

Несмотря на достаточно высокую распространенность астении и ее негативное влияние на качество жизни пациентов, на сегодняшний день основные механизмы, лежащие в основе формирования усталости при различных заболеваниях, продолжают изучаться. Например, причинами астении, связанной с хроническими инфекционными заболеваниями, может являться взаимное влияние таких патофизиологических механизмов, как воспаление, нарушение регуляции оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» и/или активация вегетативной нервной системы [9]. Предполагается, что у пациентов с астенией и ИБС может отмечаться снижение реакции сердечно-сосудистой системы (реакция ЧСС, реакция систолического и диастолического АД) на психический стресс [1].

В настоящее время используются фармакологические и нефармакологические методы лечения астении у пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями [10]. Нефармакологические методы широко распространены, к ним относятся, в частности, упражнения и физическая активность, психологическое консультирование или когнитивно-поведенческая терапия, рекомендации по нормализации сна, однако убедительных данных в отношении пользы данных рекомендаций для уменьшения выраженности астении нет [10–12]. Кроме того, большое число пациентов с астенией не получает никакого лечения, направленного на уменьшение ее симптомов, а если принимает терапию, то не отмечает ее влияния на самочувствие или даже ощущает усиление астении [10].

К фармакологическому лечению астении относится достаточно широкий спектр препаратов, таких как антидепрессанты (например, флуоксетин), analeptik модафинил, психостимулятор метилфенидат, действие которого связано с ингибированием обратного захвата норадреналина и дофамина, дофаминомиметик амантадин, нитроглицерин, антиоксидант L-карнитин, а также специально разработанные средства, такие как синтетический аналог витамина B1 или сульбутиамин (ЛП-Н(004431)-(РГ-РУ), 26.01.2024). Однако исследования, посвященные применению перечисленных препаратов для лечения астении, ограничены, имеют противоречивые результаты и требуют дополнительного изучения [10, 13–15].

Цель исследования заключается в оценке влияния изменения образа жизни или приема препарата сульбутиамин у пациентов с астенией и стабильным течением ИБС в условиях поликлинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Скрининг астении был выполнен среди 2 373 пациентов в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст $56,4 \pm 14,9$ года; 1 337 женщин и 1 036 мужчин), наблюдавшихся у участковых врачей-терапевтов поликлиник г. Красноярска и обращавшихся за плановой консультативной помощью в июле-августе 2023 г. Все пациенты страдали одним из четырех видов основных хронических инфекционных заболеваний (ХНИЗ), среди которых

превалировала сердечно-сосудистая патология, составившая 62,1% (1 474 человека). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Из 282 участников исследования, которым была диагностирована стабильная ИБС, и прошедших скрининг астении, в окончательный анализ был включен 131 (46,5%) пациент, удовлетворяющий требованию сочетания ИБС и астенического синдрома (средний возраст $65,3 \pm 10,5$ года; 74 женщины и 57 мужчин).

В исследование не включались пациенты без ХНИЗ, с нестабильным течением ИБС, с наличием III–IV ФК стенокардии напряжения, имеющие сердечную недостаточность, беременные, лица, не достигшие 18 лет, отказавшиеся отвечать на вопросы анкеты или воздержавшиеся от подписания информированного согласия.

Диагноз стабильной формы ИБС был установлен в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями на основании результатов опроса пациентов, сбора жалоб и анамнеза, обследования органов и систем, а также анализа данных амбулаторной карты [16, 17].

Наличие астении определяли на основании субъективной оценки пациентом с использованием шкалы оценки астении Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) [18]. Данный опросник характеризует выраженность общей астении, психической и физической астении, а также снижения активности и мотивации [19]. В норме суммарный балл по каждой из подшкал не должен превышать 12 баллов, а общее число баллов не превышать 20–30. Кроме того, для диагностики астении использовалась шкала оценки тяжести астении Fatigue Severity Scale (FSS) [20], в соответствии с которой суммарное количество баллов не должно превышать 36.

В зависимости от проводимого лечения пациенты со стабильным течением ИБС и астенией были разделены на три группы: 1-я включала 63 больных (48,1%), не изменявших образ жизни и не получавших медикаментозного противоастенического лечения, 2-я – 38 пациентов (29,0%), изменивших только образ жизни, и 3-я – 30 больных (22,9%), получавших сульбутиамин в дозе 600 мг в сутки в течение 4 нед., и которым также были даны рекомендации по изменению образа жизни.

Рекомендации по изменению образа жизни были основаны на самостоятельном выполнении их пациентом и включали следующее: регулярное питание и употребление здоровой пищи (допускаются перекусы каждые 3–4 ч, избегать обильного приема пищи); регулярное выполнение физических упражнений (хотя бы одна 15-минутная прогулка, начиная с небольшого количества упражнений, постепенно увеличивая до 2 ч 30 мин аэробных упражнений умеренной интенсивности, таких как езда на велосипеде или быстрая ходьба каждую неделю); снижение избыточной массы тела; полноценно высыпаться (ложиться спать и вставать утром в одно и то же время каждый день, избегать дневного

сна); уменьшение стресса и включение в свой режим расслабляющих занятий (например, тренировки в тренажерном зале, йога или тай-чи, музыка или больше времени проводить с друзьями); психологическая консультация при необходимости; отказ от кофеина (продукты, в которых содержится кофеин, включают кофе, чай, энергетические напитки); употреблять как можно меньше алкоголя, особенно избегать употребления кофе и крепких напитков перед сном (может показаться, что пара бокалов вина вечером может помочь заснуть, однако сон после употребления алкоголя менее глубокий); увеличить потребление воды в своем рационе.

Субъективная оценка симптомов астении была выполнена на пациентам в динамике через месяц.

Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Категориальные данные представлены в абсолютных значениях и процентах (n (%)). Проверка нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. В нашем исследовании все количественные данные были распределены ненормально, в соответствии с чем для сравнения двух независимых групп использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился с использованием критерия Пирсона χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. При сравнении зависимых групп использовался непараметрический U-критерий Вилкоксона. Статистический анализ данных выполнялся с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все три группы, включавшие 131 пациента, и разделенные в соответствии с проводимым лечением или его отсутствием, имели схожие демографические и клинические характеристики на момент первого этапа исследования (табл.). Среди всех испытуемых доля женщин составляла 56,5%. При первом скрининге астении медиана исходного балла по шкале MFI-20 составила в общей группе 56,0 (44,0–65,0), а по шкале FSS – 40,0 (36,0–48,0) балла. При этом медиана общего балла по шкале FSS в группе пациентов, получавших лечение сульбутиамином, составила 43,5 балла и была достоверно выше, чем в группе пациентов, не получавших специфической противоастенической терапии, и в группе пациентов, изменивших образ жизни, составила 41,0 и 42,0 балла соответственно ($p_1 = 0,019$ и $p_2 = 0,0001$ соответственно). Кроме того, по шкале MFI-20 медиана общего балла в 3-й группе составила 59,5, что достоверно превышало показатели пациентов 2-й группы – 50,5 балла ($p_2 = 0,016$).

Через 4 нед. при динамическом наблюдении за участниками исследования у испытуемых как 2-й, так и 3-й группы была отмечена высокая приверженность к избранной стратегии противоастенического лечения. Кроме того, в группе пациентов, принимавших Сульбутиамин, не наблюдалось развития каких-либо нежелательных явлений (например, головная боль, тошнота или бессонница),

которые бы приводили к необходимости отмены препарата. Ни один из участников 2-й и 3-й групп не сообщил об ухудшении симптомов астении после 4 нед. наблюдения.

В динамике через 4 нед. наблюдения во всех трех группах наблюдалось достоверное снижение общего балла выраженности астении по шкалам MFI-20, медиана которой составила 44,0 балла в 1-й группе, 42,0 – во 2-й группе и 34,0 – в 3-й группе ($p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,003$ и $p_3 = 0,001$ соответственно), и FSS, где медиана общего балла составила 37,0, 32,0 и 28,0 балла соответственно ($p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,002$ и $p_3 = 0,01$ соответственно). При этом в группе пациентов, получавших Сульбутиамин, наблюдалась полная нормализация значений, определенных с помощью опросника FSS, а по опроснику MFI-20 выраженность астении незначительно превышала норму, тогда как в 1-й и 2-й группах снижение показателей не достигало нормального уровня (рис. 1).

При анализе подтипов астении в соответствии со шкалой MFI-20 обнаружено, что в 3-й группе пациентов при включении в исследование, в сравнении со значениями во 2-й группе, отмечался достоверно более высокий показатель общей астении, медиана которого составила 14,0 и 13,0 балла соответственно ($p_2 = 0,002$). В динамике во всех трех группах отмечалось значимое снижение уровня общей астении, причем во 2-й и 3-й группах эта тенденция была более выраженной ($p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,009$, $p_3 = 0,0001$ соответственно) (рис. 2).

Медиана уровня пониженной активности у пациентов 3-й группы при включении в исследование составила 12 баллов и достоверно превышала показатели во 2-й группе – 10 баллов ($p_2 = 0,034$) (рис. 3). При этом через 4 нед. наблюдения отмечалось достоверное уменьшение выраженности пониженной активности, медиана которой составила 9,0, 8,0, 6,0 балла в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,001$, $p_3 = 0,001$). Кроме того, отмечалось достоверное снижение уровня мотивации, медиана которой составила 7,0 балла во всех трех группах ($p_1 = 0,0001$, $p_2 = 0,01$, $p_3 = 0,002$). Однако у пациентов, получавших Сульбутиамин, снижение показателя пониженной активности было достоверно большим, чем в группах больных, изменивших только образ жизни и не получавших противоастенического лечения ($p_4 = 0,031$ в отношении 1-й группы и $p_5 = 0,001$ в отношении 2-й группы).

Через 4 нед. наблюдения во всех трех группах испытуемых наблюдалось достоверное снижение выраженности физической астении, медиана которой составила 10,0, 9,0 и 8,5 балла в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,003$, $p_3 = 0,001$), не отличавшееся, однако, между собой (рис. 4). Медиана уровня психической астении при включении в исследование составила 10,0, 8,5 и 10,0 балла в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно, при этом не отмечалось достоверных отличий между пациентами. Снижение медианы выраженности психической астении также наблюдалось во всех трех группах испытуемых, составляя 8,0, 5,0 и 4,0 балла в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ($p_1 = 0,001$, $p_2 = 0,016$, $p_3 = 0,001$). Однако снижение было достоверно более значимо среди пациентов, получавших Сульбутиамин, в сравнении как с первой ($p_4 = 0,041$), так и со второй группами ($p_5 = 0,019$).

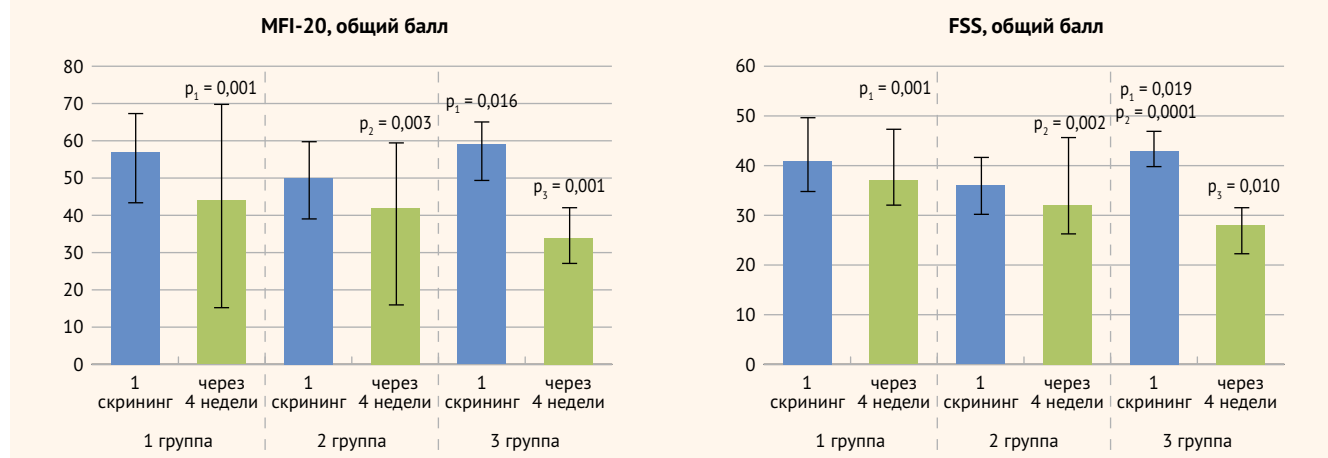
● **Таблица.** Характеристика пациентов со стабильной ИБС и астенией

● **Table.** Characteristics of patients with stable coronary heart disease and fatigue

Показатель	Общая группа, n = 131	1-я группа, n = 63	2-я группа, n = 38	3-я группа, n = 30
Возраст, Ме ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)	67,0 (58,0–73,0)	65,0 (58,0–72,0)	68,5 (56,0–73,0)	66,4 (63,0–73,0)
p			$p_1 = 0,955$	$p_1 = 0,610$ $p_2 = 0,706$
Женщины, n (%)	74 (56,5)	32 (50,8)	24 (63,6)	18 (60,0)
p			$p_1 = 0,226$	$p_1 = 0,729$ $p_2 = 0,130$
Мужчины, n (%)	57 (43,5)	31 (49,2)	14 (36,8)	12 (40,0)
p			$p_1 = 0,226$	$p_1 = 0,729$ $p_2 = 0,130$
Стенокардия напряжения I ФК, n (%)	105 (80,2)	49 (77,8)	29 (76,3)	27 (90,0)
p			$p_1 = 0,802$	$p_1 = 0,279$ $p_2 = 0,296$
Стенокардия напряжения II ФК, n (%)	4 (3,1)	3 (4,8)	1 (2,6)	0 (0,0)
p			$p_1 = 0,802$	$p_1 = 0,279$ $p_2 = 0,296$
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	37 (28,2)	21 (33,3)	9 (23,7)	7 (23,3)
p			$p_1 = 0,568$	$p_1 = 0,461$ $p_2 = 0,667$
Нарушение сердечного ритма, n (%)	40 (30,5)	23 (36,5)	11 (29,0)	6 (20,0)
p			$p_1 = 0,459$	$p_1 = 0,069$ $p_2 = 0,442$
Курение, n (%)	29 (22,1)	14 (22,2)	5 (13,2)	10 (33,3)
p			$p_1 = 0,484$	$p_1 = 0,479$ $p_2 = 0,107$
Выраженность астении при включении в исследование, Ме ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)				
MFI-20, общий балл	56 (44,0–65,0)	57 (44,0–66,0)	50,5 (39,0–60,0)	59,5 (50,0–65,0)
p			$p_1 = 0,158$	$p_1 = 0,246$ $p_2 = 0,016$
FSS, общий балл	40,0 (36,0–48,0)	41,0 (35,0–49,0)	42,0 (37,0–47,0)	43,5 (40,0–48,0)
p			$p_1 = 0,156$	$p_1 = 0,019$ $p_2 = 0,0001$

Примечание: p_1 – значимость различий с показателями 1-й группы; p_2 – значимость различий с показателями 2-й группы.

- **Рисунок 1.** Динамика выраженности астении по шкалам MFI-20 и FSS у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца
- **Figure 1.** Dynamics of the severity of fatigue according to the MMSE-20 and FS scales in patients with stable coronary heart disease



Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$); p_1 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 1-й группы; p_2 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 2-й группы; p_3 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 3-й группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

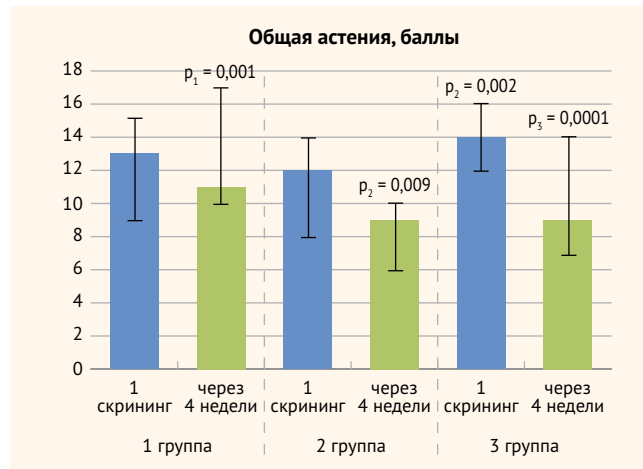
По нашему мнению, одним из ключевых выводов настоящего исследования является тот факт, что около 50% пациентов со стабильным течением ИБС и невысоким функциональным классом стенокардии напряжения страдает астеническим синдромом, что согласуется с данными других авторов [8, 21, 22]. Для оценки выраженности астении в нашей работе использовались субъективные опросники MFI-20 и FSS, которые зарекомендовали себя с высокой степенью достоверности у пациентов с хроническими и сердечно-сосудистыми заболеваниями [8, 9, 23].

Психическая и физическая астения достаточно распространены у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [24, 25]. Безусловно, первопроходцами в изучении механизмов взаимосвязи астении и соматической патологии были исследователи в области онкологии, в то время как до настоящего времени опубликовано относительно небольшое количество работ, посвященных анализу возможных патофизиологических путей, объединяющих астению с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые, по некоторым данным, могут быть обусловлены иммунным воспалением, ведущим к изменению в компонентах митохондриальной цепи переноса электронов, или нарушениями в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе со снижением уровня гормонов щитовидной железы и кортизола [9]. Достаточно эффективными в устранении таких симптомов депрессии, как усталость, бессонница и ангедония, у пациентов, перенесших инсульт или имеющих ишемическую болезнь сердца, являются антидепрессанты [26]. Вместе с тем существуют противоречивые данные, касающиеся применения селективного ингибитора обратного захвата серотонина – флуоксетина, у пациентов, перенесших инсульт, и его влияния на функциональное восстановление и астению [27, 28].

В связи с этим особый интерес представляет разработка и внедрение новых эффективных методов

- **Рисунок 2.** Динамика выраженности общей астении по опроснику MFI-20 у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца

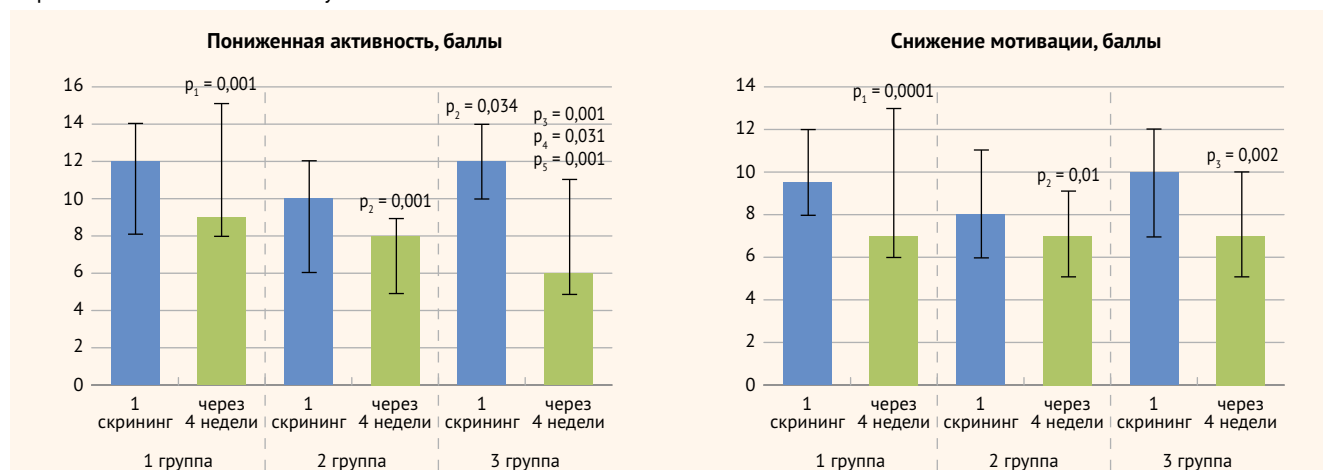
- **Figure 2.** Dynamics of the severity of general fatigue according to the MFI-20 questionnaire in patients with stable coronary heart disease



Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$); p_1 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 1-й группы; p_2 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 2-й группы; p_3 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 3-й группы.

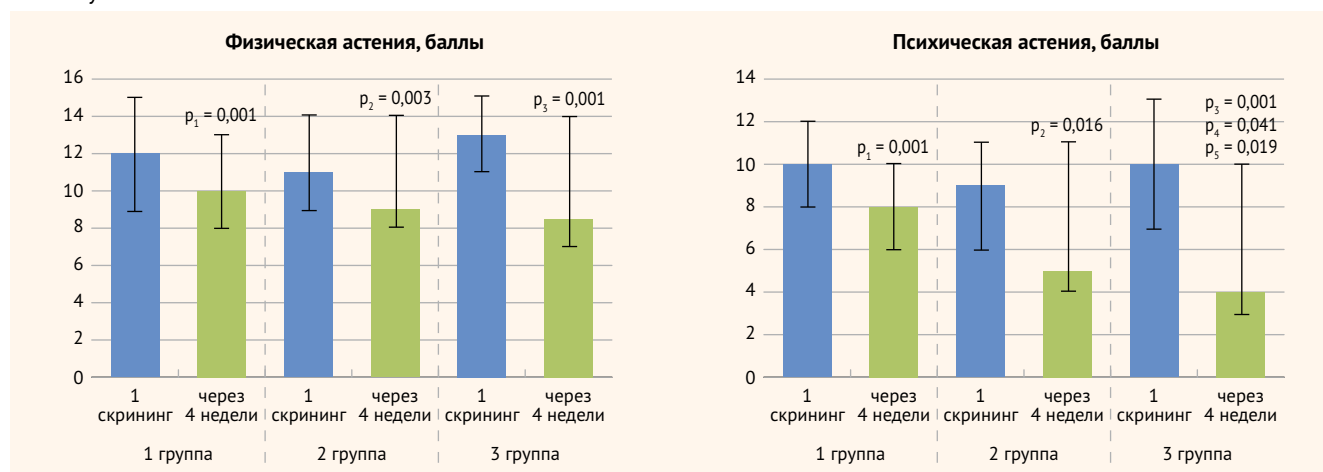
и препаратов, облегчающих симптомы астении у пациентов кардиологического профиля. В частности, одним из таких средств является сульбутиамин, представляющий собой синтетическое соединение, состоящее из двух молекул тиамин (витамина B1), связанных дисульфидной связью, которая и обеспечивает его липофильные свойства, позволяющие ему легче, чем обычному тиамину, проникать через гематоэнцефалический барьер, что приводит к повышению уровней тиамин и эфиров тиаминфосфата в головном мозге. При этом возможным механизмом уменьшения выраженности астении может являться холинергическая модуляция гиппокампа, а также увеличение передачи ацетилхолина и, следовательно, активации восходящего уровня ретикулярной формации,

- **Рисунок 3.** Динамика выраженности пониженной активности и снижения мотивации по опроснику MFI-20 у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца
- **Figure 3.** Dynamics of the severity of decreased activity and decreased motivation according to the MFI-20 questionnaire in patients with stable coronary heart disease



Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0.25}-Q_{0.75}$); p_1 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 1-й группы; p_2 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 2-й группы; p_3 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 3-й группы; p_4 – значимость различий по сравнению с показателями 2-го скрининга пациентов 1-й группы; p_5 – значимость различий по сравнению с показателями 2-го скрининга пациентов 2-й группы.

- **Рисунок 4.** Динамика выраженности физической и психической астении по опроснику MFI-20 у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца
- **Figure 4.** Dynamics of the severity of physical and mental fatigue according to the MFI-20 questionnaire in patients with stable coronary heart disease



Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ($Q_{0.25}-Q_{0.75}$); p_1 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 1-й группы; p_2 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 2-й группы; p_3 – значимость различий по сравнению с показателями 1-го скрининга пациентов 3-й группы; p_4 – значимость различий по сравнению с показателями 2-го скрининга пациентов 1-й группы; p_5 – значимость различий по сравнению с показателями 2-го скрининга пациентов 2-й группы.

обусловленные воздействием сульбутиамина (или его производного) [29].

В нашей работе мы имели достаточно высокую приверженность к обеим стратегиям борьбы с астенией как среди пациентов, изменивших образ жизни, так и у пациентов, получавших сульбутиамин, кроме того, в группе медикаментозной противоастенической терапии не отмечалось каких-либо серьезных побочных эффектов, связанных с приемом препарата. В одной из последних работ по изучению эффективности сульбутиамина в дозе 400 мг в сутки у пациентов с рассеянным склерозом он также показал свою хорошую переносимость, а кроме того, положительное действие в отношении уменьшения симптомов астении в группе пациентов, получавших лечение

основного заболевания [14]. Исследователи предположили, что это может быть связано с предотвращением окислительного стресса, регуляцией метаболизма дофамина и нейропротективными свойствами сульбутиамина.

В исследовании С.В. Гурак и соавт. 2005 г. также продемонстрирована высокая распространенность астенического синдрома у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, находящихся на этапе реабилитации. В этой работе астения была диагностирована у 30 (77%) из 39 больных после инсульта и у 30 (60%) из 44 пациентов после инфаркта миокарда. Лечение сульбутиамином в дозе 400 мг в сутки приводило к регрессу астении в обеих группах больных в сравнении с контролем, не получавшим противоастенической терапии. Кроме того,

исследование продемонстрировало хорошую переносимость сульбутиамина [15]. Исследователи предположили, что эффекты сульбутиамина развиваются вследствие его накопления в структурах лимбико-ретикулярного комплекса, гиппокампе, мозжечке и заключаются в усилении серотонинергической активности нейронов.

В настоящем исследовании интерес представляет тот факт, что симптомы и выраженность астении, полученные с помощью опросников MFI-20 и FSS, достоверно уменьшались, хотя и не достигали нормы у пациентов, не получавших специфической противоастенической терапии. Вероятно, это было вызвано регрессом симптомов основного заболевания. Снижение выраженности астении также наблюдалось и среди лиц, соблюдавших рекомендации по изменению образа жизни, при этом различия в динамике снижения симптомов астении между группами с различной противоастенической стратегией значимо не отличались. Достоверное различие получено только в группе пациентов, получавших лечение сульбутиамином, по уровню психической астении и по показателю пониженной активности, при этом 3-я группа исходно имела большую степень выраженности астении. Кроме того, в группе медикаментозного лечения астении в ходе динамического наблюдения, согласно опроснику FSS, проявления астении уменьшились до нормального уровня. Вместе с тем при интерпретации данных результатов следует иметь ввиду относительно небольшое количество пациентов в группе, которая получала сульбутиамин, что может быть особенно

важно в отношении определения подтипов астении. Возможными недостатками нашей работы может являться отсутствие рандомизации, группы плацебо-контроля и диагностики тревожно-депрессивных расстройств, наличие которых могло повлиять на полученные результаты.

ВЫВОДЫ

Настоящая работа является первой, продемонстрировавшей положительное влияние краткосрочного приема сульбутиамина в дополнение к изменению образа жизни у пациентов с сочетанием стабильной ИБС и астенического синдрома, более выраженное в сравнении с изменением только образа жизни. Учитывая высокое распространение симптомов астении, ее негативное влияние на качество жизни пациентов, ассоциацию с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и повышенный риск смертности, практикующим врачам необходимо сосредоточить свое внимание на оценке тяжести астении у пациентов с ИБС. Кроме того, исследователям необходимо учесть ограничения настоящей работы и продолжить изучение эффективности различных стратегий, направленных на борьбу с проявлениями астении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в многоцентровых и плацебо-контролируемых исследованиях.

Поступила / Received 30.10.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2024
Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

- Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021;11(2):169–177. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.201217.001>.
- Шарифзода ХС. Некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Здравоохранение Таджикистана*. 2019;(2):98–106. Режим доступа: <https://www.zdrav.tj/jour/article/view/128/122>.
- Sharifzoda KhS. Some risk factors of cardiovascular diseases. *Healthcare of Tajikistan*. 2019;(2):98–106. (In Russ.) Available at: <https://www.zdrav.tj/jour/article/view/128/122>.
- Raizen DM, Mullington J, Anaclet C, Clarke G, Critchley H, Dantzer R et al. Beyond the symptom: the biology of fatigue. *Sleep*. 2023;46(9):zsad069. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad069>.
- Gecaite-Stonciene J, Bunevicius A, Burkauskas J, Brozaitiene J, Neverauskas J, Mickuviene N et al. Validation of the Multidimensional Fatigue Inventory with Coronary Artery Disease Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8003. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218003>.
- Песковец РД, Штарик СЮ. Ассоциация психосоциальных факторов риска и ишемической болезни сердца в открытой популяции крупного промышленного центра Восточной Сибири. *Сибирское медицинское обозрение*. 2021;131(5):47–53. <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-5-47-53>.
- Peskovets RD, Shtarik SYu. Association between psychological risk factors and ischaemic heart disease in the open population of a large industrial centre of Eastern Siberia. *Siberian Medical Review*. 2021;131(5):47–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-5-47-53>.
- Шимохина НЮ, Баранович ЖР, Юневич АС, Савченко АА, Зимницкая ОВ, Петрова ММ. Распространенность тревожного синдрома у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями в реальной клинической практике. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2023;4(2):101–108. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-2-101-108>.
- Shimokhina NYu, Baranovich ZhR, Yunevich AS, Savchenko AA, Zimnitskaja OV, Petrova MM. The prevalence of anxiety syndrome in people with chronic non-communicable diseases in real clinical practice. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(2):101–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-2-101-108>.
- Guan S, Xiaerfuding X, Ning L, Lian Y, Jiang Y, Liu J et al. Effect of job strain on job burnout, mental fatigue and chronic diseases among civil servants in the xinjiang uyghur autonomous region of China. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(8):872. <https://doi.org/10.3390/ijerph14080872>.
- Antonio DAF, Muller AG, Butcher RCGES. Reliability and viability of using the Multidimensional Fatigue Inventory-20 in patients with chronic coronary artery disease. *Rev Esc Enferm USP*. 2019;53:e03511. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2018029203511>.
- Matura LA, Malone S, Jaime-Lara R, Riegel B. A Systematic Review of Biological Mechanisms of Fatigue in Chronic Illness. *Biol Res Nurs*. 2018;20(4):410–421. <https://doi.org/10.1177/1099800418764326>.
- Vaes AW, Goërtz YMJ, van Herck M, Beijers RHCG, Beers M, Burtin C et al. Physical and mental fatigue in people with non-communicable chronic diseases. *Ann Med*. 2022;54(1):2522–2534. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2122553>.
- Hulme K, Safari R, Thomas S, Mercer T, White C, Van der Linden M et al. Fatigue interventions in long term, physical health conditions: a scoping review of systematic reviews. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0203367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203367>.
- Vink M, Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a cochrane review. *Health Psychol Open*. 2019;6(1):2055102919840614. <https://doi.org/10.1177/2055102919840614>.
- Chu SH, Zhao X, Komber A, Cheyne J, Wu S, Cowey E et al. Systematic review: Pharmacological interventions for the treatment of post-stroke fatigue. *Int J Stroke*. 2023;18(9):1071–1083. <https://doi.org/10.1177/17474930231196648>.
- Sevim S, Kaleağası H, Taşdelen B. Sulbutiamine shows promising results in reducing fatigue in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;16:40–43. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.05.010>.
- Гурак СВ, Парфенов ВА. Астения после инсульта и инфаркта миокарда и ее лечение энирином. *Клиническая геронтология*. 2005;11(8):9–12. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hqutcz>.
- Gurak SV, Parfenov VA. Asthenia after stroke and myocardial infarction and its treatment with enierin. *Clinical Gerontology*. 2005;11(8):9–12. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hqutcz>.
- 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>.
- Карпов ЮА, Барбараш ОЛ, Бощенко АА, Кашталап ВВ, Кухарчук ВВ, Миронов ВМ и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(3):54–93. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-3-54-93>.

- Karpov YuA, Barbarash OL, Boshchenko AA, Kashtalap VV, Kuharchuk VV, Mironov VM et al. Eurasian Guidelines for the diagnostics and management of stable coronary artery disease (2020–2021). *Eurasian Heart Journal*. 2021;(3):54–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-3-54-93>.
18. Bakalidou D, Krommydas G, Abdimioti T, Theodorou P, Doskas T, Fillopoulos E. The Dimensionality of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) Derived From Healthy Adults and Patient Subpopulations: A Challenge for Clinicians. *Cureus*. 2022;14(6):e26344. <https://doi.org/10.7759/cureus.26344>.
 19. Machado MO, Kang NC, Tai F, Sambhi RDS, Berk M, Carvalho AF et al. Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol*. 2021;60(9):1053–1069. <https://doi.org/10.1111/ijd.15341>.
 20. Wu L, Jin H. A systematic review of post-stroke fatigue measurement scale based on COSMIN guidelines. *Front Neurol*. 2024;15:1411472. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1411472>.
 21. Gecaite-Stonciene J, Hughes BM, Burkauskas J, Bunevicius A, Kazukauskienė N, van Houtum L et al. Is Associated With Diminished Cardiovascular Response to Anticipatory Stress in Patients With Coronary Artery Disease. *Front Physiol*. 2021;12:692098. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.692098>.
 22. Ji X, Yu H. Factors Associated with Self-Regulatory Fatigue in Chinese Older Patients with Coronary Heart Disease: A Cross-Sectional Survey. *Patient Prefer Adherence*. 2023;17:941–949. <https://doi.org/10.2147/PPA.S400996>.
 23. Knoop V, Mathot E, Louter F, Beckwee D, Mikton C, Diaz T et al. Measurement properties of instruments to measure the fatigue domain of vitality capacity in community-dwelling older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *Age Ageing*. 2023;52(Suppl 4):iv26–iv43. <https://doi.org/10.1093/ageing/afad140>.
 24. Kazukauskienė N, Bunevicius A, Gecaite-Stonciene J, Burkauskas J. Fatigue, Social Support, and Depression in Individuals With Coronary Artery Disease. *Front Psychol*. 2021;12:732795. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.732795>.
 25. Polikandrioti M, Kalafatakis F, Koutelekos I, Kokoularis D. Fatigue in heart failure outpatients: levels, associated factors, and the impact on quality of life. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019;4:e103–e112. <https://doi.org/10.5114/amsad.2019.85406>.
 26. Carney RM, Freedland KE, Rich MW. Treating Depression to Improve Survival in Coronary Heart Disease: What Have We Learned? *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(5):482–489. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.038>.
 27. Hankey GJ, Hackett ML, Almeida OP, Flicker L, Mead GE, Dennis MS et al. Twelve-Month Outcomes of the AFFINITY Trial of Fluoxetine for Functional Recovery After Acute Stroke: AFFINITY Trial Steering Committee on Behalf of the AFFINITY Trial Collaboration. *Stroke*. 2021;52(8):2502–2509. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033070>.
 28. Lundström E, Isaksson E, Greilert Norin N, Näsman P, Wester P, Mårtensson B et al. Effects of Fluoxetine on Outcomes at 12 Months After Acute Stroke: Results From EFFECTS, a Randomized Controlled Trial. *Stroke*. 2021;52(10):3082–3087. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034705>.
 29. Starling-Soares B, Carrera-Bastos P, Bettendorff L. Role of the Synthetic B1 Vitamin Sulbutiamine on Health. *J Nutr Metab*. 2020;2020:9349063. <https://doi.org/10.1155/2020/9349063>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Ю. Шимохина, М.М. Петрова

Концепция и дизайн исследования – Н.Ю. Шимохина, М.М. Петрова

Написание текста – Н.Ю. Шимохина

Сбор и обработка материала – С.С. Масленников, Г.С. Волков, А.С. Артемьева

Обзор литературы – Н.Ю. Шимохина

Анализ материала – С.С. Масленников, Г.С. Волков, А.С. Артемьева

Статистическая обработка – С.С. Масленников, Г.С. Волков, А.С. Артемьева

Редактирование – С.С. Масленников, Г.С. Волков, А.С. Артемьева

Утверждение окончательного варианта статьи – М.М. Петрова

Contribution of authors:

Concept of the article – Natalya Yu. Shimokhina, Marina M. Petrova

Study concept and design – Natalya Yu. Shimokhina, Marina M. Petrova

Text development – Natalya Yu. Shimokhina

Collection and processing of material – Stepan S. Maslennikov, Gleb S. Volkov, Anna S. Artemeva

Literature review – Natalya Yu. Shimokhina

Material analysis – Stepan S. Maslennikov, Gleb S. Volkov, Anna S. Artemeva

Statistical processing – Stepan S. Maslennikov, Gleb S. Volkov, Anna S. Artemeva

Editing – Stepan S. Maslennikov, Gleb S. Volkov, Anna S. Artemeva

Approval of the final version of the article – Marina M. Petrova

Информация об авторах:

Шимохина Наталья Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; doctorkardiolog99@rambler.ru

Масленников Степан Сергеевич, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; stepa_maslennikov@mail.ru

Волков Глеб Сергеевич, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; gleb21475199515@gmail.com

Артемьева Анна Сергеевна, студент лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; anna.artemeva.01@inbox.ru

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; stk99@yandex.ru

Information about the authors:

Natalya Yu. Shimokhina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with Residency Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; doctorkardiolog99@rambler.ru

Stepan S. Maslennikov, Student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; stepa_maslennikov@mail.ru

Gleb S. Volkov, Student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; gleb21475199515@gmail.com

Anna S. Artemeva, Student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; anna.artemeva.01@inbox.ru

Marina M. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with Residency Course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; stk99@yandex.ru

Поражение коронарного русла и эпикардальный жир у лиц с нестабильной стенокардией

А.В. Давыдова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4194-6823>, anna.pustovaya@gmail.com

В.С. Никифоров², <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>, viktor.nikiforov@szgmu.ru

¹ Поликлиника 101; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 16/15

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Роль эпикардального жира в патогенезе атеросклероза и коронарной болезни сердца не теряет своей актуальности. В то же время взаимосвязь толщины эпикардального жира с нестабильной стенокардией малоизучена.

Цель. Изучить взаимосвязь между поражением коронарного русла и толщиной эпикардального жира у лиц с нестабильной стенокардией.

Материалы и методы. В исследование включено 102 пациента, медиана возраста 62 (55; 67) года с нестабильной стенокардией, госпитализированных в ОНК РСЦ Камчатской краевой больницы в 2018 и 2019 гг. Выполнено лабораторное тестирование с определением уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), лептина и адипонектина. Стентирование коронарного русла и эхокардиография с измерением толщины эпикардального жира (ТЭЖ) проведены в первые 3 сут. Участники разделены на 2 группы в зависимости от ТЭЖ: 1-я группа – пациенты с ТЭЖ ≤ 7,6 мм (n = 46); 2-я группа – ТЭЖ > 7,6 мм (n = 56).

Результаты. Группы не различались по основным клинико-анамнестическим показателям (пол, возраст, стаж по курению, наличию и длительности гипертонической болезни). У лиц с ТЭЖ > 7,6 мм выявлено повышение процентного содержания жира тела (p = 0,004) и висцерального жира (p = 0,017). Повышение уровня лептина (p = 0,001), С-реактивного белка (p = 0,007), ИЛ-6 (p = 0,001) и ФНО-альфа (p = 0,001), а также общего холестерина (p = 0,023) и липопротеидов низкой плотности (p = 0,002) регистрировалось в группе лиц с ТЭЖ > 7,6 мм. Положительные корреляционные связи выявлены между ТЭЖ и ИЛ-6 (r = 0,589; p = 0,001) и лептином (r = 0,318; p = 0,002). Многососудистое поражение коронарного русла значимо чаще встречалось в группе с ТЭЖ > 7,6 мм.

Заключение. Измерение ТЭЖ в качестве косвенной оценки распространенности коронарного атеросклероза у лиц с нестабильной стенокардией представляется более информативным методом в сравнении с использованием классических показателей кардиометаболического риска.

Ключевые слова: толщина эпикардальной жировой ткани, коронарный атеросклероз, маркеры воспаления, адипокины, ишемическая болезнь сердца

Для цитирования: Давыдова АВ, Никифоров ВС. Поражение коронарного русла и эпикардальный жир у лиц с нестабильной стенокардией. *Медицинский совет.* 2025;19(6):150–156. <https://doi.org/10.21518/ms2025-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Coronary artery damage and epicardial fat in individuals with unstable angina pectoris

Anna V. Davydova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4194-6823>, anna.pustovaya@gmail.com

Viktor S. Nikiforov², <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>, viktor.nikiforov@szgmu.ru

¹ Polyclinic 101; 16/15, Bolshaya Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. The role of epicardial fat in the pathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease remains relevant. At the same time, the relationship between epicardial fat thickness and unstable angina is poorly understood.

Aim. To study the relationship between coronary artery disease and epicardial fat thickness in individuals with unstable angina pectoris.

Materials and methods. The study included 102 patients, 64 men, median age 62 (55; 67) years with unstable angina, who were hospitalized at the Regional Cardiology Center of the Kamchatka Regional Hospital from 2018 to 2019. Laboratory testing was performed to assess the levels of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), leptin and adiponectin. Coronary artery stenting and echocardiography with measurement of epicardial adipose tissue (EAT) thickness were performed 1-3 days after hospitalization. The participants were divided into 2 groups based on the EAT thickness: Group 1 – patients with EAT thickness < 7.6 mm (n = 46); Group 2 – EAT thickness > 7.6 mm (n = 56).

Results. There were no significant differences between the groups in terms of the main clinical and anamnestic indicators, such as gender, age, smoking history, and the presence and duration of hypertension. However, in individuals with epicardial adipose

tissue thickness >7.6 mm, a significant increase in body fat ($p = 0,004$) and visceral fat was observed ($p = 0,017$). Additionally, there were significant increases in levels of leptin ($p = 0,001$), C-reactive protein ($p = 0,007$), interleukin-6 ($p = 0,001$), TNF- α ($p = 0,001$), and HDL ($p = 0,002$). Positive correlations were also found between EAT and IL-6 ($r = 0,589$; $p = 0,001$) and leptin ($r = 0,318$; $p = 0,002$). Multivessel coronary lesions were significantly more common in patients with EAT >7.6 mm.

Conclusion. The measurement of epicardial adipose tissue thickness as an indirect assessment of the prevalence of coronary atherosclerosis in patients with unstable angina is a more informative method in comparison with the use of classical indicators of cardiometabolic risk.

Keywords: epicardial adipose tissue thickness, coronary atherosclerosis, markers of inflammation, adipokines, coronary heart disease

For citation: Davydova AV, Nikiforov VS. Coronary artery damage and epicardial fat in individuals with unstable angina pectoris. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):150–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущих причин смертности во всем мире [1, 2]. Основным патофизиологическим компонентом в развитии ИБС является атеросклеротическое поражение коронарных артерий [3, 4].

Ожирение является одним из основных факторов риска развития атеросклеротической болезни сердца [1, 2, 5]. Однако есть сообщения, что умеренное ожирение может быть связано с улучшением выживаемости для пациентов с установленным атеросклерозом – это открытие получило название «парадокс ожирения» [6]. Данный феномен может быть связан с ошибочной классификацией пациентов, страдающих ожирением с учетом использования индекса массы тела (ИМТ) в качестве основного показателя. ИМТ хорошо зарекомендовал себя на больших выборках в качестве популяционного фактора риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, однако существуют ограничения в его прогностической способности для каждого конкретного человека [1, 6]. Использование окружности талии (ОТ) и отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) в качестве маркера кардиометаболического риска является хорошей альтернативой и позволяет устранить недостатки ИМТ [1, 2]. Применение ОТ и ОТ/ОБ способствует установить факт наличия увеличения жира тела человека, однако, данные показатели не могут провести дифференциальную диагностику между типами жировой ткани [6, 7].

За последние десятилетия, с учетом развития визуализирующих методик, локальные жировые депо рассматриваются в качестве ведущего фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [8]. С учетом особенностей расположения, строения и функции, наиболее перспективным остается оценка толщины эпикардального жира (ТЭЖ) [7, 9].

Таким образом, **цель** исследования – изучить взаимосвязь между поражением коронарного русла и ТЭЖ у лиц с нестабильной стенокардией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского», г. Петропавловск-Камчатский.

Обследовано 102 пациента, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии регионально-сосудистого центра Камчатской краевой больницы в период с 2018 по 2019 г. с диагнозом «нестабильная стенокардия». Диагноз был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества для пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST 2020 г. и рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) без стойкого подъема сегмента ST 2020 г. [4, 10]. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, его протокол одобрен независимым локальным этическим комитетом. Все участники дали добровольное информированное согласие на участие и обработку данных исследования.

Критерии включения: лица мужского и женского пола от 40 лет, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании, диагноз «нестабильная стенокардия» с умеренным и высоким риском по шкале Grace 2.0, а также синусовый ритм по электрокардиограмме.

Критерии исключения: отсутствие гемодинамически значимого поражения коронарных артерий и показаний для их стентирования, неудовлетворительное качество визуализации при трансторакальной эхокардиографии, постоянная форма фибрилляции предсердий, атриовентрикулярная блокада II–III степени, возраст участников менее 18 лет, наличие гемодинамически значимых пороков сердца, а также наличие анемии средней и тяжелой степени.

В отделении всем участникам исследования выполнен опрос (с целью выявления факторов сердечно-сосудистого риска и сопутствующей патологии), осмотр и клиническое обследование, включающее измерение антропометрических показателей (окружности талии и окружность бедер с последующим расчетом их соотношения, а также роста и веса). Выполнен анализ состава тела пациентов методом биоимпедансометрии. Измерение проводилось по методике «нога–нога», в вертикальном положении испытуемых. Оценивались процентное содержание жира в организме, уровень содержания висцерального жира [11]. Уровень артериального давления (АД) измерялся по методу Н.С. Короткова [12, 13]. Лабораторная диагностика проводилась с использованием

анализатора COBAS INTEGRA 400 plus (Roche), исследовались клинические и биохимические показатели согласно стандартам для пациентов с нестабильной стенокардией. Дополнительно выполнена оценка уровней адипокинов (лептина, адипонектина) и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа). Чрескожное коронарное исследование и стентирование одной и/или более коронарных артерий выполнено в первые 3 сут. от момента госпитализации с учетом степени риска по GRACE 2.0. Вмешательство выполнено с использованием ангиографического комплекса SIEMENS Artis Zee Floor. Пациентам были установлены коронарные стенты с лекарственным покрытием Зотаролимус Resolute Integrity от компании Medtronic. В течение суток после стентирования была проведена трансторакальная эхокардиография на аппарате Toshiba Aplio 500 в соответствии с современными рекомендациями [14]. Исследование проводили в положении пациента лежа на левом боку. Измерение толщины эпикардиальной жировой ткани выполняли из парастерального сечения по длинной оси левого желудочка. Эпикардиальный жир (ЭЖ) представляет собой эконегативное пространство за свободной стенкой правого желудочка [9, 15]. Измерение проводилось на протяжении 3 последовательных сердечных циклов, за итоговое значение принимали среднее из последовательных величин [16].

Пациенты были разделены на 2 группы, в зависимости от значений толщины эпикардиального жира: 1-я группа – лица с толщиной ЭЖ $\leq 7,6$ мм ($n = 46$); 2-я группа – с толщиной $> 7,6$ мм ($n = 56$).

В исследовании пороговое значение толщины эпикардиального жира выбрано на уровне 7,6 мм, т. к. в ряде ранее выполненных работ значение толщины ЭЖ выше представленных значений демонстрировало высокую связь с риском кардиометаболических событий [15, 17, 18].

В табл. 1 представлен анализ групп исследования, исходя из клинических и анамнестических данных. В обеих группах преобладали лица мужского пола, медиана возраста испытуемых в 1-й группе составила 63,0 (57,0; 68,0) года, во 2-й – 61,5 (54,5; 65,5) года. Пациенты 2-й группы были несколько моложе, однако статистической значимости достигнуто не было. Анализ анамнестических показателей выявил, что практически в 100% случаев пациенты в группах исследования страдали артериальной гипертензией, длительность заболевания составила порядка 10 лет для обеих групп. Сахарным диабетом 2-го типа страдали примерно по 20% исследованных лиц в каждой группе. Количество курящих пациентов составило более 50% в группах исследования. Между группами не было выявлено значимых различий в зависимости от представленных показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и SPSS 26.0. Для анализа применялись стандартные методы описательной статистики, количественные данные представлялись в виде

медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3) при ненормальном распределении. Качественные переменные выражались в процентах (%) и абсолютных значениях (n). Характер распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

Сравнение количественных показателей между группами выполнялось с использованием критерия Манна – Уитни. Для анализа качественных признаков применялись таблицы сопряженности и вычислялся критерий χ^2 Пирсона. В случае четырехпольных таблиц с ожидаемым числом наблюдений в одной из ячеек менее 10, но более 5, использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; при менее 5 наблюдений применялся точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ состава тела человека выявил значимое повышение жира тела ($p = 0,004$) и висцерального жира ($p = 0,017$) у лиц с ТЭЖ $> 7,6$ мм (табл. 2). К тому же, при проведении корреляционного анализа была выявлена прямая связь между толщиной ЭЖ и висцеральным жиром ($r = 0,252$; $p = 0,015$). При этом классические показатели кардиометаболического риска (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) были выше у лиц с ТЭЖ $\leq 7,6$ мм, значимое различие было достигнуто только в ОТ/ОБ ($p = 0,025$). Также отношение ОТ к ОБ обратно коррелировало с толщиной эпикардиальной жировой ткани ($r = -0,208$; $p = 0,045$). Что находит свое отражение в ранее выполненных исследованиях [9].

В табл. 3 представлен анализ лабораторных показателей у исследуемых. Сравнительный анализ пептидных гормонов выявил значимое повышение уровня лептина ($p = 0,001$) и значимое снижение концентрации адипонектина ($p = 0,019$) у лиц с ТЭЖ $> 7,6$ мм. К тому же была получена прямая взаимосвязь между ТЭЖ и уровнем лептина ($r = 0,318$; $p = 0,002$).

- **Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика пациентов в исследуемых группах
- **Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of patients in study group

Показатели	Группа 1 ($n = 46$)	Группа 2 ($n = 56$)	p
Мужской пол, n (%)	27 (58,7)	37 (66)	0,287
Возраст, лет, Me [Q1; Q3]	63,0 (57,0; 68,0)	61,5 (54,5; 65,5)	0,138
Гипертоническая болезнь в анамнезе, n (%)	46 (100)	55 (98,2)	0,363
Длительность гипертонической болезни, лет, Me [Q1; Q3]	10 [7; 15]	9 [5; 14]	0,214
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, n (%)	10 (21,7)	10 (17,8)	0,870
Курение, n (%)	26 (56)	38 (68)	0,308

● **Таблица 2.** Сравнительный анализ метаболических показателей в исследуемых группах

● **Table 2.** Comparative analysis of metabolic parameters between study groups

Показатели	Группа 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 56)	p
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	31,6 [27,0; 33,8]	29,2 [26,5; 32,7]	0,239
ОТ, мм, Ме [Q1; Q3]	107 [98; 113]	103 [95; 108]	0,165
ОТ/ОБ, отн.ед., Ме [Q1; Q3]	0,96 [0,93; 0,98]	0,93 [0,90; 0,96]	0,025
Жир тела, %, Ме [Q1; Q3]	29 [23; 34]	33 [29; 38]	0,004
Висцеральный жир, %, Ме [Q1; Q3]	13 [11; 15]	14 [12; 18]	0,017
ТЭЖ, мм, Ме [Q1; Q3]	6,2 [5,6; 7,0]	8,6 [8,1; 9,6]	0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер; ТЭЖ – толщина эпикардиального жира.

Анализ показателей воспалительного ответа и ферментов повреждения миокарда выявил значимое повышение концентрации С-реактивного белка ($p = 0,007$), интерлейкина-6 ($p = 0,001$) и фактора некроза опухоли-альфа ($p = 0,001$) у лиц с ТЭЖ $>7,6$ мм. Концентрация креатинфосфокиназы была несколько выше в группе лиц с ТЭЖ $>7,6$ мм, однако значимых различий получено не было. Полученные результаты также находят свое отражение в прямых корреляционных взаимосвязях между толщиной эпикардиального жира и уровнем ИЛ-6 ($r = 0,589$; $p = 0,001$).

У лиц с ТЭЖ $>7,6$ мм было выявлено значимое повышение показателей липидного обмена, а именно концентрации общего холестерина ($p = 0,023$) и ЛПНП ($p = 0,002$) (рисунок). Концентрация липопротеидов высокой плотности была в равной степени снижена в обеих группах. Между ТЭЖ и концентрацией ЛПНП была выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,207$; $p = 0,046$).

По результатам инвазивной коронарографии многососудистое поражение коронарного русла значимо чаще встречалось в группе лиц с ТЭЖ $>7,6$ мм ($p = 0,026$) (табл. 4). Между ТЭЖ и многососудистым поражением были получены прямые корреляционные взаимодействия ($r = 0,222$; $p = 0,033$) (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ожирения за последние несколько десятилетий возросла, достигнув масштабов эпидемии [1]. Несколько проспективных эпидемиологических исследований демонстрируют, что ожирение связано с более высоким риском развития ишемической болезни сердца, в том числе нестабильной стенокардией [1, 19, 20]. Оценка степени ожирения в качестве

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ лабораторных показателей в группах исследования

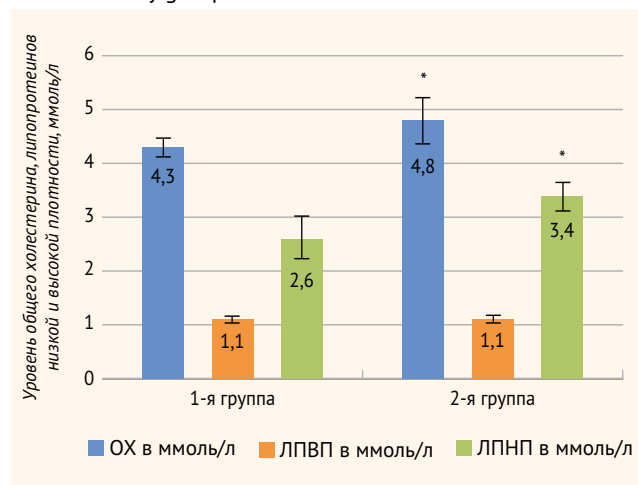
● **Table 3.** Comparative analysis of laboratory test results between study groups

Показатели	Группа 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 56)	p
Глюкоза, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	6,5 [5,6; 7,7]	6,7 [5,6; 7,6]	0,699
Адипонектин, мкг/мл, Ме [Q1; Q3]	5,5 [4,2; 11,8]	5,1 [3,0; 6,4]	0,019
Лептин, мкг/мл, Ме [Q1; Q3]	14,3 [7,5; 20,4]	19 [15,4; 32,0]	0,001
СРБ, мг/л, Ме [Q1; Q3]	4,3 [2,3; 8,0]	6,7 [4,5; 10,5]	0,007
ФНО, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	12,1 [11,8; 12,6]	12,6 [12,1; 13,6]	0,001
ИЛ-6, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	2,0 [1,1; 2,4]	3,4 [2,8; 5,6]	0,001
КФК, Ме/л, Ме [Q1; Q3]	105,5 [81,0; 167,0]	130,0 [77,8; 186,5]	0,468

Примечание. ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЛПНП, ЛПВП – липопротеиды низкой и высокой плотности; КФК – креатинфосфокиназа; ОХ – общий холестерин; СРБ – С-реактивный белок; ФНО – фактор некроза опухоли-альфа.

● **Рисунок.** Сравнительный анализ показателей липидного обмена между группами исследования

● **Figure.** Comparative analysis of lipid metabolism parameters between study groups



● **Таблица 4.** Анализ атеросклеротического поражения коронарного русла в группах исследования

● **Таблица 4.** Assessment of coronary bed atherosclerotic lesions in study groups

Показатели	Группа 1 (n = 46)	Группа 2 (n = 56)	p
Одно-, двухсосудистое поражение коронарного русла, n (%)	33 (72)	27 (48)	0,189
Многососудистое поражение коронарного русла, n (%)	13 (28)	29 (52)	0,026

- **Таблица 5.** Взаимосвязь клинико-anamnestических, антропометрических, лабораторных показателей, а также данных инвазивной коронарографии и толщины эпикардального жира у исследуемых лиц
- **Table 5.** Relationship between clinical and anamnestic, anthropometric, laboratory test parameters, as well as invasive coronary angiography findings and epicardial fat thickness in the subjects

Показатель	Значение коэффициента	p
Концентрация интерлейкина-6, пг/мл	0,589	0,001
Концентрация лептина, мкг/мл	0,318	0,002
Процентное содержание висцерального жира	0,252	0,015
Многососудистое поражение коронарных артерий	0,222	0,033
Уровень липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	0,207	0,046
Отношение окружности талии к окружности бедер	-0,208	0,045

маркера кардиометаболического риска на основании ИМТ, измерения окружности талии, а также расчета отношения ОТ к ОБ демонстрирует более высокую чувствительность и специфичность, однако сопряжена с высокой вариабельностью результатов измерения, а также обладает важным недостатком, а именно невозможностью отделить висцеральный жир от подкожного. Таким образом, определение толщины эпикардального жира представляется более информативным маркером атеросклеротической болезни сердца. Доказано, что эпикардальный жир, с учетом его строения, прямо коррелирует с подкожным и висцеральным жиром [7, 9]. При этом в многочисленных работах была выявлена обратная корреляционная связь между эпикардальной жировой тканью и ИМТ, ОТ, а также ОТ/ОБ [9].

В выполненном исследовании было обнаружено, что лица с толщиной эпикардального жира $>7,6$ мм имели более низкие показатели ИМТ, окружности талии, а также отношения ОТ/ОБ. К тому же отношение ОТ к ОБ обратно коррелировало с ТЭЖ. При этом пациенты данной группы имели значимое повышение жира тела и висцерального жира, а также была выявлена прямая корреляционная связь между данными показателями и ТЭЖ. Полученные данные, как и в ранее выполненных работах, указывают на более высокую связь повышенной ТЭЖ с висцеральным жиром, чем с классическими показателями кардиометаболического риска, что, вероятно, может указывать на более высокую чувствительность и специфичность определения ТЭЖ в качестве маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Многочисленные исследования показывают, что ТЭЖ секретирует большое количество различных цитокинов, которые могут оказывать негативное воздействие на сердечную мышцу и коронарные артерии (лептин) и обладают защитными свойствами (адипонектин) [9]. Адипонектин, продукт жизнедеятельности адипоцитов, был описан

как обладающий противодиабетическими, антиатерогенными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [21]. Лептин, в свою очередь, способствует индукции окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации и поддержания асептического воспаления [22].

В проведенном исследовании было получено снижение концентрации адипонектина у лиц обеих групп, однако у пациентов с ТЭЖ $>7,6$ мм данное снижение было значимым. Также было обнаружено прямое взаимодействие между повышенной толщиной эпикардального жира и значимым повышением уровня лептина. Полученные данные, вероятно, указывают на значительное влияние увеличенной ТЭЖ на продукцию лептина и подавление секреции адипонектина. Однако, поскольку забор крови осуществлялся из периферической вены, а не из коронарных артерий, полностью исключить влияние висцерального жира на продукцию адипонектина в данном исследовании не представляется возможным.

Атеросклероз является наиболее распространенной патологией, лежащей в основе ИБС и цереброваскулярных заболеваний [23]. Традиционно атеросклероз рассматривался как заболевание, связанное с накоплением липопротеидов низкой плотности в интима артерий [23]. Известно, что ЭЖ является локальным источником липидов. Липогенный эффект ЭЖ реализуется за счет избыточной секреции и высвобождения свободных жирных кислот из эпикардальных адипоцитов [24]. С учетом отсутствия фасции между эпикардом и ЭЖ, синтезируемые липиды могут беспрепятственно попадать в коронарный кровоток.

В исследовании лица обеих групп имели повышенные значения концентрации общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Однако у пациентов 2-й группы данные показатели были значимо выше. Также была установлена прямая корреляционная связь между ТЭЖ ткани и уровнем ЛПНП, что согласуется с результатами предыдущих исследований.

Известно, что атеросклероз сопровождается хронической слабовыраженной воспалительной реакцией, привлекающей клетки врожденной и адаптивной иммунных систем к атеросклеротическим бляшкам [25]. Таким образом, атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием с аутоиммунным компонентом [25]. Известно, что системное воспаление связано с высокой массой тела [20]. Ключевые провоспалительные маркеры, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и С-реактивный белок (СРБ) синтезируются белыми адипоцитами после инфильтрации макрофагов, а более высокие уровни висцерального жира устойчиво связаны с метаболическим воспалением [20]. Воспалительные свойства ЭЖ изучаются с начала 2000 гг. В 2011 г. Y. Hirata et al. показали, что в образцах ЭЖ, взятых у пациентов с ИБС, концентрация воспалительных макрофагов M1 была выше, чем противовоспалительных макрофагов M2 [26]. Известно, что повышенная распространенность макрофагов M1 приводит к нестабильности коронарных бляшек и последующему

их разрыву [26]. В исследовании Т. Mazurek et al. наблюдали повышенные концентрации медиаторов воспаления (ИЛ-6 и ФНО-альфа) в эпикардиальной жировой ткани человека. В дополнение к этому, уровень воспаления в ЭЖ у этих пациентов был выше, чем в подкожной жировой ткани [27].

С учетом наличия диагноза «нестабильная стенокардия» повышение уровня ИЛ-6 и ФНО-альфа у исследуемых было прогнозируемо, однако, в группе пациентов с ТЭЖ >7,6 мм обнаружено значимое повышение не только концентрации данных показателей, но и уровня СРБ. При этом повышение ТЭЖ прямо коррелировало с повышенной концентрацией ИЛ-6. Анализ распространенности коронарного атеросклероза выявил более высокий процент развития многососудистого поражения коронарного русла у лиц с ТЭЖ >7,6 мм, что находит свое подтверждение в ранее выполненных исследованиях [9, 27]. Полученные результаты, вероятно, могут свидетельствовать о более высокой атерогенности ЭЖ.

Следует отметить, что проведенное исследование было сопряжено с рядом ограничений, а именно, имела место относительно небольшая выборка пациентов; лабораторный анализ адипокинов и адипоцитокинов осуществлялся из венозной крови, взятой из периферической вены, а не из коронарных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование измерения толщины эпикардиального жира в качестве косвенной оценки распространенности коронарного атеросклероза у лиц с нестабильной стенокардией представляется более информативным методом в сравнении с использованием классических показателей кардиометаболического риска (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ).



Поступила / Received 02.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2024

Принята в печать / Accepted 15.01.2025

Список литературы / References

1. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>.
2. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000975>.
3. Шевченко ЮЛ, Бобров ЛА, Обрезан АГ, Никифоров ВС. Некоторые гемодинамические эффекты коррекции ишемии миокарда методом хирургической реваскуляризации. *Кардиология*. 2001;41(7):20–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ulnaeb>.
Shevchenko UL, Bobrov LA, Obrezan AG, Nikiforov VS. Some hemodynamic effects of correction of myocardial ischemia by surgical revascularization. *Kardiologiya*. 2001;41(7):20–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ulnaeb>.
4. Барбараш ОЛ, Дупляков ДВ, Затеишников 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, Zateishnikov 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>.
5. Осипова ЕС, Веселовская НГ, Чумакова ГА, Елыкомов ВА. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы. *Российский кардиологический журнал*. 2018;5(5):34–39. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-34-39>.
Osipova ES, Veselovskaya NG, Chumakova GA, Elykomov VA. Risk factors of coronary arteries restenosis after stenting in postmenopausal women with obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;5(5):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-34-39>.
6. Donataccio MP, Vanzo A, Bosello O. Obesity paradox and heart failure. *Eat Weight Disord*. 2021;26(6):1697–1707. <https://doi.org/10.1007/s40519-020-00982-9>.
7. Piché ME, Poirier P. Obesity, ectopic fat and cardiac metabolism. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018;13(4):213–221. <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1500894>.
8. Кошельская ОА, Суслова ТЕ, Кологривова ИВ, Марголис НЮ, Журавлева ОА, Харитоновна ОА и др. Толщина эпикардиальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4(2):20–26. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-20-26>.
Koshelskaya OA, Suslova TE, Kologrivova IV, Margolis NYu, Zhuravleva OA, Kharitonova OA et al. Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation in patients with stable coronary artery disease: correlation with the severity of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4(2):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-20-26>.
9. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(9):593–606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>.
10. 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>.
11. Campa F, Toselli S, Mazzilli M, Gobbo LA, Coratella G. Assessment of Body Composition in Athletes: A Narrative Review of Available Methods with Special Reference to Quantitative and Qualitative Bioimpedance Analysis. *Nutrients*. 2021;13(5):1620. <https://doi.org/10.3390/nu13051620>.
12. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ 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>.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy686>.
14. 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. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
15. Nabati M, Saffar N, Yazdani J, Parsaee MS. Relationship between epicardial fat measured by echocardiography and coronary atherosclerosis: a single-blind historical cohort study. *Echocardiography*. 2013;30(5):505–511. <https://doi.org/10.1111/echo.12083>.
16. Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5989. <https://doi.org/10.3390/ijms20235989>.
17. Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? *Anatol J Cardiol*. 2015;15(5):416–419. <https://doi.org/10.5152/akd.2015.5991>.
18. Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, Oh SK, Park EM, Kim YK et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007;71(4):536–539. <https://doi.org/10.1253/circj.71.536>.
19. 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>.
20. Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiol*. 2021;114(4):504–529. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34548951/>.
21. Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab*. 2019;1(3):334–339. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>.

22. Poetsch MS, Strano A, Guan K. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol.* 2020;11:354. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00354>.
23. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
24. Tanaka K, Fukuda D, Sata M. Roles of Epicardial Adipose Tissue in the Pathogenesis of Coronary Atherosclerosis—An Update on Recent Findings. *Circ J.* 2020;85(1):2–8. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0935>.
25. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci.* 2018;132(12):1243–1252. <https://doi.org/10.1042/CS20180306>.
26. Hirata Y, Kurobe H, Akaike M, Chikugo F, Hori T, Bando Y et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J.* 2011;52(3):139–142. <https://doi.org/10.1536/ihj.52.139>.
27. Mazurek T, Kobylecka M, Zielenkiewicz M, Kurek A, Kochman J, Filipiak KJ et al. PET/CT evaluation of 18F-FDG uptake in pericoronary adipose tissue in patients with stable coronary artery disease: Independent predictor of atherosclerotic lesions' formation? *J Nucl Cardiol.* 2017;24(3):1075–1084. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0370-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.С. Никифоров, А.В. Давыдова
 Концепция и дизайн исследования – В.С. Никифоров, А.В. Давыдова
 Написание текста – А.В. Давыдова, В.С. Никифоров
 Сбор и обработка материала – А.В. Давыдова
 Обзор литературы – А.В. Давыдова, В.С. Никифоров
 Анализ материала – А.В. Давыдова, В.С. Никифоров
 Статистическая обработка – А.В. Давыдова, В.С. Никифоров
 Редактирование – А.В. Давыдова, В.С. Никифоров
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.С. Никифоров

Contribution of authors:

Concept of the article – Viktor S. Nikiforov, Anna V. Davydova
 Study concept and design – Viktor S. Nikiforov, Anna V. Davydova
 Text development – Anna V. Davydova, Viktor S. Nikiforov
 Collection and processing of material – Anna V. Davydova
 Literature review – Anna V. Davydova, Viktor S. Nikiforov
 Material analysis – Anna V. Davydova, Viktor S. Nikiforov
 Statistical processing – Anna V. Davydova, Viktor S. Nikiforov
 Editing – Anna V. Davydova, Viktor S. Nikiforov
 Approval of the final version of the article – Viktor S. Nikiforov

Информация об авторах:

Давыдова Анна Владимировна, врач-кардиолог, Поликлиника 101; 115093, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 16/15; anna.pustovaya@gmail.com

Никифоров Виктор Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры функциональной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; viktor.nikiforov@szgmu.ru

Information about the authors:

Anna V. Davydova, Cardiologist, Polyclinic 101; 16/15, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; anna.pustovaya@gmail.com

Viktor S. Nikiforov, Dr. Sci (Med.), Professor, Professor of the Department of Functional Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; viktor.nikiforov@szgmu.ru

Безопасность как критерий выбора антикоагулянта для профилактики инсультов и тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

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

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

Резюме

Статья посвящена безопасности как критерию выбора антикоагулянта. Апиксабан всесторонне изучен у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) как в рандомизированных, так и в исследованиях реальной клинической практики (РКП). Исследование ARISTOTLE показало, что апиксабан не только достоверно снижает риск ишемического инсульта (ИИ) и тромбоэмболии (ТЭ), внутричерепных кровотечений, риск больших кровотечений, но и не увеличивает риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Безопасность апиксабана способствует тому, что он является единственным прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК), который достоверно снижает смертность от всех причин по данным рандомизированных клинических исследований. Результаты исследования ARISTOTLE подтверждены в исследованиях РКП, в которых показано, что апиксабан обладает безопасностью в отношении развития геморрагических осложнений и при этом эффективен. Апиксабан всесторонне изучен и с успехом применяется во время проведения кардиоверсии (КВ), аблации, при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ). Все ПОАК в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2024 г. по ФП поставлены в одинаковые позиции, но задача врача выбрать среди них наиболее безопасный. Есть все основания полагать (по данным РКИ и исследований РКП), что апиксабан является эффективным и наиболее безопасным из 3 имеющихся в нашей стране ПОАК. В соответствии с клиническими рекомендациями ЕОК 2024 г., врачи при назначении ПОАК не должны исключать пациентов с ФП, имеющих наиболее высокий риск кровотечения, т. к. они часто имеют высокий риск инсульта. Задача врача состоит в том, чтобы выбрать среди ПОАК самый безопасный, что, несомненно, будет способствовать повышению приверженности к лечению и позволит достигнуть наибольших успехов в профилактике ИИ и ТЭ.

Ключевые слова: апиксабан, эффективность, кровотечения, рандомизированные контролируемые исследования, реальная клиническая практика

Для цитирования: Панченко Е.П. Безопасность как критерий выбора антикоагулянта для профилактики инсультов и тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*. 2025;19(6):158–165. <https://doi.org/10.21518/ms2025-179>.

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

Safety as a criterion for choosing an anticoagulant to prevent strokes and thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

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

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

Abstract

The article is devoted to the safety as a criterion for choosing an anticoagulant. Apixaban has been extensively studied in patients with atrial fibrillation (AF) in both randomized and real-world data (RWD) trials. The ARISTOTLE trial showed that apixaban not only significantly reduces the risk of ischemic stroke (IS) and thromboembolism (TE), intracranial bleeding, major bleeding, but also keeps down the risk of gastrointestinal (GI) bleeding. The safety of apixaban lies in the fact that it is the only direct oral anticoagulant (DOAC) that significantly reduces all-cause death based on the results of randomized clinical trials. The results of the ARISTOTLE trial have been confirmed in RWD trials showing that apixaban is safe with regards to bleeding complications and, at the same time, effective. Apixaban has been studied extensively and is used successfully in the settings of cardioversion (CV), ablation, and percutaneous coronary intervention (PCI). The 2024 European Society of Cardiology guidelines on AF puts all DOACs in the same positions, but the doctor's task is to choose the safest among them. There is every reason to believe (based on RCTs and RWD trials findings) that apixaban is effective and the

safest of 3 DOACs available in our country. According to the 2024 ESC clinical guidelines, when prescribing DOACs physicians should not exclude patients with AF who have the highest risk of bleeding, as they are often at high risk of stroke. The role of a physician is to choose the safest among DOACs, which will certainly help to improve adherence to treatment and to achieve the greatest success in preventing IS and TE.

Keywords: apixaban, efficacy, bleeding, randomized controlled trials, real-world clinical practice

For citation: Panchenko EP. Safety as a criterion for choosing an anticoagulant to prevent strokes and thromboembolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):158–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-179>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) применяются у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) более 15 лет, и в современных европейских и отечественных рекомендациях [1] все они находятся в равной позиции по эффективности и безопасности. Но так ли это? Все ли ПОАК одинаковы у пациентов с ФП в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и исследованиях реальной клинической практики (РКП)? К настоящему моменту при ФП изучены 4 ПОАК: дабигатрана этаксилат [2], ривароксабан [3], апиксабан [4] и эдоксабан [5]. В настоящее время в РФ присутствуют 3 из 4 ПОАК: дабигатрана этаксилат, ривароксабан и апиксабан. Эдоксабан в РФ отсутствует.

Что же известно об эффективности и безопасности применения ПОАК у пациентов с ФП по результатам РКИ? Во всех РКИ, посвященных оценке ПОАК у пациентов с так называемой «неклапанной» ФП, препаратом сравнения был варфарин. Дизайн РКИ был похожим при использовании всех ПОАК, но тем не менее имелись и отличия, связанные прежде всего с характеристикой пациентов, включенных в каждое из РКИ.

Основные результаты по сравнению ПОАК с варфарином, полученные в РКИ, представлены в *таблице*.

По данным РКИ, все ПОАК были как минимум столь же эффективными, как и варфарин в отношении

профилактики ишемического инсульта (ИИ) / системных эмболий (СЭ); имели общее свойство по сравнению с терапией варфарином в виде снижения риска геморрагического инсульта и как минимум тенденцию к снижению смерти от всех причин. Тем не менее в результатах РКИ имелись отличия. Эти различия были прежде всего связаны с безопасностью ПОАК.

Апиксабан так же как дабигатран в дозе 150 мг в сравнении с антагонистами витамина К достоверно снижал риск ИИ / СЭ, но при этом апиксабан еще и достоверно снижал риск больших кровотечений по сравнению с варфарином. Данное свойство апиксабана сказалось на частоте смерти от всех причин, т. к. апиксабан был единственным из имеющихся в РФ ПОАК у кого относительный риск (ОР) смерти от всех причин достоверно снижался на 11%. Таким образом, апиксабан по результатам РКИ оказался наиболее безопасным и не менее эффективным, чем другие ПОАК.

Апиксабан – единственный из ПОАК, который сравнивался с аспирином у пациентов с ФП в РКИ AVERROES [6], в которое было включено 2808 пациентов, получавших апиксабан, и 2791 пациент, получавший аспирин. По результатам этого РКИ оказалось, что апиксабан достоверно эффективнее аспирина в профилактике ИИ / СЭ, а по частоте больших, клинически значимых и фатальных кровотечений не отличался от аспирина.

● **Таблица.** Основные результаты эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в сравнении с варфарином (данные РКИ)

● **Table.** Key results of the efficient and safe use of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with atrial fibrillation (RCT data)

ПОАК	Инсульт / СЭ	ИИ / не уточненный	Геморрагический инсульт	Большие кровотечения	ЖКТ кровотечения	ССС	Смерть от всех причин
Дабигатран 150 мг × 2 р.	↓ ОР на 34%	↓ ОР на 24%	↓ ОР на 74%	Одинаково	↑ ОР на 50%	↓ ОР на 15%	Одинаково p = 0,051
Дабигатран 110 мг × 2 р.	Одинаково	Одинаково	↓ ОР на 69%	↓ ОР на 20%	Одинаково	Одинаково	Одинаково
Ривароксабан 20 мг × 1 р.	Одинаково	Одинаково	↓ ОР на 40%	Одинаково	↑ ОР в 3 раза	Одинаково	Одинаково, p = 0,09
Апиксабан 5 мг × 2 р.	↓ ОР на 21%	Одинаково	↓ ОР на 49%	↓ ОР на 31%	Одинаково	Одинаково	↓ ОР на 11%

Примечание. СЭ – системные эмболии; ОР – относительный риск; СССР – сердечно-сосудистая смерть.

СУБАНАЛИЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ARISTOTLE (ВОЗРАСТ, ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, МАССА ТЕЛА)

К настоящему времени проведено множество субанализов исследования ARISTOTLE. Один из них посвящен анализу материалов в связи с возрастом пациента. Этот субанализ исследования ARISTOTLE [7] показал, что эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином не зависит от возраста пациента. В исследовании ARISTOTLE 30% пациентов были моложе 65 лет, в возрасте от 65 до 75 лет было 39% пациентов, а старше 75 лет – 31% пациентов. Частота инсульта, смерти от всех причин и больших кровотечений, как и следовало ожидать, оказалась выше у пациентов старшей возрастной группы ($p < 0,001$). Однако апиксабан оказался более эффективным, чем варфарин в профилактике инсульта и снижения смертности у пациентов с ФП независимо от возраста и ассоциировался с меньшим количеством всех, больших и внутричерепных кровотечений вне зависимости от возраста. Результаты сохранялись и для 13% пациентов, возраст которых был выше, чем 80 лет.

В 2008 г. в Германии для оптимизации назначения лекарственных препаратов пожилым людям была предложена шкала FORTA (FIT FOR The Aged) [8], в соответствии с которой каждому препарату присваивается класс в зависимости от его эффективности и безопасности у пожилых пациентов: А (обязательно к назначению), В (полезно), С (сомнительно) и D (следует избегать). Положения шкалы OAC-FORTA неоднократно пересматривались независимой группой экспертов в области гериатрии [9]. В 2019 г. проведено очередное обновление OAC-FORTA 2016 г. с учетом новых данных [10]. Следует особо отметить, что эксперты не обнаружили ни одного РКИ по использованию за этот период времени антагонистов витамина К (ABK) аценокумарола, флуиндиона и фенпрокумона у пожилых пациентов. По результатам OAC-FORTA 2019 варфарин, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан были маркированы как FORTA-B; аценокумаролу, флуиндиону и фенпрокумону присвоен класс FORTA-C, и только апиксабану, как и в первой версии шкалы, был присвоен класс FORTA-A.

Еще один субанализ исследования ARISTOTLE [11] показал, что эффективность и безопасность апиксабана сохраняется вне зависимости от того, какой формулой определяется клиренс креатинина (КлКр) при хронической болезни почек (ХБП). Частота больших кровотечений имела явную тенденцию к снижению вне зависимости от того, определялся ли КлКр по формуле Кокрофта-Гоулта, либо определялась ли скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, либо по определению цистатина С. Следует подчеркнуть, что апиксабан выводится почками на 27%, применение его разрешено всем пациентам с ФП и КлКр, превышающим 30 мл/мин в стандартной дозе. Доза апиксабана у большинства пациентов должна быть 5 мг 2 раза в день. Условиями для снижения дозы до 2,5 мг 2 раза в исследовании ARISTOTLE было наличие как минимум 2 признаков: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин ≥ 133 ммоль/л.

Проблема безопасности апиксабана изучалась в многочисленных исследованиях при его применении у пациентов с ХБП, включая 4-ю стадию. Как уже было сказано выше, апиксабан в соответствии с инструкцией к препарату больным с ФП можно принимать при КлКр не менее 30 мл/мин. К сожалению, в РКИ ПОАК у пациентов с ФП не включались больные с тяжелой ХПН и данные крайне скудны.

В одном из последних исследований РКП [12], целью которого было установить современные тенденции в назначении пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП, были использованы данные базы Clinical Practice Research Datalink Gold с 2010 по 2020 г. в Великобритании. Эта база данных содержит записи о длительном состоянии здоровья более чем 15 млн человек. Для решения поставленных задач была сформирована ретроспективная когорта пациентов старше 65 лет с ФП без ХБП ($n = 41901$) и с наличием ХБП ($n = 18421$). Функция почек была рассчитана по формуле eGFR с использованием уровня креатинина, ближайшего к началу лечения пероральными антикоагулянтами. Величина eGFR менее 60 мл/мин/1,73 м² считалась наличием у пациента ХБП. Стадия 3a диагностирована при eGFR – 45–59; 3b стадия – 30–44; 4-я стадия 15–29 мл/мин/1,73 м². Результаты исследования показали, что за 10 лет (2010–2020 гг.) в Великобритании частота назначения варфарина у пациентов с ФП и ХБП снизилась на 96%, а назначение апиксабана возросло на 56,1%: с 2,7% в 2013 г. до 58,8% в 2020 г. Использование ривароксабана возросло в меньшей степени: с 3,6% в 2012 г. до 33,3% в 2015 г., а затем снизилось до 12,7% в 2020 г. В настоящее время в Великобритании апиксабан стал одним из наиболее часто назначаемых ПОАК у пациентов с ХБП. Интересно, что к 2020 г. наибольшее снижение назначения варфарина (до 2,6%) отмечено у пациентов с 3a стадией ХБП, а у пациентов с ХБП 4-й стадии – 14,7%. То есть у пациентов с ХБП 4-й стадии в 3 раза чаще назначали варфарин, чем у пациентов с 3a стадией с ХБП. В то время как апиксабан наиболее часто назначался всем больным с ХБП, у пациентов 4-й стадии его назначение было меньше, чем у варфарина. Стоит отметить, что назначение ривароксабана у пациентов с ФП, имеющих ХБП, имело отчетливую тенденцию к снижению: у пациентов со стадией 3a в 2020 г. начали лечение только 14,9%; со стадией 3b только 5,9%. Авторы делают вывод о нарастании назначения ПОАК вместо варфарина вне зависимости от наличия ХБП, хотя у пациентов с выраженной ХБП назначение варфарина преобладает. Из всех ПОАК апиксабан назначается чаще всего, что отражает мнение врачей о его наибольшей безопасности у пациентов с ФП и ХБП.

Субанализ исследования ARISTOTLE, выполненный S.H. Hohnloser et al. [13] показал, что эффективность и безопасность апиксабана по сравнению с варфарином устойчиво сохраняется у пациентов разного веса. Следует заметить, что в отношении больших кровотечений отмечается заметное их снижение у пациентов со сниженным или нормальным весом по сравнению с пациентами, имеющими превышение веса. Похоже, что апиксабан по

сравнению с варфарином имеет преимущества в эффективности и безопасности у пациентов с ФП с широким спектром массы тела. Этот вывод позволяет использовать апиксабан у пациентов с ожирением.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: В ЧЕМ РАЗНИЦА?

Рандомизированные исследования доказали эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с АВК и являются основой для создания клинических рекомендаций. Однако регистры и исследования РКП чрезвычайно полезны, т. к. позволяют оценить выбор лечащего врача, приверженность пациента к лечению, эффективность и безопасность препаратов в условиях реальной клинической практики у разных пациентов, а также следует отметить, что воспроизводимость результатов РКИ в наблюдательных исследованиях повышает уверенность врача в выборе ПОАК. Однако в исследованиях РКП могут быть различия в методологии, которые могут привести к разным результатам, кроме того, наблюдательные исследования обладают разной степенью внутренней валидности, поэтому в каждом случае требуется детальное изучение методов исследования. Следует с осторожностью относиться к результатам исследований, в которых алгоритм идентификации исходов не валидизирован с помощью внешних источников, а также к надежности небольших различий в полученных результатах и помнить, что использование проспективного дизайна в наблюдательных исследованиях позволяет избежать ряда систематических ошибок. Таким образом, результаты исследований РКП, отличающиеся от результатов РКИ, могут быть использованы для генерации только гипотезы, требующей своего подтверждения в РКИ, и не могут опровергнуть результатов РКИ [14].

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АПИКСАБАНА В ИССЛЕДОВАНИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

В 2018 г. было опубликовано исследование G. Lip et al. [15] под названием ARISTOFAN, целью которого было сравнить частоту возникновения инсульта / СЭ и больших кровотечений в большой популяции пациентов с ФП, получающих различные ПОАК или варфарин в РКП. Это было ретроспективное наблюдательное когортное исследование, в котором были проанализированы объединенные данные, полученные из центров CMS Medicare и 4 крупных баз данных коммерческих заявок США: MarketScan, PharMetrics, Optum и Humana. Исследование проанализировало материал с 1 января 2012 г. по 30 сентября 2015 г. Среди исходов оценивалась эффективность, подразумевавшая время до наступления первого эпизода инсульта / СЭ, в том числе ИИ, геморрагического инсульта и СЭ. Также изучали безопасность, заключающуюся во времени до наступления первого эпизода большого кровотечения, в том числе желудочно-кишечного кровотечения, внутричерепного кровоизлияния и большого кровотечения в другие

важные органы. В исследование включили 321 182 пациента с ФП: на апиксабане было 63 484 пациента, число пациентов, получавших дабигатран, составило 27 571, ривароксабан – 103 477 человек и варфарин – 126 650. До анализа методом псевдорандомизации у пациентов, получавших варфарин, отмечался наибольший возраст, наивысший показатель CHA₂DS₂-VASc и наивысший показатель HAS-BLED; далее следовали пациенты, получающие апиксабан, ривароксабан и дабигатран. Для проведения сравнения антикоагулянтов между собой 285 292 пациента сгруппировали в когорты, исходно уравненные по степени риска: апиксабан – варфарин (n = 57 929 в каждой), дабигатран – варфарин (n = 26 838 в каждой), ривароксабан – варфарин (n = 83 007 в каждой), апиксабан – дабигатран (n = 27 096 в каждой), апиксабан – ривароксабан (n = 62 619 в каждой) и дабигатран – ривароксабан (n = 27 538 в каждой). Сравнение показало, что апиксабан по сравнению с варфарином снижал относительный риск (ОР) всех инсультов / СЭ и больших кровотечений (кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и внутричерепных). Во время как ривароксабан по сравнению с варфарином снижал ОР только всех инсультов / СЭ и внутричерепных кровотечений, но при этом повышал ОР кровотечений из ЖКТ и других больших кровотечений. В популяции пациентов из программы Medicare применение ПОАК ассоциировалось с пониженным уровнем смертности по сравнению с варфарином, а использование апиксабана характеризовалось снижением смертности по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном. Следует подчеркнуть, что прямых сравнительных хорошо организованных проспективных исследований эффективности и безопасности ПОАК не проводилось, и факт того, что данные когорты сопоставлены индивидуально и поэтому полученные результаты не следует сравнивать с другими когортами.

В том же году в журнале JAMA публикуется исследование W.A. Ray et al. [16], в котором проанализированы данные страховых компаний США. В исследование РКП включен анализ 1 713 183 человек, у которых антикоагулянты назначены впервые. Средний возраст пациентов составил 76,4 (2,4) года. Длительность наблюдения составила 651 427 человеко-лет, наличие ФП было у 870 330 пациентов, что составило 74,9%. Во время лечения антикоагулянтами 754 389 человек не получали ингибиторы протонного насоса (ИПН), среди них стандартизованная частота госпитализаций в связи с кровотечением из верхних отделов ЖКТ составила 7 119 случаев, что соответствовало 115 на 10 000 человеко-лет (95%ДИ 112–118). При использовании ривароксабана частота госпитализаций в связи с кровотечением была наибольшей и составила 144 на 10 000 человеко-лет, она была существенно больше, чем на апиксабане (73 случая на 10 000 человеко-лет). На дабигатране частота госпитализаций в связи с кровотечением составила 120 на 10 000 человеко-лет, на варфарине 113 на 10 000 человеко-лет. Частота госпитализаций в связи с кровотечением на апиксабане была наименьшей из всех вариантов антитромботической терапии. При одновременном назначении ИПН риск кровотечений снижался на всех пероральных антикоагулянтах.

Еще одно исследование РКП [17] было задумано с целью уточнить риск ИИ / СЭ и больших кровотечений у пожилых полиморбидных пациентов с ФП, начавших лечение ПОАК. В исследовании была использована база Medicare, США, проанализирована судьба пациентов с января 2012 г. по декабрь 2017-го. В исследование ретроспективно включали пациентов с ФП, имевших не менее 6 сопутствующих заболеваний, общее число которых составило 22,1%. Число пациентов, начавших лечение апиксабаном, составило 87 436 человек, ривароксабаном – 63 050 и дабигатраном – 12 587 человек. Методом *propensity score* ПОАК сравнили между собой. При сравнении апиксабана с ривароксабаном первый ассоциировался с более низким числом ИИ / СЭ – ОР составил 0,90; 95% ДИ 0,81–1,00. При сравнении апиксабана с дабигатраном первый также ассоциировался с более низким риском ИИ / СЭ (ОР 0,71, 95% ДИ 0,57–0,89). В отношении безопасности исследование показало, что больших кровотечений у пациентов, получавших апиксабан и дабигатран, было меньше, чем у пациентов, получавших ривароксабан, соответственно: ОР 0,62; 95% ДИ 0,59–0,65 и ОР 0,78; 95% ДИ 0,71–0,87. При сравнении апиксабана и дабигатрана первый показал минимальное количество больших кровотечений, ОР составил 0,81; 95% ДИ 0,72–0,90. Авторы делают вывод о том, что полученные результаты могут быть полезны при выборе ПОАК в РКП.

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В исследовании РКП [18] по анализу кровотечений из ЖКТ у пациентов с ФП, получающих ПОАК, были включены результаты 11 качественных исследований РКП. По сравнению с варфарином наименьшее количество кровотечений из ЖКТ отмечалось у апиксабана – ОШ 0,45 (95% ДИ 0,34–0,59) и 1,13 (95% ДИ 0,79–1,63). Риск кровотечений из ЖКТ на апиксабанах был ниже, чем у пациентов, получающих дабигатран, ОШ соответственно 0,39 (95% ДИ 0,27–0,58) и 0,95 (95% ДИ 0,65–1,18), а также ниже, чем у пациентов, получавших ривароксабан, соответственно ОШ 0,33 (95% ДИ 0,22–0,49) и 0,82 (95% ДИ 0,62–1,08). Таким образом, в этом исследовании РКП апиксабан также продемонстрировал наиболее низкий риск кровотечений из ЖКТ.

Еще одно исследование РКП – национальное когортное исследование Исландии [19] – также преследовало цель с помощью метода *propensity score* сравнить ПОАК между собой. Следует отметить, что 2157 пациентов принимали апиксабан, 494 пациента принимали дабигатран, 3217 пациентов – ривароксабан. Частота больших кровотечений из ЖКТ на апиксабанах была в 1,5 раза ниже, чем на ривароксабанах (95% ДИ 1,00–2,24). При анализе всех кровотечений из ЖКТ относительный риск также был в пользу апиксабана и составил 1,4 (1,01–1,94). Таким образом, еще одно исследование РКП показало, что апиксабан из всех ПОАК обладает наименьшей способностью вызывать кровотечения из ЖКТ.

АПИКСАБАН ПРИ КАРДИОВЕРСИИ И РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ

Эффективность и безопасность апиксабана и гепаринов / АВК у пациентов с ФП, подвергаемых КВ, были сравнены в исследовании EMANATE [20]. Конечными точками эффективности послужили ИИ / СЭ и смерть. Конечными точками безопасности были большие и клинически значимые (КЗ) кровотечения. В исследовании было 1038 активных и 300 спонтанных КВ. В группе апиксабана по сравнению с больными, получавшими гепарин / АВК, не было инсультов: 0 / 753 против 6 / 747, $p = 0,015$. В обеих группах не было ТЭ; смертей соответственно было 2 и 1, $p > 0,999$. Больших кровотечений было 3 / 735 в группе апиксабана против 6 / 721 в группе гепарин / АВК (ОР 0,49; 95% ДИ 0,10–2,07; $p = 0,338$) и 11 против 13 КЗ кровотечений (ОР 0,83; 95% ДИ 0,34–1,89; $p = 0,685$). При нейровизуализации было обнаружено соответственно 60 и 61 тромботическое осложнение, ни одно из которых не сопровождалось симптомами инсульта. Частота инсульта / ТЭ, смерти и кровотечений была низкой для пациентов, получивших апиксабан и гепарин / АВК.

Сравнение продолжения лечения апиксабаном 5 мг 2 раза в день с варфарином (МНО = 2–3) у пациентов с ФП, подвергаемых абляции, было проверено в открытом многоцентровом исследовании ANAFA-AFNET 5 [21]. Первичной конечной точкой (ПКТ) была сумма смерти, ИИ и большого и КЗ кровотечения по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium). Всего было рандомизировано 674 пациента с ФП, 633 пациента получили антикоагулянт. Магнитно-резонансное исследование головного мозга (МРТ ГМ) было проведено 335 больным. ПКТ наблюдалась у 22 пациентов в группе апиксабана ($n = 318$) и 23 из группы АВК ($n = 315$), $p = 0,0002$ для «не хуже». Разницы в исследовании МРТ ГМ не было. Продолжение лечения апиксабаном во время РЧА оказалось эффективным и безопасным в отношении кровотечения инсульта и когнитивной функции. Таким образом, и КВ, и абляция у пациентов с ФП, вне зависимости от риска инсульта / ТЭ, нуждаются в антикоагулянтной поддержке, эффективность ПОАК при КВ и абляции не отличается от АВК. Следует помнить, что проверить, принимает или нет больной ПОАК, нельзя, поэтому пациент должен быть мотивирован к приему и не иметь пропусков в приеме антикоагулянтов. До КВ и абляции длительность приема ПОАК должна составлять не менее 3 нед. Если при чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхо-КГ) обнаружен тромб в ушке левого предсердия, то через 3–4 нед. терапии ПОАК целесообразно повторить ЧПЭхо-КГ, и, если тромб растворился, можно делать КВ, но в этом случае больной должен принимать ПОАК пожизненно. Терапия «моста» при абляции не нужна, при необходимости достаточно отменить прием 1–2 доз ПОАК. Даже у мужчин, имеющих $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{Vasc} = 0$, а у женщин = 1, антикоагулянты после КВ должны быть назначены в течение 1 мес., а у всех пациентов, перенесших процедуру абляции, – в течение

2 мес. После КВ и 1 мес. обязательного лечения антикоагулянтами и 2 мес. лечения после процедуры абляции необходимость продолжения лечения ПОАК / АВК зависит только от имеющегося риска ИИ / СЭ.

ПОАК У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГАЕМЫХ ЧРЕСКОЖНОМУ КОРОНАРНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

Эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП, подвергаемых стентированию коронарных артерий, изучена в исследовании AUGUSTUS [22]. Четыре ПОАК были изучены в подобной ситуации. Первым было исследование с ривароксабаном под названием PIONEER AF-PCI [23], которое было опубликовано в 2016 г. Основным достижением этого исследования явилась возможность применения ПОАК при ФП и чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и демонстрация отчетливого снижения кровотечений при уменьшении интенсивности антитромботической терапии. Вторым в августе 2017 г. было обнародовано исследование с дабигатраном RE-DUAL PCI [24], в которое так же как в PIONEER AF-PCI включали только пациентов с ЧКВ и не включали пациентов с недавно перенесенными ИИ транзиторной ишемической атакой (ТИА), анемией. После этого исследования оставалось неясным, с чем связано снижение кровотечений с применением дабигатрана или отказом от аспирина? Кроме того, у пациентов, принимавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день в группе не принимавших аспирин, отмечалась отчетливая тенденция к увеличению частоты смерти, ИМ, ИИ и тромбоза стента. Следует отметить, что ни в одном исследовании с применением ПОАК не хватило мощности для оценки эффективности.

Исследование AUGUSTUS было самым крупным и включило 4614 пациентов с ФП. Критериями включения в исследование являлось наличие у больного ФП и потребности в приеме антикоагулянтов, а также наличие у больного ОКС или необходимости в проведении ЧКВ и возможности принимать ингибиторы P2Y₁₂ не менее 6 мес. В большинстве случаев (92,6%) этим ингибитором был клопидогрел. В отличие от исследования PIONEER AF-PCI в AUGUSTUS разрешалось включать пациентов с ИИ / ТИА в анамнезе. Несомненным достоинством исследования был его дизайн, позволивший учесть все накопившиеся вопросы после аналогичных исследований с ривароксабаном и дабигатраном. Дизайн исследования заключался в том, что назначение антикоагулянта (апиксабана или варфарина) было открытым, а назначение аспирина было заслеплено, то есть половина пациентов получала плацебо аспирина. Следует заметить, что от момента проведения ЧКВ или развития ОКС у больного до рандомизации прошло в среднем 6,6 дня, в течение этого периода все пациенты принимали аспирин. Первичной конечной точкой были большие и клинически значимые кровотечения по классификации ISTH. Вторичной конечной точкой послужили частота смерти и ишемических событий, включая

смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, тромбоз стента и потребность в срочной госпитализации.

Результаты исследования убедительно показали, что безопасность апиксабана в сравнении с варфарином в дозе для профилактики ИИ / ТЭ у пациентов с ФП (5 мг 2 раза в день) лучше варфарина как в составе двойной, так и тройной антитромботической терапии. Субанализ исследования AUGUSTUS [25] продемонстрировал, что больших и клинически значимых кровотечений было достоверно меньше у всех пациентов, получавших апиксабан, вне зависимости от причины включения в исследование: у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), лечившихся медикаментозно (n = 1097), снижение ОР по сравнению с группой варфарина составило 56%; у пациентов с ОКС с проведением ЧКВ (n = 1714) снижение ОР составило 32% и у пациентов с ФП, которым проводилось плановое ЧКВ (n = 1784), снижение ОР составило 18%.

Назначение аспирина достоверно повышало частоту кровотечений по сравнению с плацебо, соответственно 16,1 и 9,0%. Тот же субанализ [25] продемонстрировал, что больших и клинически значимых кровотечений было достоверно больше у всех пациентов, получавших аспирин, вне зависимости от причины включения в исследование: у пациентов с ОКС, лечившихся медикаментозно, повышение ОР составило 49%, у пациентов с ОКС с проведением ЧКВ повышение ОР составило 100% и у пациентов с ФП, которым проводилось плановое ЧКВ, повышение ОР составило 91%. Таким образом, исследование AUGUSTUS и его субанализ еще раз продемонстрировали безопасность апиксабана у пациентов с ОКС и ХКС, подвергаемых ЧКВ.

Хотя мощность исследования AUGUSTUS не была рассчитана на оценку ишемических исходов, риск последних в группе «Без аспирина» имел тренд к увеличению, соответственно: частота ИМ 3,6 и 2,9%, ОР 0,81, 95% ДИ 0,59–1,12; тромбоз стента 0,9 и 0,5%, ОР 0,52, 95% ДИ 0,25–1,08; потребность в срочной реваскуляризации 2,0 и 1,6%, ОР 0,79, 95% ДИ 0,51–1,21. Определению оптимальной длительности лечения аспирином способствовал еще один субанализ исследования AUGUSTUS, представленный J. Alexander на заседании ACC в 2020 г. [26]. Анализ накопительной частоты больших кровотечений в первые 30 дней показал ее отчетливую связь с приемом аспирина. С другой стороны, накопительная частота ишемических событий, объединивших ССС, инсульт, ИМ и ТС в группе аспирина в течение первых 30 дней, была ощутимо меньше. Иными словами, аспирин в первые 30 дней защищал больного от ишемических событий, одновременно повышая риск крупных кровотечений. Анализ кровотечений и ишемических событий в последующие 5 мес. показал, что большие кровотечения в группе аспирина в период с 30-го дня до 6 мес. продолжают накапливаться, а частота ишемических событий не нарастает. Следует подчеркнуть, что в исследовании AUGUSTUS подавляющее число пациентов принимало аспирин в течение недели, это обстоятельство способствовало минимально рекомендованному недельному сроку тройной терапии (ПОАК + аспирин + клопидогрел)

в рекомендациях ЕОК 2024 г. [1] по ФП и увеличению ее до 1 мес. у пациентов высокого тромботического риска. Данному обстоятельству способствовал еще один субанализ исследования AUGUSTUS [27], который, проанализировав пациентов с ФП, подвергавшихся ЧКВ, обнаружил, что тромбозы стентов и связанные с ними клинические события происходят в течение первого месяца после ЧКВ. В современных рекомендациях [1] сказано, что апиксабан является единственным антикоагулянтом, у которого нет необходимости снижать дозу у пациентов с ФП и высоким риском кровотечения при необходимости сочетать ПОАК с антиагрегантами. Следует подчеркнуть, что подобные указания есть для ривароксабана и дабигатрана.

Целью данной статьи не является анализ применения апиксабана у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозом глубоких вен (ТГВ), но следует подчеркнуть, что препарат с успехом применяется при лечении данной патологии. Из-за своей большей безопасности апиксабан рекомендован больным со злокачественными образованиями в случае возникновения у них ТГВ / ТЭЛА [28–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, апиксабан всесторонне изучен у пациентов с ФП, обладает достаточной эффективностью и безопасностью в отношении развития геморрагических осложнений.

В соответствии с клиническими рекомендациями ЕОК 2024 г., врачи при назначении ПОАК не должны исключать пациентов с ФП, имеющих наиболее высокий риск кровотечения, т. к. эти больные часто имеют высокий риск инсульта. Все ПОАК в рекомендациях ЕОК 2024 по ФП поставлены в одинаковые позиции, но задача врача выбрать среди них самый безопасный, что несомненно будет способствовать повышению приверженности к лечению и позволит достигнуть наибольших успехов в профилактике ИИ / ТЭ. Есть все основания полагать (по данным РКИ и исследований РКТ), что апиксабан является эффективным и наиболее безопасным из трех имеющихся в нашей стране ПОАК.

Поступила / Received 21.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025
Принята в печать / Accepted 10.04.2025



Список литературы / Reference

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.
2. 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>.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–891. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1009638>.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–992. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1107039>.
5. Giugliano RP, Ruff CH, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–2104. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1310907>.
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H-Ch, Hart R, Golitsyn S et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007432>.
7. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1864–1872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046>.
8. Wehling M. Drug therapy in the elderly: too much or too little, what to do? A new assessment system: fit for the aged (FORTA). *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(44):2289–2291. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091275>.
9. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit FOR The Aged) list 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging*. 2019;36(5):481–484. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00669-6>.
10. Pazan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging*. 2020;37(7):539–548. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00771-0>.
11. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas A, 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>.
12. Liaw J, Liaw D, Dave Ch. Initiation patterns of anticoagulants for atrial fibrillation among older UK adults with and without chronic kidney disease, 2010–2020. *Open Heart*. 2024;11(1):e002515. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2023-002515>.
13. Hohnloser SH, Fudim M, Alexander JH, Wojdyla DM, Ezekowitz JA, Hanna M et al. Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight. *Circulation*. 2019;139(20):2292–2300. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037955>.
14. Арутюнов ГП, Архипов МВ, Бакалов СА, Бокарев ИН, Вышлов ЕВ, Гиляревский СР и др. Место и значение наблюдательных исследований НОАК у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с позиции медицины, основанной на доказательствах. *Атеротромбоз*. 2016;(2):61–64. Режим доступа: <https://www.aterotromboz.ru/jour/article/view/94>.
15. Arutyunov GP, Arkhipov MV, Bakalov SA, Bokarev IN, Vyshlov EV, Gilyarevskiy SR et al. The role and value of observational DOAC studies in patients with non-valvular atrial fibrillation through the lens of evidence-based medicine. *Atherothrombosis*. 2016;(2):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.aterotromboz.ru/jour/article/view/94>.
16. Lip GH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2933–2944. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.020232>.
17. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, Stein CM. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018;320(21):2221–2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242>.
18. Dhamane AD, Ferri M, Keshishian AI, Russ C, Atreja N, Gutierrez C et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants Among Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation and Multimorbidity. *Adv Ther*. 2023;40(3):887–902. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02387-9>.
19. Anghel L, Sascău R, Trifan A, Zota IM, Stătescu C. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and the Gastrointestinal Bleeding Risk in Real-World Studies. *J Clin Med*. 2020;9(5):1398. <https://doi.org/10.3390/jcm9051398>.
20. Ingason AB, Hreinsson JP, Ágústsson AS, Lund S, Rumba E, A Palsson DA et al. Rivaroxaban Is Associated With Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding Than Other Direct Oral Anticoagulants A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Int Med*. 2021;174(11):1493–1502. <https://doi.org/10.7326/M21-1474>.
21. Ezekowitz MD, Pollack CV, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2959–2971. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy148/>.
22. Kirchhof P, Haessler KG, Blank B, De Bono J, Callans D, Elvan A et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2942–2955. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy176>.
23. 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>.
24. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt F, Wildgoose P et al. 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). *Am Heart J*. 2015;169 (4):472–8.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.006>.

24. 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>.
25. Windecker S, Lopes RD, Massaro T, Jones-Burton C, Granger CB, Aronson R et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndrome Treated Medically or With Percutaneous Coronary Intervention or Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2019;140(23):1921–1932. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308>.
26. Alexander J, Wojdyla D, Vora AN, Thomas L, Granger CB, Goodman SG et al. Risk/Benefit Tradeoff of Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Early and Late After an Acute Coronary Syndrome or Percutaneous Coronary Intervention: Insights from AUGUSTUS. *Circulation*. 2020;141(20):1618–1627. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046534>.
27. Lopes RD, Leonardi S, Wojdyla DM, Vora AN, Thomas L, Storey RF et al. Stent Thrombosis in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Coronary Stenting in the AUGUSTUS Trial. *Circulation*. 2020;141(9):781–783. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043308>.
28. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Buckner T, Diep R et al. NCCN Guidelines. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1. 2024;22(7). <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0046>.
29. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927–974. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003442>.
30. Сомонова ОВ, Антух ЭА, Варданыч АВ, Громова ЕГ, Долгушин БИ, Елизарова АЛ. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических пациентов. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(#3s2):170–183. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/>.
Somonova OV, Antukh EHA, Vardanyan AV, Gromova EG, Dolgushin BI, Elizarova AL. Clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of TE in patients with cancer. RUSSCO practice guidelines, part 2. *Malignant Tumours*. 2023;13(#3s2):170–183. (In Russ.) Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2023/>.

Информация об авторе:

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

Information about the author:

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

Сложности диагностики аритмогенной кардиомиопатии у подростка: клинический случай

В.Н. Комолятова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3691-7449>, verakom@list.ru

С.Р. Родионовская^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5465-6860>, rodionovskaya@mail.ru

И.И. Киселева¹, <https://orcid.org/0000-0003-3285-3211>, vkis2@yandex.ru

В.Г. Винникова¹, <https://orcid.org/0009-0004-1349-9098>, suibian@list.ru

Л.М. Макаров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0111-3643>, dr.leonidmakarov@mail.ru

¹ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

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

³ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Резюме

Аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) – трудно диагностируемая наследственная кардиомиопатия, дебют которой, как правило, приходится на молодой возраст. Клинические проявления болезни у детей редки, только 15% заболевших – подростки. Поэтому диагностика ее в этом возрасте вызывает определенные сложности. В статье проведен анализ 6-летнего катamnестического наблюдения за пациентом с АКМП, которого мы курировали с возраста 13 лет. Представленный клинический случай интересен наблюдением за стадийностью развития заболевания – от идиопатической экстрасистолии без структурных изменений до тяжелой кардиомиопатии, сопровождающейся сердечной недостаточностью и синкопальными состояниями. Первые симптомы в виде желудочковой экстрасистолии выявлены случайно при плановом электрокардиографическом исследовании в возрасте 13 лет, проведенном по поводу занятий спортом. Наличие глубоких отрицательных зубцов Т в отведении V1–V3 на ЭКГ, залпов полиморфной нагрузочной желудочковой экстрасистолии, появление залпов желудочковой тахикардии при холтеровском мониторировании, дополнительных маркеров электрической нестабильности миокарда (эпизодов микровольтной альтернции зубца Т, редукции турбулентности ритма сердца), наличие поздних потенциалов желудочков при ЭКГ высокого разрешения позволили заподозрить, а затем и подтвердить при МРТ-исследовании сердца редкую кардиомиопатию – АКМП. Назначенная антиаритмическая терапия позволила стабилизировать состояние пациента. Однако в возрасте 18 лет в связи с неадекватным приемом назначенных препаратов заболевание прогрессировало, появились эпизоды потери сознания, пациенту имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Использование современных методов диагностики позволило выявить неблагоприятный характер аритмии, быстро поставить диагноз и назначить терапию, которая предотвратила развитие синкопальных эпизодов и внезапную смерть в детском возрасте.

Ключевые слова: внезапная смерть, дети, ЭКГ высокого разрешения, желудочковая тахикардия, кардиовертер-дефибриллятор

Для цитирования: Комолятова ВН, Родионовская СР, Киселева ИИ, Винникова ВГ, Макаров ЛМ. Сложности диагностики аритмогенной кардиомиопатии у подростка: клинический случай. *Медицинский совет.* 2025;19(6):166–172. <https://doi.org/10.21518/ms2025-017>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Challenges in the diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy in an adolescent: Case report

Vera N. Komoliatova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3691-7449>, verakom@list.ru

Svetlana R. Rodionovskaya^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-5465-6860>, rodionovskaya@mail.ru

Irina I. Kiseleva¹, <https://orcid.org/0000-0003-3285-3211>, vkis2@yandex.ru

Vera G. Vinnikova¹, <https://orcid.org/0009-0004-1349-9098>, suibian@list.ru

Leonid M. Makarov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0111-3643>, dr.leonidmakarov@mail.ru

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskorechye St., Moscow, 115409, Russia

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

³ Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education of the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Arrhythmogenic cardiomyopathy/right ventricular dysplasia is a rarely diagnosed hereditary cardiomyopathy that seldom debuts in the prepubertal period. Therefore, its diagnosis at this ages certain difficulties. We present a clinical case of this disease, which we have been observing for 6 years. The first symptoms of the disease in a thirteen years old teenager were ventricular

premature beats that detected during a routine electrocardiographic examination. The presence of deep negative T waves in leads V1–V3 on the ECG, the presence of stress induced of polymorphic ventricular tachycardia, the appearance of additional markers of electrical instability of the myocardium during Holter monitoring (heart rate turbulence, microvolt alternans) and ventricular late potentials made it possible to suspect and then confirm a rare cardiomyopathy – arrhythmogenic cardiomyopathy during an MRI examination of the heart. The antiarrhythmic therapy allowed stabilizing the patient's condition. However, at the age of 18, the disease progressed with inadequate intake of drugs, episodes of loss of consciousness appeared, and a cardioverter defibrillator was implanted in the patient. The presented case of observation of a patient with cardiomyopathy, rare for the pediatric population, with a progressive unfavorable course of the disease, the use of modern diagnostic methods made it possible to identify the unfavorable nature of arrhythmia, quickly make a diagnosis and prescribe therapy that prevented the development of syncopal episodes in childhood.

Keywords: ventricular tachycardia, sudden death, children, signal-averaged electrocardiogram, cardioverter defibrillator

For citation: Komoliatova VN, Rodionovskaya SR, Kiseleva II, Vinnikova VG, Makarov LM. Challenges in the diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy in an adolescent: Case report. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):166–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-017>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, аритмогенная кардиомиопатия (АКМП) – заболевание, часто генетически обусловленное, которое проявляется гибелью клеток миокарда с последующим их замещением фиброзной и/или фиброзно-жировой тканью [1]. Ранее этот термин использовался для определения обратимой дилатации левого желудочка (ЛЖ), возникающей на фоне частых нарушений ритма. Сейчас эксперты сходятся во мнении, что в этом случае надо использовать термин «аритмогенная дилатация», а термин «АКМП» оставлен для заболевания, которое носит необратимый характер и сопровождается различными, чаще желудочковыми, нарушениями ритма, приводящими к внезапной смерти.

Распространенность АКМП оценивается от 1:1 000 до 1:5 000 в зависимости от географических различий [2–4]. Ранее это заболевание описывалось как аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка (ПЖ). Однако за последние 10 лет, в связи с более широким внедрением в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, стали все чаще регистрироваться фенотипы с поражением не только ПЖ, но и ЛЖ, что потребовало изменения названия болезни на АКМП и внедрения новых диагностических критериев [5]. Дебют заболевания, как правило, приходится на молодой возраст, но клинические проявления болезни у детей редки, только 15% заболевших – подростки [6]. Точная распространенность этого заболевания в РФ неизвестна, в литературе существуют лишь единичные описания АКМП у детей. В этой статье мы провели анализ 6-летнего катамnestического наблюдения за пациентом, которого мы курировали с возраста 13 лет. Формулировка его диагноза менялась вместе с представлениями об этой нозологии: первоначально мы использовали термин «аритмогенная дисплазия ПЖ», в дальнейшем в соответствии с современными критериями изменился и наш диагноз на «АКМП». Чтобы не вносить путаницу в описание клинического случая, мы используем в статье современный термин «аритмогенная кардиомиопатия».

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Впервые мальчик был направлен к кардиологу в Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий ФНКЦ детей и подростков ФМБА России в возрасте 13 лет в связи с выявленной на ЭКГ желудочковой экстрасистолой, проведенной перед началом занятий баскетболом. Жалоб ребенок не предъявлял, обмороки, сердцебиения он и родители отрицали. Ранний анамнез без особенностей, вакцинирован по возрасту, на учете у других специалистов не состоял. Перенесенные заболевания: редкие острые респираторные инфекции. Со слов родителей, семейный анамнез по случаям внезапной смерти не отягощен, в семье еще 3 детей, все здоровы, отец страдает ишемической болезнью сердца.

При осмотре астенического телосложения. Физическое развитие выше среднего с недостатком веса: рост 174 см, вес 50 кг, SDS роста 0,97, ИМТ 16,51, SDS ИМТ 2,12. Размеры сердца перкуторно не увеличены, тоны сердца ясные, неритмичные, выслушивались экстрасистолы как в положении лежа, так и в положении стоя, патологических шумов нет. ЧСС 60–78 уд/мин, АД 105/80 мм рт. ст.

При проведении электрокардиографии определялись нормальное положение электрической оси сердца, синусовый ритм, умеренная брадикардия с ЧСС 65 уд/мин (норма – 70–90 уд/мин), удлинение интервала QT (QTc – 456 мсек, при норме до 440 мсек), правожелудочковая экстрасистолия, нарушения процесса реполяризации в виде глубоких отрицательных зубцов Т в правых грудных отведениях (рис. 1).

При ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ-ВР), метода, который используется для выявления поздних потенциалов желудочков – один из критериев АКМП, поздние потенциалы зарегистрированы не были. При ЭХО-КГ размеры сердца соответствовали норме (ЛЖ: КДР 44 мм, КСР 27 мм, ФВ 62%, ПЖ не увеличен, расчетное давление в ПЖ 32 мм рт. ст.). Сократительная способность ЛЖ и ПЖ в пределах нормы. В клиническом анализе крови без изменений, уровень кардиологических маркеров (КФК, КФК-МВ, Тропонин I, про-натрийуретический N-концевой пептид) в пределах нормы.

При холтеровском мониторингировании (ХМ) на фоне умеренной брадикардии регистрировались умеренно частые одиночные и парные желудочковые экстрасистолы (до 15% за сутки), преимущественно одной морфологии, единичные сокращения отличной морфологии, редкие короткие пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ) продолжительностью до 3 QRS-комплексов. Нарушения ритма носили дневной циркадный тип. Также отмечено удлинение интервала QT при мануальном и автоматическом анализе. При велоэргометрии выявлено нарастание представленности экстрасистолы на фоне физической нагрузки, с ростом нагрузки появлялись парные желудочковые экстрасистолы и пробежки ЖТ.

На основании результатов проведенного обследования был выставлен диагноз: неустойчивая нагрузочная ЖТ, идиопатическая желудочковая экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность 0.

Наличие полиморфной желудочковой экстрасистолии, нарастание представленности аритмии на нагрузке с появлением залпов неустойчивой ЖТ явились показанием к назначению лекарственной терапии. Проводился

подбор антиаритмической терапии (атенолол, сотагексал), наилучшая эффективность была достигнута при назначении этацизина 3 мг/кг/сут в 2 приема, суточная представленность аритмии снизилась до 3%, исчезли парные желудочковые экстрасистолы. Ребенок был выписан домой с рекомендацией продолжить антиаритмическую терапию и пройти плановое обследование через 3 мес. с проведением МРТ сердца.

При повторной госпитализации через 3 мес. жалобы отсутствовали, соматический статус оставался прежним. По результатам обследования возник вопрос о низкой комплаентности к проводимой терапии. На ЭКГ сохранялись изменения, выявленные ранее. При ЭКГ-ВР регистрировались поздние потенциалы желудочков по 3 критериям (рис. 2А).

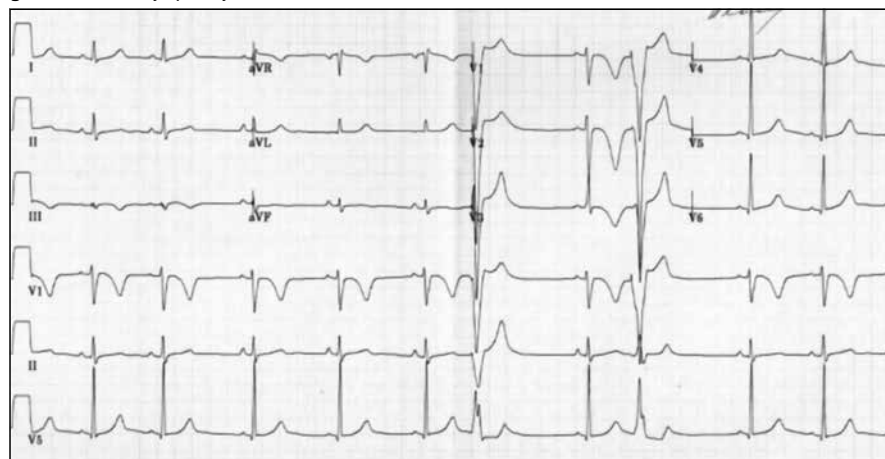
При ХМ отмечено нарастание представленности желудочковых нарушений ритма (до 21% за сутки), полиморфных желудочковых экстрасистол, залпов ЖТ с ЧСС до 220 уд/мин (рис. 2В), сохранялось удлинение интервала QT. Мы также отметили патологические изменения других параметров при ХМ, указывающие на неблагоприятный характер желудочковых нарушений ритма и наличие признаков

электрической нестабильности миокарда: редукция турбулентности ритма и эпизоды микровольтной альтернации (рис. 3).

Проведена коррекция антиаритмической терапии. Этацизин был отменен. Несмотря на удлинение интервала QT, в терапию был добавлен амиодарон (5 мг/кг), и только в сочетании с бета-блокатором атенололом (0,5 мг/кг) удалось достичь снижения представленности желудочковых нарушений ритма до 14%. В эту же госпитализацию мальчику впервые была проведена МРТ сердца с контрастированием (НМИЦ ССХ им. Н.А. Бакулева), которое выявило МР-признаки АКМП: дискинезию и акинегию стенок ПЖ в проекции

● **Рисунок 1.** Стандартная ЭКГ пациента С., 13 лет, с диагнозом «аритмогенная кардиомиопатия»

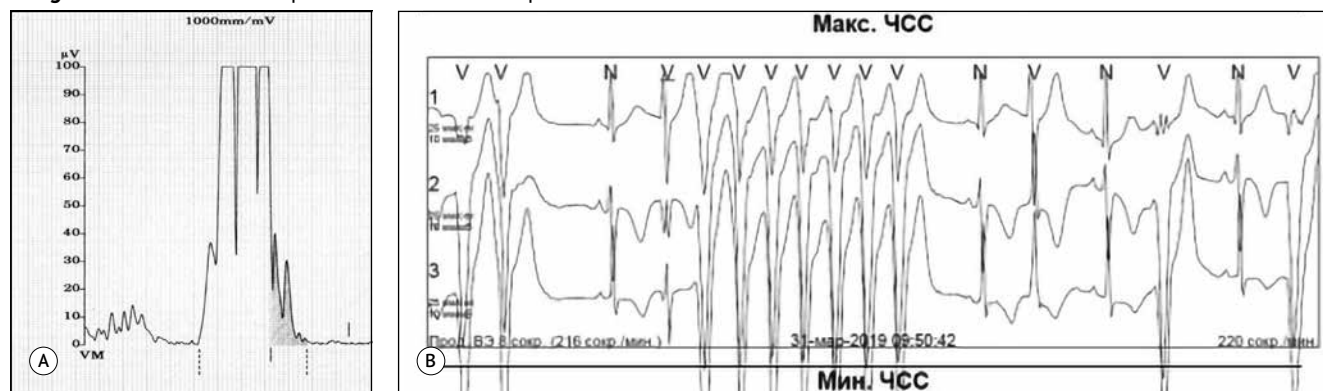
● **Figure 1.** A standard 12 lead ECG of 13-year-old patient S. diagnosed with arrhythmogenic cardiomyopathy



Нормальное положение электрической оси сердца. Синусовый ритм, умеренная брадикардия, ЧСС 65 уд/мин, мономорфные экстрасистолы с широким QRS-комплексом с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (правожелудочковые). Нарушение процесса реполяризации (глубокие отрицательные зубцы Т в отведениях V1–V3). Удлинение интервала QT (QTc – 456 мсек).

● **Рисунок 2.** Результаты повторного обследования пациента С. в 2019 г.

● **Figure 2.** Results of the repeated examination of patient S. in 2019



А – результаты ЭКГ-ВР (totQRS – 115 мс (норма – менее 114 мс), Las40 – 40 мс (норма – менее 38 мс), RMS40-17 mV (норма – менее 20 mV)); В – эпизод мономорфной желудочковой тахикардии с ЧСС до 220 уд/мин при холтеровском мониторингировании.

базального сегмента боковой стенки, выраженную дилатацию полости ПЖ – иКДО 190 мл/м² (норма – до 108) и снижение фракции выброса ПЖ до 29% (норма – 54–70) (рис. 4). Сократительная способность ЛЖ была на нижней границе нормы – 55% (норма – 56–76), выявлены признаки начальных структурных изменений миокарда ПЖ, МР-признаки диастолической дисфункции ЛЖ 2–3-го типа. Уровень тропонина I (28,1 нг/мл при норме до 34,2 нг/мл) и про-натрийуретического N-концевого пептида (103,8 пг/мл при норме до 125 пг/мл) был в норме.

Согласно существующим на момент первого обследования (2018 г.) критериям постановки диагноза АКМП – Task Force criteria, разработанным F.I. Marcus et al. в 2010 г. [8], у нашего пациента выявлены 3 больших критерия для постановки диагноза: ремоделирование и акинезия стенок ПЖ со снижением сократительной способности менее 40%, наличие глубоких инвертированных зубцов Т в отведениях V1–V3 у пациента старше 14 лет, наличие залпов неустойчивой ЖТ из передней стенки ПЖ и 1 малый критерий – регистрация поздних потенциалов желудочков при ЭКГ-ВР. Таким образом, был поставлен окончательный диагноз: АКМП, сложные нарушения сердечного ритма: неустойчивая ЖТ, правожелудочковая экстрасистолия. Удлинение интервала QT. Хроническая сердечная недостаточность 0.

Пациент был проконсультирован генетиком, проведено молекулярно-генетическое исследование, которое выявило мутацию в гене PLEC (p.Val3418Met) с неопределенным клиническим значением в гетерозиготном состоянии.

С момента постановки диагноза пациент находился под наблюдением кардиологов и педиатров ФГБУ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, состояние его оставалось стабильным, обмороков не было. Дальнейшее наблюдение за пациентом выявило прогрессирование сердечной недостаточности до 2 ФК по классификации NYHA, которое проявилось в появлении одышки при физической нагрузке, увеличении уровня про-натрийуретического N-концевого пептида – 301,1 пг/мл (норма – 0–125). В терапию был добавлен ингибитор АПФ (эналаприл 5 мг/сут). Плотность желудочковой аритмии по данным ХМ не превышала 6%. По результатам МРТ сердца (выполнено в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) дилатация ПЖ нарастала (КДО ПЖ увеличился до 220 мл/м² в сравнении с 190 мл/м² при первом исследовании), сократительная способность ПЖ снижалась (ФВ 23% в сравнении с 29% при первом исследовании), появились участки патологического накопления контрастного препарата стенками ПЖ за счет формирования фиброза. В связи с достижением 18 лет наблюдение в нашей клинике далее не

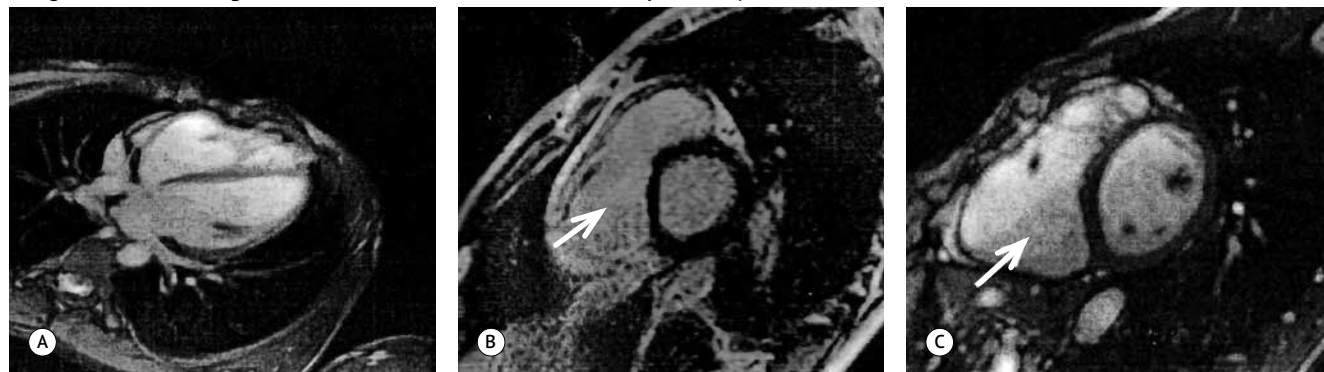
● **Рисунок 3.** Признаки электрической нестабильности миокарда: эпизоды микровольтной альтернации зубца Т (максимальные значения – до 63 мкВ, при норме до 55 мкВ [7]) и редукция раннего ответа ритма на желудочковую экстрасистолию (показатель начала турбулентности ритма сердца – 4,55%, при норме менее 0)

● **Figure 3.** Signs of myocardial electrical instability: episodes of microvolt T wave alternans (maximum values are up to 63 μ V, while the value up to 55 μ V [7] is considered normal) and reduction in premature heart-rate response to the ventricular extrasystole (the indicator of the heart-rate turbulence onset is 4.55%, while HRT below 0% is considered normal)



● **Рисунок 4.** Результаты МРТ сердца с контрастированием гадолинием пациента С., 14 лет

● **Figure 4.** Results of gadolinium-enhanced cardiac MRI of 14-year-old patient S.



Стрелками указана выраженная дилатация правого желудочка.

представлялось возможным, пациенту рекомендовано было продолжить наблюдение кардиологом по месту жительства. Однако низкая комплаентность к медикаментозной терапии, нерегулярное наблюдение кардиологом и прогрессирование заболевания привели к тому, что у юноши развились эпизоды потери сознания, появились признаки поражения ЛЖ (сократительная способность ЛЖ снизилась до 33% при обследовании в НМИЦ ССХ им. Н.А. Бакулева в ноябре 2023 г.), существенно увеличилась представленность желудочковых аритмий до 22%, что потребовало в возрасте 19 лет имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика АКМП вызывает затруднения у специалистов и требует определенной настороженности детских кардиологов в плане постановки диагноза. Частые желудочковые полиморфные нарушения ритма, синкопе и головокружения во время физической нагрузки, регистрация суправентрикулярных и желудочковых нарушений ритма, особенно эпизодов фибрилляции предсердий, у молодых лиц должны насторожить специалистов для своевременного выявления этого заболевания. Основной акцент в диагностике АКМП в настоящее время делается на морфофункциональные изменения, которые могут быть диагностированы при помощи МРТ сердца [9].

Сложность диагностики этого заболевания в детском возрасте связана со стадийностью его течения. На ранних этапах болезни, что чаще встречается в детском возрасте, имеет место доклиническая стадия, для которой, как правило, характерно бессимптомное течение. В этот период могут регистрироваться лишь незначительные изменения на ЭКГ в виде эпсилон-волны, редких желудочковых (чаще правожелудочковых) экстрасистол и инверсии зубцов Т в правых грудных отведениях. Заболевание может остаться незамеченным на данной стадии, т. к. подобные изменения часто встречаются в норме на ЭКГ у молодых лиц, не прошедших пубертат. Затем развиваются явная стадия болезни, когда появляются полиморфные желудочковые аритмии, иногда в сочетании с суправентрикулярными нарушениями ритма, дилатация полостей сердца (чаще ПЖ), и прогрессирующая стадия, приводящая к развитию тяжелой сердечной недостаточности [10]. Такая стадийность наблюдалась и у нашего пациента: заболевание начиналось с идиопатической желудочковой экстрасистолии, которая не сопровождалась какими-либо структурными изменениями в сердце, затем присоединились выраженные изменения в ПЖ, которые позволили поставить диагноз «АКМП», далее присоединилась сердечная недостаточность и синкопальные состояния, потребовавшие имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Коварство АКМП в том, что нарушения ритма могут привести к внезапной смерти на любой стадии болезни, причем в некоторых исследованиях указывается, что до 50% случаев АКМП заканчиваются именно внезапной сердечной смертью до развития прогрессирующей

стадии заболевания [11, 12]. При этом занятия спортом существенно увеличивают риск внезапной смерти, т. к. значительно ускоряют прогрессирование болезни [13, 14]. Именно поэтому очень важно вовремя заподозрить и поставить правильный диагноз.

Среди детских кардиологов бытует мнение, что при АКМП должна быть высокая представленность желудочковой экстрасистолии в суточном цикле. У нашего пациента при первичном осмотре в 2018 г. представленность экстрасистолии в суточном цикле была умеренной, доходила до 15% за сутки, и только увеличение комплексности и представленности ее на нагрузке потребовало назначения антиаритмической терапии. В 2021 г. вышло небольшое исследование, где авторы попытались выявить особенности течения желудочковой экстрасистолии у детей, которые бы позволили предположить, что у пациента с этой аритмией может быть АКМП [15]. С этой целью был проведен ретроспективный анализ больных с желудочковой экстрасистолией, среди которых оказалось 6 больных с АКМП. Пациенты сравнивались по различным параметрам и практически не различались между собой на начальном этапе. Средний возраст дебюта экстрасистолии в обеих группах был примерно одинаковый – 11–12 лет. Больные с идиопатической экстрасистолией при первичном обследовании имели большую процентную представленность экстрасистолии (13–40%) по сравнению с больными с АКМП (2–3%). Но в динамике у больных с АКМП представленность экстрасистолии нарастала, сопровождалась появлением парных экстрасистол и залпов неустойчивой ЖТ. Наблюдаемая нами схожая динамика нарушений ритма в нашем случае определила необходимость проведения МРТ сердца.

Диагностика АКМП наиболее сложна у детей младше 14 лет. Особенности физиологического развития, регистрация отрицательных зубцов Т в правых грудных отведениях в норме у детей, а также различия в проявлениях и прогрессировании заболевания ограничивают использование современных критериев диагностики в данной возрастной группе [16]. Наблюдение за самой большой группой детей (75 пациентов), страдающих АКМП, продемонстрировало, что отрицательные зубцы Т в правых грудных отведениях (V1–V3) встречались у 83%, желудочковые нарушения ритма отмечены у 80%, структурные изменения на МРТ выявлялись в 80% случаев и в 70% соответствовали большим критериям диагноза [17]. В недавно опубликованном анализе клинического течения АКМП у детей было показано, что нарушения процесса реполяризации у детей, выражающиеся в инверсии зубца Т в правых грудных отведениях, встречались лишь у половины больных [18].

В нашем случае заподозрить патологический характер желудочковых нарушений ритма позволили дополнительные ЭКГ-маркеры. Мальчику была проведена ЭКГ-ВР – методика, при которой при помощи определенного преобразования ЭКГ-сигнала регистрируются поздние осцилляции QRS-комплекса на ЭКГ, которые свидетельствуют о неомогенности миокарда в период

деполяризации и указывают на возможность запуска опасных аритмий. В руководстве 2015 г. по предупреждению внезапной смерти у больных с желудочковыми аритмиями проведение ЭКГ-ВР относилось к показаниям 1-го класса (уровень доказательности С) для выявления больных с АКМП [19], а также входило в комплекс диагностических критериев АКМП [8].

В последние годы ЭКГ-ВР мало используется в клинической практике, и выявление поздних потенциалов желудочков не вошло в последние критерии постановки диагноза [5]. Однако, по нашему мнению, может быть полезно в диагностике этой сложной кардиомиопатии у детей. В метаанализе, цитируемом выше, поздние потенциалы у детей регистрировались, по данным различных исследований, от 37 до 53% [18]. Кроме поздних потенциалов желудочков, у мальчика появились эпизоды микровольтной альтернации зубца Т и редукции турбулентности ритма сердца, которые наряду с поздними потенциалами желудочков ассоциируются с неблагоприятными прогнозами у больных с различной сердечно-сосудистой патологией [20, 21].

В верификации диагноза может помочь выявление характерных для этого заболевания генетических мутаций, как было показано в недавно опубликованном клиническом наблюдении за девочкой 8 лет с этим

заболеванием [22]. Однако в нашем случае молекулярно-генетическое исследование оказалось малоинформативным, выявленная мутация имела неопределенное клиническое значение (III класс патогенности), заболевания с такой мутацией нигде в базах данных не встречались ранее, к тому же данная мутация была также выявлена у мамы, у которой не было сердечно-сосудистой патологии, что лишний раз указывает на то, что найденная мутация не участвует в развитии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай интересен наблюдением за стадийностью развития заболевания – от идиопатической экстрасистолии без структурных изменений до тяжелой кардиомиопатии, сопровождающейся сердечной недостаточностью и синкопальными состояниями. Использование современных методов диагностики позволило выявить неблагоприятный характер аритмии, быстро поставить диагноз и назначить терапию, которая предотвратила развитие синкопальных эпизодов и внезапную смерть в детском возрасте.



Поступила / Received 10.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2025

Принята в печать / Accepted 20.01.2025

Список литературы / References

- Corrado D, Thiene G, Bauce B, Calore C, Cipriani A, De Lazzari M et al. The "Padua classification" of cardiomyopathies: Combining pathobiological basis and morpho-functional remodeling. *Int J Cardiol.* 2025;418:132571. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132571>.
- Corrado D, Basso C, Judge DP. Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017;121(7):784–802. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309345>.
- Groeneweg JA, van der Heijden JF, Dooijes D, van Veen TA, van Tintelen JP, Hauer RN. Arrhythmogenic cardiomyopathy: diagnosis, genetic background, and risk management. *Neth Heart J.* 2014;22(7-8):316–325. <https://doi.org/10.1007/s12471-014-0563-7>.
- Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, Saberniak J, Edvardsen T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. *Europace.* 2016;18(7):965–972. <https://doi.org/10.1093/europace/euv340>.
- Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beggagna G, Cipriani A, Lazzari M et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol.* 2020;319:106–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.005>.
- Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1414–1429. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz669>.
- Makarov L, Komoliatova V. Microvolt T-wave alternans during Holter monitoring in children and adolescents. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010;15(2):138–144. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2010.00354.x>.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010;31(7):806–814. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq025>.
- Corrado D, Anastakis A, Basso C, Bauce B, Blomström-Lundqvist C, Bucciarelli-Ducci C et al. Proposed diagnostic criteria for arrhythmogenic cardiomyopathy: European Task Force consensus report. *Int J Cardiol.* 2024;395:131447. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131447>.
- Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet.* 2009;373(9671):1289–1300. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60256-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60256-7).
- Quarta G, Muir A, Pantazis A, Syrris P, Gehmlich K, Garcia-Pavia P et al. Familial evaluation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: impact of genetics and revised task force criteria. *Circulation.* 2011;123(23):2701–2709. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976936>.
- Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(3):437–446. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.001003>.
- James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(14):1290–1297. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.06.033>.
- Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(12):1337–1344. <https://doi.org/10.1002/ehf.181>.
- Fujino M, Miyazaki A, Furukawa O, Somura J, Yoshida Y, Hayama Y et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in school-aged children. *Heart Vessels.* 2021;36(6):863–873. <https://doi.org/10.1007/s00380-020-01754-2>.
- Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, Manthiot C, Yoo SJ, Farhan M et al. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10):987–995. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.041>.
- te Riele ASJM, James CA, Sawant AC, Bhonsale A, Groeneweg JA, Mast TP et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in the Pediatric Population: Clinical Characterization and Comparison With Adult-Onset Disease. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1(6):551–560. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.08.004>.
- Алексеева ДЮ, Кофейникова ОА, Марапов ДИ, Васичкина ЕС. Электрокардиографические параметры и особенности желудочковых нарушений ритма при различных фенотипических формах аритмогенной кардиомиопатии в педиатрической популяции: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(35):91–100. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5147>.
- Alekseeva DY, Kofeynikova OA, Marapov DI, Vasichkina ES. Electrocardiographic parameters and features of ventricular arrhythmias in various arrhythmogenic cardiomyopathy forms in the pediatric population: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(35):91–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5147>.
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society

- of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
20. Verrier RL, Klingenhoven T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH et al. Microvolt T-wave alternans physiological basis, methods of measurement, and clinical utility – consensus guideline by International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(13):1309–1324. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.029>.
 21. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1353–1365. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.041>.
 22. Кофейникова ОА, Алексеева ДЮ, Характерова ЕВ, Костарева АА, Васичкина ЕС. Клинический случай аритмогенной кардиомиопатии у девочки 8 лет. Сложный путь к диагнозу. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(6):574–579. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i6.2664>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Н. Комолятова, С.Р. Родионовская

Написание текста – В.Н. Комолятова, С.Р. Родионовская

Сбор и обработка материала – И.И. Киселева, В.Г. Винникова

Обзор литературы – В.Н. Комолятова

Редактирование – В.Н. Комолятова, С.Р. Родионовская, И.И. Киселева, Л.М. Макаров

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.М. Макаров

Contribution of authors:

Concept of the article – Vera N. Komoliatova, Svetlana R. Rodionovskaya

Text development – Vera N. Komoliatova, Svetlana R. Rodionovskaya

Collection and processing of material – Irina I. Kiseleva, Vera G. Vinnikova

Literature review – Vera N. Komoliatova

Editing – Vera N. Komoliatova, Svetlana R. Rodionovskaya, Irina I. Kiseleva, Leonid M. Makarov

Approval of the final version of the article – Leonid M. Makarov

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:

Комолятова Вера Николаевна, д.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; verakom@list.ru

Родионовская Светлана Рафаиловна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; доцент кафедры педиатрии и детской хирургии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; rodionovskaya@mail.ru

Киселева Ирина Ивановна, к.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; vkis2@yandex.ru

Винникова Вера Григорьевна, врач отделения ревматологии, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; suibian@list.ru

Макаров Леонид Михайлович, д.м.н., профессор, руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dr.leonidmakarov@mail.ru

Information about the authors:

Vera N. Komoliatova, Dr. Sci. (Med.), Physician of the Center for Syncope and Cardiac Arrhythmias, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; verakom@list.ru

Svetlana R. Rodionovskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education of the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; rodionovskaya@mail.ru

Irina I. Kiseleva, Cand. Sci. (Med.), Physician of the Center for Syncope and Cardiac Arrhythmias, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; vkis2@yandex.ru

Vera G. Vinnikova, Physician of the Department of Rheumatology, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; suibian@list.ru

Leonid M. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Syncope and Cardiac Arrhythmias, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dr.leonidmakarov@mail.ru

Роль воспаления, фиброза и метаболического стресса в формировании и сохранении фибрилляции предсердий

Т.В. Елисеева✉, <https://orcid.org/0009-0003-6508-0216>, baliha@mail.ru

В.А. Тарасов, <https://orcid.org/0000-0002-9299-2259>, tarvictor@gmail.com

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

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

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) – сложное заболевание с многофакторной этиологией, при этом механизмы ФП, связанные с воспалением, включают ассоциированное с ним изменение электрофизиологических свойств, инициацию ранней и поздней постдеполяризации, ремоделирование структуры сердца и усиление фиброза. Эти воспалительные факторы вызывают появление повышенной эктопической активности и реализацию механизма повторного входа возбуждения, которые, в свою очередь, способствуют инициации и поддержанию ФП. Установлено, что воспалительные заболевания различной этиологии, приводя как к системному, так и локальному воспалительному процессу, безусловно, связаны с ФП, о чем свидетельствует отчетливое повышение уровней маркеров воспаления при этой аритмии. Фиброз также играет значительную роль в развитии ФП как посредством электрического, так и структурного ремоделирования предсердий. Он способствует повышенному отложению белков внеклеточного матрикса в интерстиции миокарда и создает структурную основу в поддержании неоднородности сердечной ткани. Нельзя обойти вниманием и роль метаболического стресса в патофизиологии развития и поддержания ФП в результате активации процессов воспаления. Тем не менее воспаление многогранно, и разные типы воспаления по-разному влияют на риск ФП. Более того, воспаление, по-видимому, оказывает неодинаковое влияние на разные варианты ФП, а также на ее продолжительность. Таким образом, еще многое предстоит выяснить во взаимосвязи между ФП и воспалением. Данные, рассмотренные в этой статье, подтверждают идею о том, что воспаление может быть одной из основных причин возникновения и поддержания ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование предсердий, фиброз, воспаление, метаболический стресс

Для цитирования: Елисеева ТВ, Тарасов ВА, Салухов ВВ. Роль воспаления, фиброза и метаболического стресса в формировании и сохранении фибрилляции предсердий. *Медицинский совет*. 2025;19(6):173–185. <https://doi.org/10.21518/ms2025-031>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of inflammation, fibrosis, and metabolic stress in the formation and maintenance of atrial fibrillation

Tatyana V. Eliseeva✉, <https://orcid.org/0009-0003-6508-0216>, baliha@mail.ru

Viktor A. Tarasov, <https://orcid.org/0000-0002-9299-2259>, tarvictor@gmail.com

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

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

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is a complex disease with a multifactorial etiology, while the mechanisms of AF associated with inflammation include associated changes in electrophysiological properties, initiation of early and late post-depolarization, remodeling of the heart structure and increased fibrosis. These inflammatory factors cause the appearance of increased ectopic activity and the implementation of the mechanism of re-entry of arousal, which in turn contribute to the initiation and maintenance of AF. It has been established that inflammatory diseases of various etiologies, leading to both systemic and local inflammatory processes, are certainly associated with AF, as evidenced by a distinct increase in the levels of inflammatory markers in this arrhythmia. Fibrosis also plays a significant role in the development of AF, both through electrical and structural atrial remodeling. It promotes increased deposition of extracellular matrix proteins in the myocardial interstitium and creates a structural basis for maintaining the heterogeneity of cardiac tissue. The role of metabolic stress in the pathophysiology of the development and maintenance of AF as a result of the activation of inflammatory processes cannot be ignored. However, inflammation is multifaceted, and different types of inflammation affect the risk of AF in different ways. Moreover, inflammation seems to have a different effect on different AF variants, as well as on its duration. Thus, there is still much to be clarified in the relationship between AF and inflammation. The data reviewed in this article supports the idea that inflammation may be one of the main causes of AF occurrence and maintenance.

Keywords: atrial fibrillation, atrial remodeling, fibrosis, inflammation, metabolic stress

For citation: Eliseeva TV, Tarasov VA, Salukhov VV. The role of inflammation, fibrosis, and metabolic stress in the formation and maintenance of atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):173–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-031>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня уже однозначно известно, что фибрилляция предсердий (ФП) – это сложноорганизованная аритмия, механизмы которой многообразны и часто взаимодополняют друг друга. Пусковым механизмом нарушения ритма сердца могут быть как кардиальные, так и экстракардиальные патологии, приводящие к аритмогенной трансформации миокарда предсердий с последующей инициацией аритмии и запуском каскада электрических и нейрогуморальных изменений, способствующих ее поддержанию. Актуальность данной аритмии в медицинской практике позволяет отнести ее, наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД), к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» [1].

Установлено, что распространенность ФП с течением времени будет непрерывно возрастать, и это, с одной стороны, связано со старением населения, а с другой – с улучшением диагностических возможностей скрининга данной аритмии. Распространенность ФП зависит от возраста и пола: чаще встречается у мужчин, удваиваясь с каждым последующим десятилетием жизни [2].

По имеющимся на настоящий момент прогнозам, распространенность ФП в США составит к 2030 г. 12,1 млн человек, при этом перспективы таковы, что и на Европейском континенте к 2060 г. количество пациентов с ФП достигнет величины в 17,9 млн человек [3]. Репрезентативная выборка по населению европейской части РФ свидетельствует о том, что распространенность ФП в ней составляет 2,04% или 2 040 пациентов на 100 000 населения. По прогнозам экспертов, предполагается, что количество пациентов с ФП в России в ближайшие 50 лет удвоится, приобретая, по сути, характер пандемии [4].

Прошло почти четыре столетия с того момента, когда W. Harvey в 1628 г. впервые описал ФП. За это время были достигнуты неоспоримые успехи в верификации основных механизмов генерации этой аритмии, обоснованы диагностические подходы к ее выявлению, разработаны и постоянно совершенствуются медикаментозные и хирургические стратегии ведения пациентов. Несмотря на то, что внедрение современных фармакологических средств и передовых абляционных методик значительно улучшило эффективность стратегии удержания синусового ритма, обеспечивая его восстановление и сохранение в 65–78% случаев, добиться более значимых результатов пока не удалось.

Одной из теорий, стремящихся объяснить происхождение аритмогенных клеток за пределами муфт легочных вен, стало наличие воспалительных изменений в миокарде, что, в свою очередь, приводит к структурной перестройке и, как следствие, формированию новых множественных диффузно расположенных аритмогенных очагов в левом предсердии. За длительное время своего

существования эта теория получила ряд прямых и косвенных подтверждений [5]. Несмотря на очевидность наличия поствоспалительных изменений миокарда предсердий, выявляемых как на клеточном, так и на молекулярном уровнях, в настоящее время нет возможности однозначно высказаться в пользу их иницирующего влияния на генерацию ФП, а значит, остается не до конца ясным вопрос о первичности возникновения аритмии и воспаления.

Целью данной статьи является анализ современных представлений о роли факторов воспаления в развитии и поддержании ФП, а также оценка возможностей противовоспалительной терапии, направленной на профилактику и лечение ФП.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Существует целый ряд ассоциированных клинических состояний и заболеваний, признанных маркерами повышенного риска развития ФП. Это приобретенные или врожденные структурные патологии миокарда, перикарда, клапанного аппарата и магистральных сосудов, артериальная гипертензия (АГ), ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС), избыточная масса тела и ожирение, СД.

Что касается факторов, обеспечивающих развитие и прогрессирование ФП, то к настоящему времени известно, что у больных с АГ таковыми являются сформированный синдром раннего сосудистого старения и гипертрофия левого желудочка. Помимо этого, доказано, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при АГ инициирует развитие фиброза и приводит к появлению локальных нарушений проводимости в левом предсердии, что и является морфологической основой развития и рецидивирования ФП у этой категории пациентов. Если коснуться механизма, то считается, что локальная продукция ангиотензина II индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и формирует чрезмерный иммунный ответ, что приводит к пролиферации кардиомиоцитов и фибробластов (ФБ) и вызывает избыточный синтез белков внеклеточного матрикса (ВКМ).

Не секрет, что ХСН является одним из наиболее значимых факторов риска появления и прогрессирования ФП. По данным многофакторного анализа было показано, что наличие ХСН в 3 раза увеличивает риск развития ФП, а по результатам исследований RECORD-AF, EURO HEART SURVEYON AF и ORBIT-AF продемонстрирована роль ХСН и как ведущего предиктора прогрессирования ФП из пароксизмальной в более устойчивые формы [6, 7].

Если обсуждать механизмы возникновения ФП при ХСН, то, по мнению большинства исследователей, они в первую очередь связаны с развитием фиброза предсердной ткани, который является ведущей чертой

аритмогенного ремоделирования. Предсердный фиброз при ХСН – многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогуморальных и клеточных медиаторов, и прежде всего за счет активации РААС, воспаления и окислительного стресса.

ИБС выявляется у 20% пациентов с ФП. Процесс начинается с повреждения эндотелия, внутреннего слоя артериальной стенки, осуществляется активация воспалительных клеток, таких как моноциты и лейкоциты, которые мигрируют в субэндотелий и вырабатывают цитокины и хемокины, которые привлекают еще больше воспалительных клеток к месту повреждения. В сыворотке крови повышается уровень медиаторов воспаления, растворенных форм их рецепторов, молекул адгезии. Таким образом, учитывая факт того, что воспаление является одним из основных факторов, лежащих в основе развития атеросклероза, можно предполагать, что данный компонент атерогенеза вносит свой вклад и в инициацию ФП [8].

Ожирение наблюдается у 25% пациентов с ФП, при этом доказано, что воспаление и окислительный стресс как при ожирении, так и при СД играют немаловажную роль в патогенезе ФП, вызывая и усугубляя исходные кардиометаболические нарушения и приводя к неблагоприятным гемодинамическим дисфункциям. Замечено, что на фоне ожирения усиливается как системное, так и местное воспаление, которое прежде всего связывают с чрезмерным образованием гормонально активной эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ). Согласно проведенным исследованиям, существует прямая корреляционная связь между толщиной и объемом ЭЖТ и риском развития ФП, при этом патофизиологические механизмы включают в том числе и воспалительное влияние ЭЖТ на миокард предсердий [9].

СД отмечается у 20% пациентов с ФП. Метаанализы многочисленных исследований демонстрируют, что у пациентов с колебаниями уровня гликемии или СД риск возникновения ФП на 1/3 выше, чем у людей без СД, а уровень глюкозы крови может быть независимым фактором, прогнозирующим развитие ФП. Интересна взаимосвязь между продолжительностью течения СД и фактом развития ФП: увеличение длительности СД коррелирует с многократным приростом случаев ФП. Особенно неблагоприятный проаритмогенный прогноз имеет сочетание СД и ХСН [10].

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Считается, что появление и поддержание ФП обусловлены сочетанием факторов, вызывающих структурное и электрическое ремоделирование предсердий. Основные компоненты включают: триггерные факторы, аритмогенный субстрат и присутствие определенных модулирующих влияний, повышающих восприимчивость аритмогенного субстрата к триггерным факторам.

Представления о ведущих механизмах возникновения ФП уточнялись и отчасти видоизменялись в течение всего 20 в. Первоначально Н. Winterberg в 1906 г. предложил концепцию множественных эктопических фокусов,

вызывающих хаотичное возбуждение предсердий. Позже Т. Lewis (1914–1920) оспорил это, введя гипотезу о некоординированных возбуждениях с круговой циркуляцией. М. Allesie в те же годы представил теорию материнского контура возбуждения, порождающего дочерние «роторы». В 1998 г. М. Haïssaguerre установил, что чаще всего ФП вызывается эктопическим фокусом в области устьев легочных вен. Современные методы, такие как трехмерное электроанатомическое картирование, дающие возможность получения подробной карты распространения возбуждения и определения точной локализации формирования эктопического фокуса тахикардий, не обеспечили достаточных данных о механизме возникновения ФП [11].

В настоящее время мнения исследователей сходятся на том, что в основе патогенеза ФП лежит взаимодействие между начальным запуском аритмии из зоны формирования высокочастотных эктопических очагов, расположенных преимущественно в мышечных муфтах легочных вен, и ее поддержание в измененной ткани предсердий за счет функционирования роторов и петель риентри.

ВОСПАЛЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Известно, что воспаление является важным защитным биологическим процессом для поддержания адекватного гомеостаза. При остром воспалении организм пытается быстро подавить последствия выявленной для себя угрозы. Чтобы облегчить этот процесс, локальная сосудистая сеть, прилежащая к очагу повреждения, обеспечивает подачу биоактивных сигналов и выработку сигнальных субстанций (таких как цитокины и хемокины), которые стимулируют активацию клеток врожденного иммунитета для перехвата, ограничения и нейтрализации патогена. В случае если острое воспаление сохраняется после устранения первоначальной угрозы, воспалительная реакция может перейти в более нестабильное состояние, известное как хроническое системное воспаление, что в конечном итоге приводит к нарушению регуляции гомеостатических механизмов, ремоделированию структуры тканей, способствуя повреждению органов уже во всем организме.

Основные концепции, касающиеся влияния воспаления на развитие и поддержание ФП, за последнее время очень изменились. Если ранее они выглядели как предполагаемые гипотезы и теории, то в настоящее время локальное воспаление стало очевидным и доказанным механизмом в патофизиологии ФП [12].

Одним из первых исследований, обнаруживших связь развития воспаления с инициацией ФП, является работа P. Bruins et al., выполненная в 1997 г. Авторы обнаружили, что именно у пациентов с ФП как во время, так и после выполнения операции сердечно-легочного шунтирования отмечался рост уровня интерлейкина-6 (IL-6), и эти пики совпадали с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови [13]. В последующем, в 2003 г., с целью оценки роли СРБ как предиктора развития ФП R. Aviles et al. было проведено поперечное исследование с наблюдением за пациентами в течение 8 лет. В результате из 5 491 человека

без анамнестических указаний на наличие аритмий в начале исследования к концу наблюдения ФП была зарегистрирована у 897 (16%). После поправки на множественные факторы, потенциально связанные с ФП, было выявлено, что пациенты с исходно повышенным уровнем СРБ имели более высокий риск развития ФП, чем пациенты с низким уровнем этого показателя (7,4% против 3,7%) [14].

Попытка установить причинную связь между воспалением и дебютом развития ФП была предпринята и T. Saito et al. В данном исследовании СРБ, IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) были оценены трижды: в начале исследования, через 24 ч и через 2 нед. после проведения кардиоверсии. Оказалось, что помимо того, что уровни изучаемых показателей в группе больных с ФП по сравнению с группой с синусовым ритмом были выше исходно, к концу 2-й нед. после проведения электроимпульсной терапии они так и не нормализовались [15].

В дальнейших исследованиях было выявлено, что острые воспалительные состояния, включая перикардит и миокардит, связаны с более высокой частотой развития ФП. В подтверждение этого у пациентов с ФП в миокарде предсердий (преимущественно в правом) при воспалительных заболеваниях сердца наблюдаются инфильтраты иммунных клеток и повышенное количество CD45⁺ лимфоцитов и CD68⁺ макрофагов, что позволяет предположить возможность влияния данного воспалительного ответа и на развитие в перспективе ФП [16].

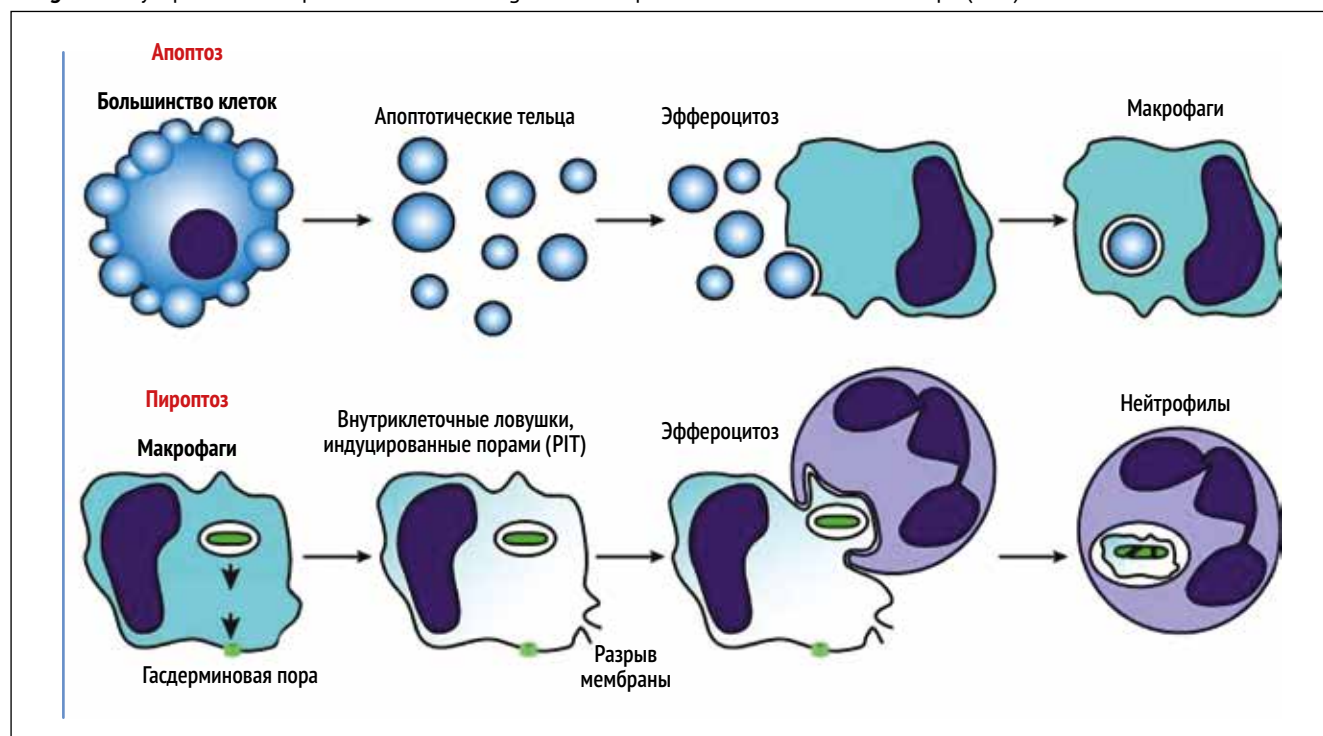
Доказано, что повышение уровня сердечного моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), обеспечивающего миграцию клеток лейкоцитов в зону воспаления, также связано с активацией врожденных иммунных реакций организма. MCP-1, будучи цитокином, который

привлекает моноциты, дендритные клетки и Т-клетки памяти, непосредственно связан и с циркулирующими биомаркерами воспаления. В доказательство его значимости при ФП замечено, что уровень белка, индуцируемого MCP-1, существенно повышен у возрастных пациентов с этой аритмией по сравнению с другими исследованными группами [17].

Изучение молекулярных механизмов воспаления в последние годы привело к открытию механизмов, регулирующих функциональную активность эффекторных клеток в очаге воспалительной реакции – инфламмасоме. В результате проведения ряда исследований установлено, что этот мультимерный цитозольный белковый комплекс через ряд механизмов приводит к активации проинтерлейкинов-1 β (про-IL-1 β) и проинтерлейкинов-18 (про-IL-18), участвующих в локальном и системном клеточном ответе. Компоненты инфламмасы, а именно NOD-подобные рецепторы NLRP3, были обнаружены как в кардиомиоцитах, так и в сердечных ФБ, при этом активация рецепторного комплекса NLRP3 способствует активации каспазы-1, способствующей выработке уже активных форм двух провоспалительных цитокинов – IL-18 и IL-1 β . Макрофаги и миофибробласты, секретируя зрелые цитокины, обеспечивают значимое усиление исходной острой воспалительной реакции. Кроме того, активированная каспаза-1 способна расщеплять гасдермин D (GSDMD), высвобождая N-концевой фрагмент с массой 31 кДа (GSDMD-N), который образует пору GSDMD-N, через которую IL-1 β и IL-18 покидают соответствующие клетки с расширением площади воспаления. Если количество пор в плазматической мембране увеличивается выше определенного порога, может произойти разрыв мембраны, что способствует пироптозу (гибели воспалительных клеток) (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Пироптоз – процесс превращения клетки во внутриклеточные ловушки, индуцированные порами

● **Figure 1.** Pyroptosis is the process of converting a cell into pore-induced intracellular traps (PITs)



В то время как апоптоз превращает клетки в апоптотические тельца, пироптоз превращает клетки во внутриклеточные ловушки. Разрыв мембраны, который определяется пироптозом, немедленно «рассеивает» растворимое цитозольное содержимое. Однако, несмотря на разрыв, плазматическая мембрана остается в значительной степени сохраненной, а внутри нее остаются органеллы и живые внутриклеточные бактерии. Эффероцитоз – это процесс, при котором одна клетка фагоцитирует другую. Апоптотические тельца обычно эффероцитируются макрофагами, а макрофаги, подвергнутые пироптозу, эффероцитируются нейтрофилами. Эти нейтрофилы затем «убивают» ранее внутриклеточные, а теперь пойманные в ловушку бактерии. Адаптировано из [18].

В настоящий момент имеются четкие доказательства причинной роли активации рецепторного аппарата NLRP3-инфламмасы в патогенезе развития ФП, при этом ее активность в предсердиях оказалась повышенной как у пациентов с пароксизмальной, так и с постоянной ФП. Выяснено, что у пациентов с персистирующей ФП увеличена экспрессия NOD-подобного рецепторного белка, содержащего NLRP3, количество рекрутированного спрек-подобного белка, содержащего С-концевой домен активации и рекрутирования каспазы (ASC) и активной

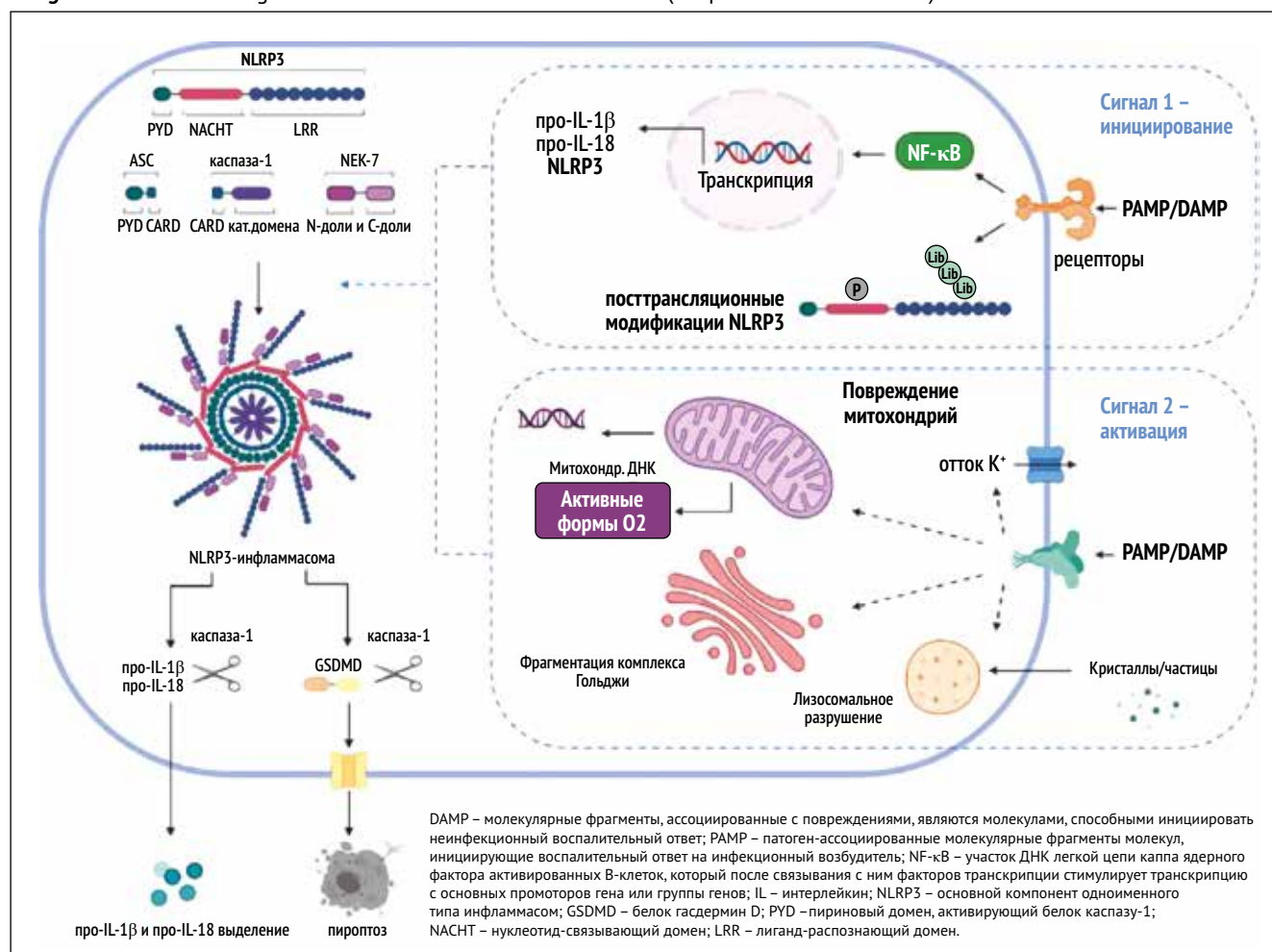
каспазы-1 (Casp1-p20), которая приводит к процессингу IL-1 β и IL-18 (рис. 2) [19].

Представляется важным тот факт, что непосредственной активации NLRP3-инфламмасы кардиомиоцитов вполне достаточно для усиления эктопической активности предсердий и создания аритмогенного субстрата, повышающего вероятность запуска ФП. Среди клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе эктопической активности предсердий и формировании реентерабельного субстрата, возникающих в результате специфической активации инфламмасы NLRP3 в кардиомиоцитах, выделяют:

- повышенное высвобождение Ca²⁺ из саркоплазматического ретикулаума через каналы рианодиновых рецепторов (RyR2) во время диастолы;
- сокращение длительности потенциала действия (ПД), вероятнее всего, связанное с увеличенным сверхбыстрым током K⁺ с замедленным выпрямлением (I_{Kur});
- гипертрофию предсердий, которая может быть результатом повышенного уровня миоцит-специфического онкогенного фактора 2C (MEF2C), хорошо известного активатора транскрипции, связанного с митогенезом и гипертрофией миокарда;
- фиброз предсердий.

● **Рисунок 2.** Схематичное изображение активации NLRP3-инфламмасы (адаптировано с mavink.com)

● **Figure 2.** Schematic diagram of NLRP3 inflammasome activation (adapted from mavink.com)



Остается определить, опосредуются ли эти эффекты исключительно IL-1 β и IL-18 и способствует ли пироптоз развитию аритмогенного субстрата в предсердиях?

Роль цитокинов как ключевого элемента иммунного ответа и развития воспаления давно доказана. Известно, что в основе большинства хронических воспалительных заболеваний лежит нарушение равновесия между синтезом про- и противовоспалительных медиаторов. Цитокины определяют возможности выживаемости клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку и их функциональную активацию, а также апоптоз. В отличие от классических гормонов большинство цитокинов являются молекулами локального (паракринного) действия. Они продуцируются и утилизируются клетками, находящимися в непосредственной близости к ним.

При антигенной стимуляции происходит секреция цитокинов «первого поколения» – IL-1 и IL-6, TNF- α , которые индуцируют биосинтез цитокинов «второго поколения» – центрального регуляторного цитокина – IL-2, а также IL-3–5, интерферона-гамма (IFN- γ) и др. Следует заметить, что на этом активация цитокинов не завершается: экспрессия финальных цитокинов «второго поколения» вторично инициирует биосинтез цитокинов «первого поколения». Такой принцип провоспалительной активации позволяет не только регулировать иммунный ответ, но и пролонгировать его, вовлекая в реакцию все возрастающее число клеток.

IL-1 является ключевым фактором, регулирующим врожденные иммунные и воспалительные реакции, при этом есть доказательства того, что ФП и вызванная макрофагами активация выработки IL-1 β ассоциированы с фактом перегрузки предсердий давлением [20].

Хорошо известно, что IL-2 напрямую влияет на активацию Т-клеток, однако эффекты этого цитокина этим не ограничиваются. В частности, доказано, что IL-2 связан еще и с сокращением продолжительности ПД, и в соответствии с этим повышенные уровни IL-2 обеспечивают более высокий риск развития ФП. Данный факт был, к примеру, доказан в раннем периоде после операции коронарного шунтирования.

IL-6 действует как провоспалительный цитокин и инициирует активацию сигнальной янус-киназы (JAK) и Ras-опосредованную передачу сигналов, приводя к различным последствиям, в том числе к пролиферации, дифференцировке или апоптозу клеток, нарушениям цитоскелета, изменениям секреции и транспорта белковых субстратов. Что касается ФП, то замечено, что резкий подъем IL-6 в сыворотке крови связан с рецидивом данной аритмии после электрической кардиоверсии и катетерной абляции. Повышенные уровни циркулирующего IL-6 также коррелировали с увеличением частоты ФП и развитием ФП у пациентов после операции коронарного шунтирования, однако, несмотря на указанные корреляции, при впервые возникшей и хронической ФП уровень IL-6 значимо не изменялся, что позволило предположить, что этот цитокин в большей степени связан с инициацией ФП, чем с ее сохранением.

Особая роль в оценке активности воспалительных процессов отводится СРБ, который относится к семейству

протеинов острой фазы воспаления. Синтез СРБ осуществляется в печени и регулируется провоспалительными цитокинами, в первую очередь IL-6, а также IL-1 и TNF- α . Точный механизм повышения концентрации циркулирующего СРБ при ФП остается не совсем определенным, тем не менее предполагается, что он отражает не только системную воспалительную реакцию, но и локальное воспаление, происходящее в пределах миокарда предсердий. По мнению ряда авторов, не являясь специфическим маркером ФП, СРБ скорее отражает активность синтеза IL-6, который может рассматриваться как более специфичный маркер для оценки участия воспаления в развитии ФП. В подтверждение этого в исследовании HEART SOUL STUDY IL-6 оказался единственным биомаркером, связанным с развитием ФП [21]. F. Liang и Y. Wang высказали предположение, что IL-6 оказывает свое проаритмогенное действие за счет ремоделирования предсердий, поскольку повышенные уровни цитокина в сыворотке были напрямую связаны с большим размером левого предсердия. Авторы предположили, что данный эффект реализуется в результате стимулирующего действия IL-6 на матриксную металлопротеиназу-2 (MMP2), которая и участвует в ремоделировании предсердий [22].

Установлено, что IL-8 индуцирует миграцию лейкоцитов и приводит к активному фагоцитозу. Касаемо изучаемой аритмии было показано, что у пациентов с постоянной формой ФП уровни IL-8, определяемые в правом предсердии и коронарном синусе, были повышены более значимо по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП. Более того, у пациентов с рецидивом ФП уровень IL-18 закономерно рос после проведения кардиоверсии.

Немаловажное значение в развитии системного воспаления играет многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезирующийся в основном моноцитами и макрофагами TNF- α . Так, в исследовании R. Liew et al. было показано, что TNF- α активирует миофибробласты и инициирует секрецию MMP 2-го и 9-го типов, активируя тем самым продукцию коллагена в предсердиях. Установлено, что высокие уровни TNF- α обеспечивают больший риск развития ФП и сочетаются с наличием ФП на фоне клапанных пороков сердца [23]. Особенностью данной зависимости был факт выявления более частой встречаемости повышенных уровней TNF- α у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с ее пароксизмальной формой. Кроме того, оказалось, что TNF- α предсказывает уязвимость к ФП, вызванную физической нагрузкой [24]. Таким образом, определенные в процессе диагностики профили биомаркеров в ряде случаев способны предсказать риск развития ФП и прогноз развития рецидивов после выполнения катетерной абляции.

Список возможных воспалительных факторов [25], коррелирующих с ФП, представлен в *таблице*.

Сегодня совершенно очевидно, что воспаление усугубляет происходящие интерстициальные изменения: пролиферацию ВКМ и экспрессию коллагеновых волокон, частично опосредованные синтезом профибротического цитокина TGF- β .

- **Таблица.** Маркеры воспаления, связанные с фибрилляцией предсердий
 ● **Table.** Inflammatory markers associated with atrial fibrillation

Воспалительный фактор	Функция при воспалении	Роль в развитии ФП
СРБ	Неспецифический биомаркер воспаления	Повышенный уровень СРБ предсказывает частоту развития ФП, и существует дозозависимость СРБ и риска развития ФП
МСР-1	Хемокин для моноцитов и макрофагов	Повышенный уровень МСР-1 связан с ФП и циркулирующими биомаркерами фиброза у пациентов
Инфламасома NLRP3	Продуцирует активные формы IL-1 β и IL-18	Активация инфламасомы NLRP3 способствует электрическому и структурному ремоделированию предсердий, что приводит к частой эктопии предсердий и воспроизводимой ФП, вызванной электрокардиостимуляцией
TNF- α	Индукция воспаления	Более высокий уровень TNF- α связан с большим риском развития ФП
IL-1	Регулирование воспалительных реакций	Активация IL-1 β может играть роль в устойчивой ФП, вызванной перегрузкой давлением
IL-2	Вовлечен в воспалительный процесс	IL-2 может вызывать электрическое ремоделирование предсердий и является предиктором развития ФП после кардиоверсии
IL-6	Стимулирование воспалительных реакций	Повышенные уровни IL-6 связаны с увеличением частоты возникновения ФП у пациентов
IL-8	Способствует миграции лейкоцитов	Более высокие уровни IL-8 повышены у пациентов с более длительной ФП или постоянной ФП
IL-18	Провоспалительный цитокин	Повышенный уровень IL-18 связан с рецидивом ФП

Примечание. ФП – фибрилляция предсердий; СРБ – С-реактивный белок; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа.

TGF- β состоит из трех изоформ (TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3), которые передают сигналы через одни и те же рецепторы, имеющие общие клеточные мишени, но проявляющие различные паттерны регуляции и различное сродство к своим рецепторам и корецепторам [26]. Эти три изоформы, вероятно, играют разные роли и в патофизиологии воспаления (*рис. 3*).

Хотя многие различные типы клеток (включая макрофаги, ФБ, кардиомиоциты и тромбоциты) содержат большое количество TGF- β , его секреция происходит только при их активации, опосредованной воспалением в поврежденном сердце.

Все три изоформы TGF- β имеют сходные биологические эффекты, тем не менее считается, что наиболее выраженной экспрессией и значимой ролью при воспалении, ремоделировании и фиброзировании сосудов и миокарда обладает TGF- β 1. TGF- β 1 обычно секретируется в биологически неактивной (латентной) форме, которая не способна взаимодействовать с соответствующим рецептором. Однако при развитии острого воспаления происходит активация процесса связи TGF- β 1 с рецептором с последующей экспрессией адгезионных молекул, их лигандов и ускорением процессов репарации [27]. Перикарикулярная активация TGF- β в местах повреждения включает несколько различных молекулярных сигналов, включая протеазы, матрикс-клеточные белки, интегрины (*рис. 3*).

Активация и синтез TCF- β приводит к выработке фактора роста соединительной ткани (CTGF). Многочисленные исследования предполагают, что CTGF действует не столько как фактор роста, сколько как важный кофактор активности цитокина TCF- β , обеспечивающий связь между клеточными интегринными и матриксными протеогликанми, косвенно стимулируя дифференцировку и пролиферацию

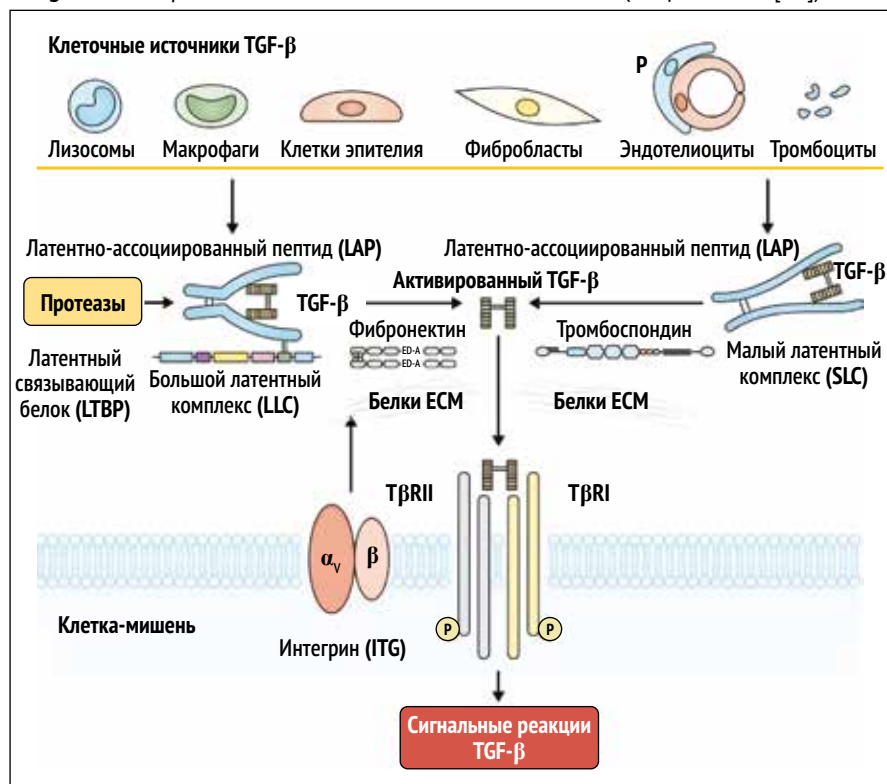
ФБ, а также миграцию воспалительных клеток. Независимая стимуляция только TGF- β или только CTGF индуцирует лишь транзиторную фиброзную регуляцию в ФБ, тогда как совместная стимуляция обоими цитокинами приводит к необратимым изменениям соединительной ткани.

Таким образом, предполагается, что TGF- β инициирует развитие фиброза, а CTGF обеспечивает пролонгирование данного процесса.

Для выяснения роли маркеров фиброза, таких как N-терминальный пропептид проколлагена III типа (PIIINP) и TCF- β 1 как предикторов ФП, было выполнено проспективное когортное исследование CHS (Cardiovascular Health Study), включившее 2 935 возрастных пациентов, у которых определяли плазменную концентрацию указанных маркеров на протяжении 9 лет. В результате оказалось, что, несмотря на то, что TCF- β 1 был выявлен у 1 538 пациентов, среди которых у 408 имела место ФП, подтвердить значимую зависимость между уровнем TCF- β 1 и риском развития данной аритмии не удалось. Что касается PIIINP, то данный маркер отчетливо нелинейно коррелировал с риском развития данной аритмии [28].

Установлено, что на фоне воспаления и прогрессирующего фиброза сердца возникает сверхэкспрессия нескольких нефибриллярных коллагенов, к которым относят коллагеновые белки IV, VI и VIII типов. Считается, что за индукцию этих типов коллагенов в сердечных ФБ также ответственен TGF- β . В экспериментальных моделях, изучающих процессы ремоделирования сердца, было показано, что коллаген VI и VIII типов способствует повышенной активации ФБ и, как следствие, конверсии миофибробластов и усилению фиброза. Что касается доказательств, то высокие уровни коллагена VI типа были обнаружены как при экспериментальном инфаркте миокарда, так и при

- **Рисунок 3.** Секретия и активация TGF- β в фиброзных тканях (адаптировано из [26])
 ● **Figure 3.** TGF- β secretion and activation in fibrotic tissues (adapted from [26])



Многие различные типы клеток, включая макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, ФБ, перитциты, эндотелиальные клетки и тромбоциты, могут продуцировать и секретировать изоформы TGF- β в местах повреждения. TGF- β секретируется в латентной форме, обычно в виде трехчастной LLC, состоящей из зрелого TGF- β , его пропептида (LAP) и латентно-связывающего белка (LTBP). Высвобождение зрелого TGF- β из латентной формы включает эффекты протеаз, опосредованные интегрином (ITG) и вкладом воздействия специализированных белков (ECM), которые определяют локализацию процесса активации или взаимодействия с LAP для высвобождения активной молекулы. Активный TGF- β связывается со своими рецепторами на поверхности клетки-мишени, инициируя сигнальные реакции, которые способствуют фиброзу.

наличии ФП. Коллаген VIII типа, стимулируя миграцию ФБ и усиливая синтез TGF- β , обеспечивает усиление процессов фиброобразования в сердечной мышце, что было отмечено у больных с наличием перегрузки давлением [29].

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли ЭЖТ, поскольку установлено, что гетерогенная жировая инфильтрация предсердий подчас является одной из причин ряда электрофизиологических изменений в миокарде предсердий, в частности гетерогенного замедления проводимости [30]. Немаловажную роль в этом играют провоспалительные эффекты ЭЖТ. Так, в большом когортном исследовании с участием около 3 000 пожилых пациентов было показано, что увеличение концентрации адипонектина значительно повышает риск развития ФП [31]. В другом, недавно выполненном исследовании был продемонстрирован факт провоспалительного воздействия на рядом расположенную ткань предсердий со стороны содержимого внеклеточных везикул, полученных из ЭЖТ, при этом установлено, что инициированное воспаление у пациентов с ФП способствовало более высокому уровню аритмогенеза [32].

В рамках изучения эффектов адипоцитокинов установлено, что вырабатываемый жировыми клетками пептидный гормон лептин обладает очевидной профибротической активностью и способностью увеличивать выработку лейкотриенов, оксида азота и разнообразных провоспалительных цитокинов. Так, работа N. Girerd et al.

показала, что толщина и объем ЭЖТ коррелируют с повышенным уровнем маркеров эндотелиального повреждения – фактором фон Виллебранда (ФВ) и ICAM-1. Хаотическое сокращение предсердий, замедление кровотока с последующим возрастанием турбулентности потока крови в сочетании с дилатацией левого предсердия способствуют дезорганизации структурно-функционального состояния эндотелия с потерей клетками эндотелия антитромбогенных свойств, а значит, инициируют процессы тромбообразования [33].

Что касается ФВ, то замечено, что у пациентов с ФП предсердная лимфомоноцитарная инфильтрация ассоциируется с повышенной экспрессией как данного фактора, так и тканевого фактора свертывания крови, при этом повышение ФВ и маркеров эндотелиальной дисфункции в крови определены как независимые предикторы развития инсульта у пациентов с ФП, а опосредуемый эндотелием уровень экспрессии ФВ напрямую связан с повышенной адгезией тромбоцитов и высоким риском образования тромба на предсердном эндокарде [34].

ЗНАЧЕНИЕ ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Фиброз играет значительную роль в развитии ФП, способствуя электрическому и структурному ремоделированию ткани предсердий. В рамках процесса фиброобразования из-за чрезмерной пролиферации ФБ в ответ на патологическое воздействие происходит повышенное отложение белковых компонентов ВКМ в интерстициальной ткани миокарда.

Принято разделять варианты фиброза на два различных типа: репаративный и интерстициальный. Репаративный фиброз формируется вследствие замещения некротизированных клеток миокарда фиброзной тканью, в то время как интерстициальный фиброз может быть реактивным, формируя ВКМ в интерстициальном и периваскулярном пространстве без замены поврежденных клеток, или инфильтративным, способствующим отложению гликофинголипидов или нерастворимых белков в интерстициальном пространстве. Безусловно, эти два типа фиброза могут сосуществовать [35].

Считается, что репаративный фиброз отражает отсутствие регенеративной способности миокарда в ответ на первичное некротическое повреждение, в то время как интерстициальный может быть результатом длительной активации фиброгенных стимулов и представлять из себя

первичный повреждающий процесс. Результатом развития репаративного фиброза, как правило, будет формирование систолической дисфункции, в то время как интерстициальный фиброз обычно приводит лишь к снижению податливости левого желудочка, нарушая преимущественно диастолическую функцию [36].

Для понимания патогенетических процессов, ассоциированных с фиброзом, необходимо вспомнить, что же из себя представляют ФБ. Это маленькие веретенообразные клетки мезенхимального происхождения, составляющие примерно 10–15% всех клеток сердечной ткани и являющиеся уникальными среди других типов клеток, поскольку в них отсутствует базальная мембрана. ФБ выполняют различные функции в сердце: гомеостаз и ремоделирование сердечного ВКМ, обеспечение межклеточных взаимосвязей между кардиомиоцитами и другими ФБ, обеспечение определенной электрической активности. Эти клетки способны продуцировать факторы роста и цитокины, а также обеспечивать связь с эндотелиальными или гладкомышечными клетками, которые, со своей стороны, способны влиять на ангиогенез, пролиферацию, гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов. Спектр синтезируемых ФБ цитокинов многообразен – это TNF- α , интерлейкины, активные пептиды – ангиотензин II (AngII), эндотелин-1 (ET-1) и трансформирующий ростовой фактор $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) [37].

Будучи метаболически активными, ФБ регулируют синтез и функционирование белковых компонентов ВКМ и коллагена, тем самым сохраняя целостность сердечной ткани, обеспечивая механические соединения между кардиомиоцитами, ФБ и кровеносными сосудами в миокарде. Экстрацеллюлярный матрикс в основном состоит из фибрилл коллагена типа I и III, в меньшей степени – из коллагена IV, V и VI типа. Совершенно очевидно, что разрушение сети матрикса нарушает связи между клетками миокарда и кровеносными сосудами, приводя к повышению жесткости миокарда, препятствуя эффективному сокращению и расслаблению желудочков, искажая архитектуру и изменяя функции сердца в целом [38, 39].

К настоящему моменту выявлено достаточно много вариантов взаимосвязи между ФБ и кардиомиоцитами. Так, при различных патологических состояниях и стрессовых воздействиях происходит фенотипическая трансформация ФБ в миофибробласты, которые перестают делиться и начинают синтезировать большое количество белков ВКМ, в том числе альфа-гладкомышечного актина (α SMA), играющего важную роль в фиброгенезе. Активация и дифференцировка локальных сердечных ФБ зависит от множества нейрогуморальных и механических стимулов профибротического стресса. Основными индукторами этого процесса являются TGF- β , AngII и ET-1 [40].

Образованию миофибробластов способствуют как митохондриальные, так и клеточные метаболические компоненты. Митохондрии, являющиеся одним из ключевых регуляторов процесса активации ФБ, реализуют это влияние за счет уменьшения захвата ионов Ca^{2+} в ответ на профибротические стимулы. Кроме того, профибротические сигналы индуцируют выработку митохондриальных активных форм кислорода (ROS), которые активируют

такие факторы, как стресс-активируемая протеинкиназа p38 и регулируемые киназы ERK1 и ERK2, известные своим влиянием на транскрипцию фиброзных генов. На ФБ также воздействует и изменение самой механики сокращения миокарда. Так, стимуляция каналов транзитного рецепторного потенциала (TRP), чувствительных к растяжению миокарда, дополнительно активирует такие факторы, как TGF- β [41].

Известно, что ФБ связаны с кардиомиоцитами посредством мембранных белков – коннексинов, обеспечивающих оптимальную электрическую проводимость. Группа из 6 белковых коннексиновых субъединиц, сгруппированных вокруг гидрофильной поры, пронизывающей мембрану, формирует каналы, называемые коннексаонами, при этом два канала соседних клеток, расположенных друг против друга, соединяются и образуют непрерывный межклеточный канал между двумя волокнами. По этим каналам происходит межклеточный перенос деполяризирующего потенциала действия и молекулярных сигналов от клетки к клетке. Во внутрипредсердном проведении ключевую роль играют белки щелевого соединения коннексина C40 и C43, которые, располагаясь преимущественно в эндокарде, обеспечивают быстрое распространение электрического импульса по внутренней поверхности предсердий вдоль их полостей по направлению изнутри стенки предсердия наружу. Было показано, что при ФП отмечается как снижение экспрессии вышеуказанных коннексинов, так и нарушение их распределения в миокарде, что приводит к дополнительному замедлению проводимости электрического импульса с формированием механизма повторного входа, а значит, к повышению индуцируемости и устойчивости ФП. В подтверждение этого O. Adam et al. обнаружили у пациентов с ФП ультраструктурные изменения, соответствующие нарушениям регуляции коннексина C43 [42]. Таким образом, повышенная популяция ФБ и миофибробластов, формирующихся в фиброзной ткани, а также ремоделирование ВКМ нарушают морфологическую непрерывность проводящих пучков в миокарде предсердий, препятствуя формированию эффективных щелевых соединений между кардиомиоцитами. Это, со своей стороны, приводит к замедлению скорости передачи электрического потенциала и формированию однонаправленных блокад в проводимости импульса. Более того, ФБ, образуя дополнительные каналы связи с кардиомиоцитами, изменяют их электрофизиологические свойства, способствующие инициации локального возбуждения и созданию условий для повторного его входа.

Для подтверждения рассмотренных выше механизмов проводился ряд клинических исследований. Специалисты Института сердечно-сосудистых исследований в Маастрихте с целью выявления пространственно-временных электрических характеристик в предсердиях у пациентов с длительно персистирующей ФП, перенесших кардиохирургическую операцию, выполнили процедуру эпикардимального картирования этих камер сердца, что позволило выявить нарушения внутрипредсердной проводимости с наличием линий формирования блокад,

идущих параллельно мышечным пучкам [43]. Для дальнейшей оценки ведущих механизмов ФП B.J. Hansen et al. осуществили одновременное субэндокардиальное и субэпикардиальное картирование, а затем интегрировали полученные данные в анатомическую модель предсердий, полученную с помощью МРТ. В результате исследователи подтвердили наличие блокад продольной проводимости в соответствии с исследованием эпикардиального картирования и доказали, что именно фиброз является причиной нарушения архитектуры миокарда, формируя субстрат для рецидивирующих форм ФП [44].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС И СТАРЕНИЕ

Нельзя обойти вниманием и роль метаболического стресса в патофизиологии развития и поддержания ФП в результате активации процессов воспаления. Определено, что протеостаз – это совокупность механизмов, обеспечивающих контроль качества клеточных белков, при этом данный процесс определяется как баланс между синтезом белка с формированием его пространственной структуры и его деградацией. По сути, нарушения протеостаза можно считать биомаркером старения [45].

Установлено, что результатом нарушения нормального протеостаза при ФП являются истощение кардиопротекторных белков теплового шока (HSP), чрезмерный стресс эндоплазматического ретикулаума с последующей деградацией аутофагических белков, разрушение микротрубочек, вызванное гистондеацетилазой 6 (HDAC6), активация повреждений за счет ДНК-активации PARP1 и оси NAD⁺, дисфункция митохондриальной активности [46].

Белки представляют собой сложные макромолекулы, которые участвуют в процессе функционирования клеток, в том числе кардиомиоцитов предсердий. Известно, что на рибосомах кардиомиоцита человека экспрессируются почти 14 000 различных белков, что составляет 73% от общего количества всех белков. Системы контроля за качеством белков (QCC) отслеживают синтез, созревание, функциональный транспорт и распад белка, что поддерживает целостность протеома. Стрессовые белки HSP играют решающую роль в работе QCC. Поврежденные, необратимо неправильно свернутые и просроченные белки удаляются путями деградации белка с конечной целью предотвращения агрегации токсичных компонентов, которые могут привести к дисфункции кардиомиоцитов. Во время эпизода фибрилляции в предсердиях инициируется повреждение белка цитоскелета и, следовательно, сбой и истощение системы QCC, что приводит к появлению избыточной реакции на стресс, увеличению количества ROS и окислительных белков, а также повреждению ДНК [47].

В нормальных физиологических условиях специфические малые HSP, включая высокоэкспрессированный HSPB1, способный защитить клетки при неблагоприятных условиях, локализуются в сети микротрубочек и сократительных белках кардиомиоцитов, обеспечивая сохранение как структуры кардиомиоцитов, так и их электрофизиологических и сократительных функций. У пациентов с короткой продолжительностью ФП уровни экспрессии человеческого

HSPB1 достигают максимума в образцах ткани предсердий, но это краткосрочный ответ, который при постоянной форме ФП иссякает. При оценке уровня HSPB1 в сыворотке крови после катетерной абляции оказалось, что его повышение было предиктором рецидива ФП, в то время как исходные уровни других типов белков теплового шока не имели в этом плане клинического значения [48].

Чрезмерная активация пути деградации аутофагических белков, наблюдаемая при ФП, может вызвать истощение белковых сетей цитоскелета и ухудшить усвоение Ca²⁺ в дополнение к нарушению электрической и сократительной способности. Реакция эндоплазматического и саркоплазматического ретикулаума (ER/SR) на стресс воздействует как начальный триггер для деградации аутофагических белков посредством так называемого развернутого белкового ответа (UPR), в результате чего запускается дополнительное фосфорилирование ER/SR-датчика стресса – субъединицы α -фактора инициации трансляции 2 (eIF2a) в позиции S31, что приводит к ингибированию общей трансляции белка и одновременно иницированию избирательной экспрессии реагирующих на стресс транскриптов, включая факторы транскрипции 4 и 6 (ATF4 и ATF6). Передача сигналов от ATF4 и ATF6 увеличивает экспрессию и активацию гомологичного энхансер-связывающего белка C/EBP (CHOP) и белка аутофагии. Аутофагические белки, включая белок аутофагии 12 (ATG12), белок легкой цепи 1A/B 3B, ассоциированный с микротрубочками, и белок теплового шока 70 кДа 5 (HSPA5) вместе способствуют удлинению аутофагосом и активации лизосомальной активности [49].

Стресс ER/SR приводит к увеличению внутриклеточного Ca²⁺, что может способствовать перегрузке Ca²⁺, и, следовательно, к активации Ca²⁺/кальмодулин-зависимой киназы и увеличению активности протеазы кальпаина.

Неповрежденная и функциональная сеть саркомерного цитоскелета (ССЦ) имеет решающее значение для поддержания сбалансированной связи между различными компонентами сети протеостаза и надлежащей функции кардиомиоцитов. Ее задача – эффективно обеспечивать связь между различными органеллами и сократительными белками. ССЦ состоит из актиновых филаментов, промежуточных филаментных белков и микротрубочек и взаимодействует с мембраносвязанными белками, такими как десмосомы и коннексины, саркомерные белки, ядерной оболочкой и другими органеллами. ССЦ способствует эффективным механическим сокращениям и передаче сигналов между органеллами, такими как митохондрии, ядро, ER и SR. Кроме того, ССЦ способствует транспорту убиквитинированных белков внутри сети протеостаза и обеспечивает архитектуру и форму кардиомиоцита, определяя адекватную структуру и функцию кардиомиоцитов.

Доказано, что частичная потеря функций этой цитоскелетной сети во время ФП ускоряется активацией гистондеацетилазы 6 (HDAC6) за счет деацетилирования и деполимерии α -тубулина, в результате чего сеть микротрубочек становится восприимчивой к деградации, вызываемой кальпаиновой протеазой, приводя к расщеплению как саркомерных и ионных каналов, так и цитоскелетных белков,

и, следовательно, способствует поддержанию ФП [50]. Полученные в совокупности результаты подчеркивают ключевую роль активации HDAC6 в структурных повреждениях, связанных с ФП, предлагая новую терапевтическую мишень для вмешательства при наличии этой аритмии.

Таким образом, ускорение протеостаза в кардиомиоцитах при наличии ФП дополнительно снижает способность митохондрий адекватно вырабатывать энергию, что приводит к увеличению продукции ROS, окислительному повреждению белков и ДНК и, как следствие, к снижению возбудимости на уровне кардиомиоцитов и увеличению дисперсии ПД. Следует иметь в виду, что в митохондриальную биоэнергетику могут быть также вовлечены длинные некодирующие РНК, регулирующие АТФ-синтазу и гем-содержащие монооксигеназы, а именно цитохромы CYP450 [51].

Установлено, что финальными последствиями митохондриальной дисфункции является электрическое ремоделирование, обусловленное спровоцированной окислительным стрессом дисфункцией гена, кодирующего белок рианодинового рецептора 2-го типа (RyR2), который отвечает за внутриклеточный транспорт ионов Ca^{2+} . В ответ на вызванный ФП метаболический стресс, вероятно, как защитная реакция, происходит компенсаторное повышение активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK), что способствует восстановлению гомеостаза Ca^{2+} . Данный факт предполагает возможность использования путей влияния на AMPK как метод терапевтического воздействия на ФП.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Противовоспалительное лечение ФП основывается на концепциях воспалительного и постфибротического ремоделирования. Исследуются противовоспалительные препараты, такие как стероиды и колхицин, для снижения риска и частоты ФП. Метилпреднизолон доказал свою эффективность при ФП у пациентов с сепсисом и после катетерной абляции [52, 53]. У пациентов с персистирующей ФП прием глюкокортикоидов значительно уменьшал уровень СРБ в плазме крови и снижал частоту рецидива в течение 2 лет наблюдения. Стероидной терапией подавлялась и послеоперационная ФП у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [54].

Имеющиеся данные выявили, что колхицин может играть профилактическую роль при ФП и/или постабляционной ФП. Так, оценка результатов лечения пациентов с пароксизмальной ФП после изоляции устьев легочных вен, получавших со дня абляции 0,5 мг колхицина 2 раза в день в течение 3 мес., показала, что частота рецидивов была значительно ниже в группе пациентов, принимавших колхицин по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [55, 56].

Препараты, направленные на молекулы воспаления, такие как тоцилизумаб и канакинумаб, еще продемонстрируют свой терапевтический потенциал в сердечно-сосудистых заболеваниях, но их эффективность в отношении ФП требует дальнейших исследований [57, 58].

Вполне возможно, что для борьбы с ФП и связанным с ней тромбогенезом у пациентов с ФП наиболее целесообразным и эффективным окажется комбинированный терапевтический подход с использованием как противовоспалительных, так и антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФП и воспаление глубоко взаимосвязаны, образуя негативный порочный круг, в котором воспаление инициирует развитие этой аритмии, а ее сохранение приводит к прогрессированию воспалительных реакций. Уже совершенно очевидно, что воспаление вызывает и ускоряет развитие электрического и структурного ремоделирования предсердий, формируя субстрат, обеспечивающий длительное сохранение ФП.

По сути, воспаление является центральным звеном в концепции «ФП порождает ФП», при этом ожидаемо, что разрыв этого порочного круга станет ключевым терапевтическим вмешательством при ФП. В настоящее время противовоспалительные подходы в лечении ФП оценены в ограниченной когорте пациентов, тем не менее дальнейшее уточнение механизмов развития воспалительных изменений при ФП неминуемо приведет к разработке новых противовоспалительных стратегий и обеспечит прорывы в лечении данной аритмии.



Поступила / Received 20.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.02.2025

Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

1. 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>.
2. 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>.
3. Di Carlo A, Zaninelli A, Mori F, Consoli D, Bellino L, Baldereschi M et al. Prevalence of Atrial Fibrillation Subtypes in Italy and Projections to 2060 for Italy and Europe. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(11):2534–2541. <https://doi.org/10.1111/jgs.16748>.
4. Мареев ЮВ, Поляков ДС, Виноградова НГ, Фомин ИВ, Мареев ВЮ, Беленков ЮН и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. *Кардиология*. 2022;62(4):12–19. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997>.
Mareev YuV, Polyakov DS, Vinogradova NG, Fomin IV, Mareev VYu, Belenkov YuN et al. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2022;62(4):12–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.4.n1997>.
5. Степаненко ИА, Мирзоян НА, Рубан АВ, Сопова ДИ, Салуков ВВ, Тарасов ВА. Биомаркеры риска и прогноза при фибрилляции предсердий. *Медицинский совет*. 2024;18(16):70–81. <https://doi.org/10.21518/ms2024-379>.
Stepanenko IA, Mirzoyan NA, Ruban AV, 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>.

6. Mont L, Guasch E. Atrial fibrillation progression: How sick is the atrium? *Heart Rhythm*. 2017;14(6):808–809. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.02.027>.
7. Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA, Reiffel JA, Mahaffey KW, Gersh BJ et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart*. 2015;101(11):894–899. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307043>.
8. Буненкова ГФ, Саликова СП, Гриневич ВБ, Иванюк ЕС. Роль миелопероксидазы в развитии фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца. *Клиницист*. 2022;16(3):18–24. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664>.
Bunenikova GF, Salikova SP, Grinevich VB, Ivanyuk ES. Role of myeloperoxidase in atrial fibrillation and ischemic heart disease. *The Clinician*. 2022;16(3):18–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-K664>.
9. Батненко СФ, Крюкова ЕВ (ред.). *Ожирение и ассоциированные заболевания. Консервативное и хирургическое лечение: руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит; 2022. 478 с.
10. Обрезан АГ, Филиппов АЕ, Обрезан АА. Коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: выбор оптимального режима антикоагулянтной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4508. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4508>.
Obrezan AG, Filippov AE, Obrezan AA. A patient with atrial fibrillation and diabetes: selecting the optimal anticoagulant therapy regimen. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4508. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4508>.
11. Павлов АВ, Гизатулина ТП, Кузнецов ВА. Электроанатомическое биполярное картирование для выявления аритмогенного субстрата при катетерной абляции фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2019;26(4):32–38. <https://doi.org/10.155336/VA-2019-4-32-38>.
Pavlov AV, Gizatulina TP, Kuznetsov VA. Electroanatomic bipolar mapping for detection of arrhythmogenic substrate in catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2019;26(4):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.155336/VA-2019-4-32-38>.
12. Hohmann C, Pfister R, Mollenhauer M, Adler C, Kozlowski J, Wodarz A et al. Inflammatory cell infiltration in left atrial appendageal tissues of patients with atrial fibrillation and sinus rhythm. *Sci Rep*. 2020;10(1):1685. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58797-8>.
13. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542–3548. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3542>.
14. 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>.
15. Saito T, Tamura K, Uchida D, Saito T, Togashi M, Nitta T, Sugisaki Y. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease. *Circ J*. 2007;71(1):70–78. <https://doi.org/10.1253/circj.71.70>.
16. Scott L Jr, Li N, Dobrev D. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:195–200. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.020>.
17. Zhang G, Abuduoufu A, Zhou X, Li Y, Zhang L, Lu Y et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1-Induced Protein in Age-Related Atrial Fibrillation and Its Association with Circulating Fibrosis Biomarkers. *Cardiology*. 2019;142(4):244–249. <https://doi.org/10.1159/000499932>.
18. Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: Effectors of Pyroptosis. *Trends Cell Biol*. 2017;27(9):673–684. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.05.005>.
19. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(8):477–489. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.
20. Matsushita N, Ishida N, Ibi M, Saito M, Takahashi M, Taniguchi S et al. IL-1 β Plays an Important Role in Pressure Overload-Induced Atrial Fibrillation in Mice. *Biol Pharm Bull*. 2019;42(4):543–546. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00363>.
21. Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, Pawlikowska L, Zaroff JG, Olgin JE. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2008;155(2):303–309. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.09.006>.
22. Liang F, Wang Y. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H1–H12. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00702.2020>.
23. Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, Tee N, Yin NO, Naylynn TM, Moe KT. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J*. 2013;77(5):1171–1179. <https://doi.org/10.1253/circj.12-1155>.
24. Zacharia E, Papageorgiou N, Ioannou A, Siasos G, Papaioannou S, Vavuranakis M et al. Inflammatory Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Curr Med Chem*. 2019;26(5):837–854. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170727103357>.
25. Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:62. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00062>.
26. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>.
27. Lodyga M, Hinz B. TGF- β 1 – A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;101:123–139. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.12.010>.
28. Rosenberg MA, Maziarz M, Tan AY, Glazer NL, Zieman SJ, Kizer JR et al. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*. 2014;167(5):723–728.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.01.010>.
29. Chute M, Aujla P, Jana S, Kassiri Z. The Non-Fibrillar Side of Fibrosis: Contribution of the Basement Membrane, Proteoglycans, and Glycoproteins to Myocardial Fibrosis. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(4):35. <https://doi.org/10.3390/jcdd6040035>.
30. Nalliah CJ, Bell JR, Raaijmakers AJA, Waddell HM, Wells SP, Bernasocchi GB et al. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Confers Atrial Conduction Abnormality. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1197–1211. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.017>.
31. Macheret F, Bartz TM, Djousse L, Ix JH, Mukamal KJ, Zieman SJ et al. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. *Heart*. 2015;101(17):1368–1374. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-307015>.
32. Shaihov-Teper O, Ram E, Ballan N, Brzezinski RY, Naftali-Shani N, Masoud R et al. Extracellular Vesicles From Epicardial Fat Facilitate Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2021;143(25):2475–2493. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052009>.
33. Gierd N, Scridon A, Bessière F, Chauveau S, Geloën A, Bousset L et al. Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e77167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077167>.
34. Nakamura Y, Nakamura K, Fukushima-Kusano K, Ohta K, Matsubara H, Hamuro T et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb Res*. 2003;111(3):137–142. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00405-5](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00405-5).
35. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis – A short review of causes and therapeutic strategies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;146:77–82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.05.011>.
36. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(6):1450–1488. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa324>.
37. Nattel S. Electrical coupling between cardiomyocytes and fibroblasts: experimental testing of a challenging and important concept. *Cardiovasc Res*. 2018;114(3):349–352. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy003>.
38. Hill MA, Jaisser F, Sowers JR. Role of the vascular endothelial sodium channel activation in the genesis of pathologically increased cardiovascular stiffness. *Cardiovasc Res*. 2022;118(1):130–140. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa326>.
39. Halade GV, Lee DH. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. *EBioMedicine*. 2022;79:103992. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103992>.
40. Davis J, Burr AR, Davis GF, Birnbaumer L, Molkentin JD. A TRPC6-dependent pathway for myofibroblast transdifferentiation and wound healing in vivo. *Dev Cell*. 2012;23(4):705–715. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.08.017>.
41. Gibb AA, Lazaropoulos MP, Elrod JW. Myofibroblasts and Fibrosis: Mitochondrial and Metabolic Control of Cellular Differentiation. *Circ Res*. 2020;127(3):427–447. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316958>.
42. Adam O, Lavall D, Theobald K, Hohl M, Grube M, Ameling S et al. Rac1-induced connective tissue growth factor regulates connexin 43 and N-cadherin expression in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(5):469–480. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.064>.
43. Allesie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, Crijns HJ. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(6):606–615. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.910125>.
44. Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *Eur Heart J*. 2015;36(35):2390–2401. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv235>.
45. Arrieta A, Blackwood EA, Stauffer WT, Glembotski CC. Integrating ER and Mitochondrial Proteostasis in the Healthy and Diseased Heart. *Front Cardiovasc Med*. 2020;6:193. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00193>.
46. van Wijk SW, Ramos KS, Brundel BJM. Cardioprotective Role of Heat Shock Proteins in Atrial Fibrillation: From Mechanism of Action to Therapeutic and Diagnostic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(1):442. <https://doi.org/10.3390/ijms22010442>.
47. Zhang D, Hu X, Li J, Liu J, Baks-Te Bulte L, Wiersma M et al. DNA damage-induced PARP1 activation confers cardiomyocyte dysfunction through NAD⁺ depletion in experimental atrial fibrillation. *Nat Commun*. 2019;10(1):1307. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09014-2>.
48. Marion DMSV, Lanter EAH, Ramos KS, Li J, Wiersma M, Baks-Te Bulte L et al. Evaluating Serum Heat Shock Protein Levels as Novel Biomarkers for

- Atrial Fibrillation. *Cells*. 2020;9(9):2105. <https://doi.org/10.3390/cells9092105>.
49. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*. 2010;40(2):280–293. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.023>.
 50. Yu X, Chen X, Amrute-Nayak M, Allgeyer E, Zhao A, Chenoweth H et al. MARK4 controls ischaemic heart failure through microtubule deetyrosination. *Nature*. 2021;594(7864):560–565. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03573-5>.
 51. Chen G, Guo H, Song Y, Chang H, Wang S, Zhang M, Liu C. Long non-coding RNA AK055347 is upregulated in patients with atrial fibrillation and regulates mitochondrial energy production in myocardiocytes. *Mol Med Rep*. 2016;14(6):5311–5317. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5893>.
 52. Launey Y, Lasocki S, Asehnoun K, Gaudriot B, Chassier C, Cinotti R et al. Impact of Low-Dose Hydrocortisone on the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients With Septic Shock: A Propensity Score-Inverse Probability of Treatment Weighting Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 2019;34(3):238–244. <https://doi.org/10.1177/0885066617696847>.
 53. Kim YR, Nam GB, Han S, Kim SH, Kim KH, Lee S et al. Effect of Short-Term Steroid Therapy on Early Recurrence During the Blanking Period After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(6):1366–1372. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.002957>.
 54. Prasongsukarn K, Abel JG, Jamieson WR, Cheung A, Russell JA, Walley KR, Lichtenstein SV. The effects of steroids on the occurrence of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(1):93–98. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.09.014>.
 55. Deftereos S, Giannopoulos G, Efremidis M, Kossyvakis C, Katsivas A, Panagopoulou V et al. Colchicine for prevention of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation: mid-term efficacy and effect on quality of life. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):620–628. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.02.002>.
 56. Deftereos SG, Vrachatis DA, Angelidis C, Vrettou AR, Sarri EK, Giotaki SG et al. The Role of Colchicine in Treating Postoperative and Post-catheter Ablation Atrial Fibrillation. *Clin Ther*. 2019;41(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.008>.
 57. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.745061>.
 58. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(10):1289–1299. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038010>.
 59. Крюков ЕВ, Прокофьев АБ, Даныко 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов
 Концепция и дизайн исследования – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов, В.А. Тарасов
 Написание текста – Т.В. Елисеева, В.А. Тарасов
 Сбор и обработка материала – Т.В. Елисеева, В.А. Тарасов
 Обзор литературы – Т.В. Елисеева, В.А. Тарасов
 Анализ материала – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов
 Статистическая обработка – Т.В. Елисеева, В.А. Тарасов
 Редактирование – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов, В.А. Тарасов
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.В. Елисеева, В.В. Салухов, В.А. Тарасов

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov
 Study concept and design – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov, Viktor A. Tarasov
 Text development – Tatyana V. Eliseeva, Viktor A. Tarasov
 Collection and processing of material – Tatyana V. Eliseeva, Viktor A. Tarasov
 Literature review – Tatyana V. Eliseeva, Viktor A. Tarasov
 Material analysis – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov
 Statistical processing – Tatyana V. Eliseeva, Viktor A. Tarasov
 Editing – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov, Viktor A. Tarasov
 Approval of the final version of the article – Tatyana V. Eliseeva, Vladimir V. Salukhov, Viktor A. Tarasov

Информация об авторах:

Елисеева Татьяна Владимировна, 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; baliha@mail.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; tarvictor@gmail.com
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; vlasaluk@yandex.ru

Information about the authors:

Tatyana V. Eliseeva, 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; baliha@mail.ru
Viktor A. Tarasov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor 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; tarvictor@gmail.com
Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head 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; vlasaluk@yandex.ru

Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста

В.С. Петров^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>, dr.vspetrov@gmail.com

Д.С. Грачев², <https://orcid.org/0009-0002-5972-5631>, dmitrygrachev@internet.ru

Д.О. Мельников¹, <https://orcid.org/0009-0005-3190-0954>, melnikovdenis200219@gmail.com

В.В. Петров³, <https://orcid.org/0009-0007-9407-1721>, vasvpetrov@gmail.com

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026; Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

² Областной клинический кардиологический диспансер; 390026; Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96

³ Рязанский государственный радиотехнический университет имени В.Ф. Уткина; 390005; Россия, Рязань, ул. Гагарина, д. 59/1

Резюме

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой в кардиологии, т. к. часто становится конечной стадией сердечно-сосудистых заболеваний. Лица старческого возраста составляют значительную часть пациентов с ХСН. Для оптимизации лечения важно понимать факторы, влияющие на прогноз, т. к. это поможет точнее оценивать риски и разрабатывать индивидуальные стратегии лечения.

Цель. Выявить факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов старческого возраста с ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Материалы и методы. В исследование было включено 95 пациентов старческого возраста с ХСН с сохраненной фракцией выброса. Исследование являлось регистровым проспективным наблюдательным одноцентровым. Для анализа времени выживаемости строились кривые Каплана – Мейера с оценкой логрангового теста. Для оценки влияния каждого фактора на время до наступления неблагоприятного исхода применялись модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Средний возраст пациентов составил $81,3 \pm 4,2$ года, из них 76,8% были женщины и 23,2% – мужчины. Возраст является статистически значимым ($p = 0,019$) фактором неблагоприятного исхода, с увеличением возраста на 1 год шансы летального исхода возрастают на 16,8%. Пациенты с функциональным классом (ФК) 3 и 4 имеют статистически значимо более высокий риск смерти ($p = 0,040$), в 4,5 раза превышающий риск у пациентов с ФК 1 и 2. Высокие показатели функционального статуса пациентов по индексу Бартела и шкале инструментальной деятельности в повседневной жизни не показали связи со снижением риска неблагоприятного исхода у пациентов с сохраненной фракцией выброса. Прием β -адреноблокаторов ассоциируется со значимым ($p = 0,02$) снижением риска смерти на 91,1%. Прием ингибиторов РААС связан со статистически значимым ($p = 0,049$) уменьшением риска смерти на 80,0%.

Выводы. Комплексная оценка факторов, влияющих на прогноз у лиц с ХСН в старческом возрасте, может способствовать улучшению эффективности лечения и прогноза.

Ключевые слова: выживаемость, функциональный класс, гериатрический пациент, комплексная гериатрическая оценка, приверженность к лечению

Для цитирования: Петров ВС, Грачев ДС, Мельников ДО, Петров ВВ. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с хронической сердечной недостаточностью старческого возраста. *Медицинский совет.* 2025;19(6):186–192. <https://doi.org/10.21518/ms2025-019>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Risk factors for poor prognosis in elderly patients with chronic heart failure

Vadim S. Petrov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>, dr.vspetrov@gmail.com

Dmitry S. Grachev², <https://orcid.org/0009-0002-5972-5631>, dmitrygrachev@internet.ru

Denis O. Melnikov¹, <https://orcid.org/0009-0005-3190-0954>, melnikovdenis200219@gmail.com

Vasilii V. Petrov³, <https://orcid.org/0009-0007-9407-1721>, vasvpetrov@gmail.com

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026, Russia

² Ryazan Region Clinical Cardiology Dispensary; 96, Stroykov St., Ryazan, 390026, Russia

³ Ryazan State Radio Engineering University named after V.F. Utkin; 59/1, Gagarin St., Ryazan, 390005, Russia

Abstract

Introduction. Chronic heart failure (CHF) is an important problem in cardiology, as it often becomes the final stage of cardiovascular diseases. Elderly people make up a significant proportion of patients with CHF. To optimize treatment, it is important to understand the factors affecting the prognosis, as this will help to more accurately assess the risks and develop individual treatment strategies.

Aim. To identify prognostic factors for adverse outcome in elderly patients with CHF with preserved ejection fraction.

Materials and methods. The study included 95 elderly patients with CHF with preserved ejection fraction. The study was a register, prospective, observational, single-center study. To analyze survival time, Kaplan-Meier curves were constructed, with an assessment of the long rank test. Cox proportional hazards models were used to assess the effect of each factor on the time to an unfavorable outcome.

Results. The average age of patients was 81.3 ± 4.2 years, of which 76.8% were women and 23.2% were men. Age is a statistically significant ($p = 0.019$) factor for unfavorable outcome, with an increase in age by 1 year, the chances of a fatal outcome increase by 16.8%. Patients with functional class (FC) 3 and 4 have a statistically significantly higher risk of death ($p = 0.040$), 4.5 times higher than the risk in patients with FC 1 and 2. High functional status scores of patients according to the Barthel index and Instrumental Activities of Daily Living scale did not show an association with a reduced risk of adverse outcome in patients with preserved ejection fraction. The use of beta-blockers is associated with a significant ($p = 0.02$) reduction in the risk of death by 91.1%. Taking RAAS inhibitors is associated with a statistically significant ($p = 0.049$) 80.0% reduction in the risk of death.

Conclusion. A comprehensive assessment of factors affecting the prognosis in individuals with CHF in old age can contribute to improving the effectiveness of treatment and improving the prognosis.

Keywords: survival, functional class, geriatric patient, comprehensive geriatric assessment, adherence to treatment

For citation: Petrov VS, Grachev DS, Melnikov DO, Petrov VV. Risk factors for poor prognosis in elderly patients with chronic heart failure. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(6):186–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-019>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является ключевым заболеванием в области кардиологии, поскольку является исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Это состояние представляет собой значительную медицинскую и социальную проблему, особенно в контексте старения населения. Последнее является актуальной демографической проблемой для России и всего мира.

До половины всех пациентов с диагнозом «ХСН» составляют лица старческого возраста [1]. Определение факторов, влияющих на прогноз в этой группе больных с ХСН, имеет важное значение для оптимизации подходов к ведению таких пациентов и выбору тактики лечения. К числу таких факторов относятся: возраст, пол, функциональный класс (ФК) ХСН, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), принимаемая терапия и приверженность к ней, нарушение когнитивного и функционального статуса пациентов по результатам комплексной гериатрической оценки (КГО) [2–5]. В литературе представлено достаточно исследований, посвященных особенностям ХСН в группе лиц старческого возраста [6–9], однако данные по факторам риска неблагоприятного прогноза в этой возрастной группе противоречивы [10–12]. Понимание этих факторов позволяет врачам точнее оценивать риски, разрабатывать индивидуализированные стратегии лечения и улучшать долгосрочные результаты.

Цель исследования – выявить факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов старческого возраста с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 95 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ: 73 женщины (76,8%) и 22 мужчины (23,2%). Средний возраст исследуемых составил $81,3 \pm 4,2$ года.

Исследование являлось проспективным наблюдательным одноцентровым и проводилось в формате регистрового исследования. В качестве объектов исследования выступали пациенты старческого возраста с ХСН, госпитализированные в кардиологическое отделение. Протокол данного исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России 10 октября 2021 г. (протокол №3). Период проведения исследования охватывал 2021–2024 гг. В работу включались пациенты, которые соответствовали установленным критериям для участия в исследовании и подписали информированное согласие.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 75 до 89 лет на момент включения в исследование; ХСН, которая развивалась как следствие артериальной гипертензии (АГ) или ишемической болезни сердца (ИБС). Критерии исключения были следующие: прогрессирующие заболевания, поражающие бронхолегочную, гепатолиенальную, мочеполовую, пищеварительную или нервную системы, а также от болезни соединительной ткани, существенно сокращающие ожидаемую продолжительность жизни; наличие онкологических заболеваний, требующих хирургических вмешательств, химиотерапии или лучевой терапии; активная инфекция, требующая антимикробной или противовирусной терапии на момент включения; невозможность самостоятельно заполнять опросники; острая декомпенсация ХСН; острый коронарный синдром и острый инфаркт миокарда.

В случае соответствия критериям включения/исключения пациенту предлагалось принять участие в исследовании, выдавалась для ознакомления форма информированного согласия на участие в исследовании. Пациент имел достаточно времени (от одного дня и более) для ознакомления с формой информированного согласия, с пациентом обсуждался план исследования, на все возникающие у больного вопросы были получены ответы. Подписание формы информированного согласия проводилось после

стабилизации состояния пациента по основному кардиологическому заболеванию. Исследуемым выполнялась трансторакальная эхокардиография в покое на аппарате Philips Affiniti 70 (Philips, Нидерланды) с расчетом ФВ ЛЖ по методу Симпсона.

Всем пациентам выполнялась КГО с оценкой базовой функциональной активности (индекс Бартела) и инструментальной деятельности в повседневной жизни (Instrumental Activities of Daily Living (IADL)); когнитивных функции по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и Мини-Ког. По шкале оценки клинического состояния (ШОКС) по В.Ю. Марееву оценивался ФК ХСН; приверженность к лечению – с помощью опросника количественной оценки приверженности лечению (КОП-25).

Анализ данных проводился при помощи программы StatSoft 13.0. (Dell Inc., США). Для анализа выживаемости и оценки факторов риска использовались кривые выживаемости Каплана – Мейера, логранговый тест Mantel-Cox и модели пропорциональных рисков Кокса. В рамках регрессионного анализа оценивались отношение шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ) для ОШ и коэффициент В. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинические характеристики исследуемых пациентов представлены в *таблице*.

Из 95 пациентов, включенных в исследование, через 12 мес. всем удалось установить жизненный статус. Таким образом, полнота наблюдения составила 100%. В течение 12 мес. умерло 8 пациентов, т. е. 12-месячная выживаемость составила 92% (рис. 1). Среднее время выживания для всех пациентов составило 350,6 (339,2; 362,0) дня.

В настоящей работе был проведен анализ выживаемости исследуемых в зависимости от их возраста. Результаты показали, что средняя продолжительность жизни у пациентов в возрасте 75–82 лет составила 362,8 дня, тогда как у пациентов 83–89 лет – 330,6 дня; распределение времени выживания между этими группами является статистически значимым ($p = 0,002$). Для оценки влияния возраста на риск неблагоприятного исхода была проведена оценка модели пропорциональных рисков Кокса. Результаты показали, что возраст является статистически значимым фактором риска ($B = 0,10$, $p = 0,019$) неблагоприятного исхода. С увеличением возраста на 1 год шансы летального исхода возрастали на 16,8% (ОШ = 1,168, 95% ДИ 1,026; 1,329).

Анализ средней продолжительности выживания в зависимости от пола у пациентов с ХСН статистически значимых различий не выявил ($p = 0,350$): у женщин – 350,5 дня, у мужчин – 351,0 дня. Оценка влияния пола на выживаемость также не показала значимых различий ($B = -0,67$, $p = 0,359$), хотя женский пол демонстрировал тенденцию к снижению риска неблагоприятного прогноза (ОШ = 0,512, 95% ДИ 0,122; 2,141).

Исследование влияния ФК ХСН по ШОКС выявило наличие статистически значимой разницы во времени

● **Таблица.** Клинические характеристики исследуемых пациентов

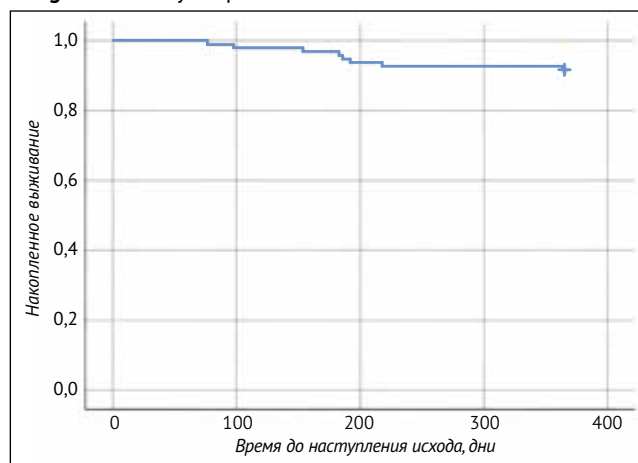
● **Table.** Clinical characteristics of the study patients

Параметры	Частота встречаемости, %
Сопутствующие состояния	
Артериальная гипертензия	99,2
Ожирение	35,0
Сахарный диабет 2-го типа	16,7
Фибрилляция предсердий	55,0
Инфаркт миокарда в анамнезе	28,3
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	13,3
Синдром старческой астении	35,0
Стадия ХСН	
ХСН, I ст.	10,8
ХСН, IIA ст.	74,2
ХСН, IIB ст.	15,0
ФК по ШОКС	
1 ФК	34,0
2 ФК	33,0
3 ФК	23,0
4 ФК	10,0
Прием лекарственных препаратов	
Прием ингибиторов РААС	95,0
Прием β -адреноблокаторов	65,8
Прием АМКР	52,5
Петлевые диуретики	39,2

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

● **Рисунок 1.** Годичная выживаемость пациентов

● **Figure 1.** One-year patient survival



выживаемости между группами пациентов ($p = 0,019$). Пациенты с ФК 1 и 2 имели среднее время выживания 359,2 дня, тогда как у пациентов с ФК 3 и 4 этот показатель составил 316,3 дня. Согласно результатам регрессионного анализа, было установлено, что пациенты с ФК 3 и 4 имели статистически значимо ($p = 0,040$) более высокий риск смерти, который был в 4,5 раза выше по сравнению с пациентами с ФК 1 и 2 ($B = 1,517$; ОШ = 4,559, 95% ДИ 1,139; 18,244).

Анализ модели пропорциональных рисков Кокса в зависимости от индекса Бартела ($B = -0,027$, $p = 0,482$; ОШ = 0,97, 95% ДИ 0,903; 1,049) и шкалы IADL ($B = -0,144$, $p = 0,211$; ОШ = 0,866, 95% ДИ 0,69; 1,085), отражающих функциональный статус пациента и потребность в уходе, не показал статистически значимое уменьшение рисков неблагоприятного исхода при улучшении функционального статуса пациентов. В регрессионную модель Кокса было включено влияние психического статуса на выживаемость пациентов, оцененного с помощью шкал MMSE и Мини-Ког. Анализ не выявил значимого влияния на выживаемость ни по шкале MMSE ($B = 0,133$, $p = 0,859$; ОШ = 1,19, 95% ДИ 0,272; 4,762), ни по шкале Мини-Ког ($B = -1,259$, $p = 0,172$; ОШ = 0,284, 95% ДИ 0,035; 2,3).

Оценено влияние приверженности к лечению по российскому опроснику КОП-25 на время выживаемости пациентов. Средняя продолжительность жизни для пациентов с высокой приверженностью составила 365,8 дня; для лиц со средней и низкой приверженностью – 347,0 дня. При этом статистически значимых различий между группами не было обнаружено ($p = 0,609$). Что касается влияния приверженности на риск неблагоприятных исходов, оцененного с помощью регрессионной модели Кокса ($B = 0,096$; ОШ = 1,100, 95% ДИ 0,398; 3,044), нами также не выявлено статистически значимого ($p = 0,854$) влияния приверженности к лечению на выживаемость.

При оценке времени выживаемости пациентов в зависимости от проводимой терапии при назначении ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) средняя продолжительность жизни пациентов, получавших ингибиторы РААС, была статистически значимо ($p = 0,029$) выше и составила 354,5 дня в отличие от исследуемых, не получавших этот класс препаратов (301,5 дня). При проведении регрессионного анализа Кокса выявлено, что прием ингибиторов РААС связан ($p = 0,049$) с уменьшением риска смерти на 80% ($B = -1,610$, ОШ = 0,200; 95% ДИ 0,04; 0,993).

Анализ выживаемости в зависимости от назначения пациентам β -адреноблокаторов показал, что средняя продолжительность жизни пациентов, которым данный класс препаратов не назначался, составила 333,2 (308,3; 358,1) дня, для больных,

получавших β -адреноблокаторы, – 362,2 (355,0; 369,5) дня ($p = 0,004$). По результатам регрессии Кокса прием β -адреноблокаторов ассоциировался со значительным статистически значимым ($p = 0,02$) снижением риска смерти на 91,1% ($B = -2,421$, ОШ = 0,089, 95% ДИ (0,011; 0,722).

Оценка выживаемости пациентов в зависимости от назначения антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) установила, что средняя продолжительность жизни пациентов значимо не различалась ($p = 0,707$): у не получавших АМКР составила 351,3 (338,6; 363,9) дня, а у получавших – 349,3 (326,6; 371,9) дня. Регрессионный анализ показал, что у пациентов, принимающих АМКР, риск неблагоприятного исхода уменьшается на 26,3% ($B = -0,306$; ОШ = 0,737, 95% ДИ 0,149; 3,650), однако это увеличение не является статистически значимым ($p = 0,701$).

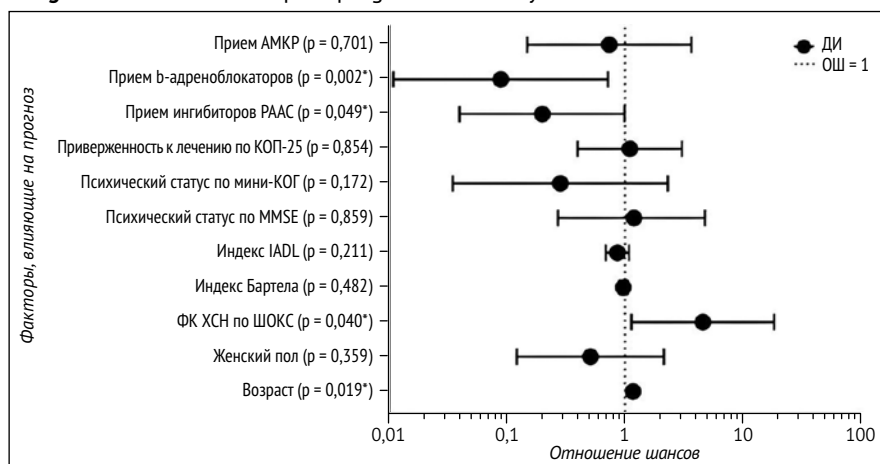
Результат регрессионного анализа Кокса с комплексной оценкой влияния на выживаемость всех изучаемых факторов приведен на *рис. 2*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что возраст является важным фактором, влияющим на выживаемость пациентов с ХСН с сохраненной ФВ в старческом возрасте. Это согласуется с данными литературы, согласно которым смертность от ХСН увеличивается с возрастом, составляя за 1 год для 60-летних 7,4%, а для 80-летних – 19,5% [10, 13]. Проведенный анализ показал, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в выживаемости между мужчинами и женщинами, выявлена тенденция к более благоприятным исходам у пациенток с ХСН. Женский пол был ассоциирован с уменьшением риска неблагоприятного исхода на 67,2%, хотя статистическая значимость этой связи не была достигнута. При ретроспективном анализе данных российского регистра «Хроническая сердечная недостаточность» при участии 73 450 пациентов со средним возрастом 73 ± 12 лет и ФВ

● **Рисунок 2.** Факторы риска неблагоприятного прогноза у лиц с ХСН в старческом возрасте

● **Figure 2.** Risk factors for poor prognosis in elderly individuals with CHF



Примечание: *имеются статистически значимые отличия; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; КОП-25 – опросник количественной оценки приверженности лечению; IADL – индекс инструментальной деятельности в повседневной жизни; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

53,0 ± 8,8% выявлено, что показатель смертности был выше в группе мужчин, увеличивался с возрастом и был наиболее высок у лиц пожилого и старческого возраста, что согласуется с результатами нашего исследования [14]. Это подчеркивает важность учета возраста и пола при прогнозировании и выборе тактики лечения пациентов с ХСН в старческом возрасте [15].

Сопоставление с данными литературы подтверждает общую тенденцию к снижению выживаемости по мере увеличения ФК ХСН. В исследовании, проведенном Ю.В. Мареевым и посвященном факторам, влияющим на прогноз у пациентов с ХСН при баллах по ШОКС 5 или меньше, риск смерти у больных с ХСН был на 46,0% ниже по сравнению с пациентами, набравшими более 5 баллов [10]. В исследовании пациентов с ХСН после декомпенсации (средний возраст 69,8 года, доля лиц с сохранной ФВ – 71%) установлено [12], что тяжелое клиническое состояние по шкале ШОКС, наряду с мужским полом, является фактором риска летального исхода, что согласуется с результатами нашего исследования. В этом контексте целесообразно усиление контроля и оптимизация лечения пациентов с более высокими классами ХСН для улучшения их выживаемости и качества жизни [16–19].

Изначально в нашем исследовании предполагалось, что худший функциональный статус пациента, оцененный с помощью индекса Бартела и IADL, может быть связан с неблагоприятным прогнозом у лиц с ХСН в старческом возрасте. Однако при более точном анализе статистически значимой связи выявлено не было. Тем не менее данные литературы указывает на важность оценки функционального статуса, поскольку индексы Бартела и IADL являются одними из критериев старческой астении, которая рассматривается как независимый предиктор неблагоприятного прогноза и высокой смертности при ХСН, особенно в старческом возрасте. По данным литературы, наличие старческой астении может повышать риск смерти в течение года в два раза [2]. Таким образом, наши данные показывают, что связь между функциональным статусом и прогнозом требует дальнейшего изучения, несмотря на наличие значительных подтверждений этой связи в литературе [20, 21].

Анализ выживаемости в зависимости от когнитивного статуса, оцененного с помощью краткой шкалы MMSE, не выявил статистически значимых различий, как и при использовании шкалы Мини-Ког ($p = 0,07$), хотя в литературе представлены данные о неблагоприятном влиянии когнитивных нарушений на прогноз. Так, в исследовании пожилых лиц, проведенном в Тайване при участии 921 пациента и длительности наблюдения 6,62 года, выявлено, что когнитивные нарушения, определенные по шкале MMSE, повышают риск смерти в 2,08 (1,43; 3,01) раза [3]. Многоцентровое ретроспективное исследование лиц старческого возраста с ХСН оценивало влияние когнитивных нарушений, выявленных с помощью шкал Мини-Ког и MMSE, на прогноз [8]. Результаты показали, что наличие когнитивных нарушений по этим шкалам было связано с более высоким риском смертности в течение года

(отношение рисков 2,05 (95% ДИ 1,16; 3,61) для Мини-Ког и 2,57 (95% ДИ 1,46; 4,53) – для MMSE). В нашем исследовании не выявлено влияния когнитивных нарушений на выживаемость пациентов, в то время как, согласно данным литературы, когнитивные нарушения могут увеличивать риск неблагоприятных исходов [2]. Это можно объяснить тем, что пациенты с такими нарушениями часто имеют сложности в соблюдении медицинских рекомендаций, что снижает их приверженность и может негативно влиять на их состояние и выживаемость [11, 22].

Оценка связи выживаемости в зависимости от приверженности к терапии не выявила статистически значимых различий, что может быть связано с небольшим количеством включенных пациентов. Это также противоречит имеющимся в литературе данным, свидетельствующим о том, что более высокая приверженность к терапии связана со снижением смертности среди пациентов с ХСН, а меры, повышающие приверженность, оказывают значительное влияние на снижение повторных госпитализаций и смертности даже у пожилых лиц с ХСН [5, 23–25]. В ходе анализа выживаемости в зависимости от проводимой терапии было выявлено, что пациенты, получавшие ингибиторы РААС и β -адреноблокаторы на протяжении 12 мес., демонстрировали большую продолжительность жизни. Кроме того, в регрессионном анализе установлена значимая связь между применением данных групп препаратов и снижением риска неблагоприятных исходов. В то же время применение АМКР не оказывало значимого влияния на показатели выживаемости. Анализ литературы показывает неоднозначные результаты относительно прогностической значимости ингибиторов РААС, β -адреноблокаторов и АМКР у лиц старческого возраста с ХСН с сохраненной ФВ [9]. Результаты проведенных РКИ не показали влияния на прогноз основных классов препаратов у лиц с сохраненной ФВ, успешно применяемых в лечении ХСН со сниженной ФВ, в т. ч. ингибиторов РААС, β -адреноблокаторов, АМКР, ингибиторов неприлизина, а также дигоксина [1, 4, 26, 27].

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования показывают, что возраст, ФК ХСН по ШОКС, прием β -адреноблокаторов и ингибиторов РААС являются факторами, влияющими на прогноз у пациентов старческого возраста с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. В то же время не было выявлено статистически значимого влияния таких факторов, как пол, психический статус, функциональный статус (оцененный с использованием индексов Бартела и IADL), приверженность к терапии, а также прием АМКР, на риск неблагоприятного исхода у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Полученные данные могут послужить основой для улучшения подходов к лечению данной категории пациентов, позволяя более точно учитывать факторы, влияющие на прогноз у пациентов старческого возраста с ХСН.



Поступила / Received 16.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2025
Принята в печать / Accepted 28.01.2025

Список литературы / References

- Резник ЕВ, Ушакова НА, Ершов НС, Крупнова ЕС, Платонова ЕН, Гаврилова ОВ, Голухов ГН. Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(1):13–21. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-13-21>.
- Reznic EV, Ushakova NA, Ershov NS, Krupnova ES, Platonova EN, Gavrilova OV, Golukhov GN. Gender- and age-specific characteristics of patients with chronic heart failure in real clinical practice. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(1):13–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-1-13-21>.
- Кривошапова КЕ, Вегнер ЕА, Барбараш ОЛ. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2022;62(3):89–96. <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.3.n1206>.
- Krivoshapova KE, Wegner EA, Barbarash OL. Frailty syndrome as an independent predictor of adverse prognosis in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2022;62(3):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2022.3.n1206>.
- Wang MC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin CH, Lin WY et al. Cognitive function and its transitions in predicting all-cause mortality among urban community-dwelling older adults. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02618-9>.
- Тарас ЕС, Атаканова АН, Эрлих АД, Кисляк ОА. Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса у лиц пожилого и старческого возраста. *Лечебное дело*. 2020;(1):75–81. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12196>.
- Taras ES, Atakanova AN, Erlich AD, Kislyak OA. Reviews heart failure with preserved ejection fraction in elderly and senile patients. *Lichebnoe Delo*. 2020;(1):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12196>.
- Мещерина НС, Хардикова ЕМ, Горшунова НК, Абросимова НВ, Леонтьева ТС. Роль приверженности в терапии хронической сердечной недостаточности и пути ее повышения. *Человек и его здоровье*. 2021;24(3):4–13. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-3/01>.
- Meshcherina NS, Khardikova EM, Gorshunova NK, Abrosimova NV, Leontieva TS. The role of compliance in the treatment of chronic heart failure and the ways to improve it. *Humans and their Health*. 2021;24(3):4–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2021-3/01>.
- Грачев ДС, Петров ВС. Показатели суточного мониторинга артериального давления у лиц старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от жесткости сосудов. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2023;(4):483–492. <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114483-492>.
- Grachev DS, Petrov VS. Parameters of daily monitoring of arterial pressure in patients of senile age with chronic heart failure depending on vascular stiffness. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2023;(4):483–492. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ2023114483-492>.
- Грачев ДС, Петров ВС, Намазова КИ, Максякова ТА, Токарева ВИ. Сосудистая жесткость у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2024;(1):65–72. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ375266>.
- Grachev DS, Petrov VS, Namazova KI, Maksyakova TA, Tokareva VI. Vascular Stiffness in Senile Patients with Chronic Heart Failure. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;(1):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ375266>.
- Saito H, Yamashita M, Endo Y, Mizukami A, Yoshioka K, Hashimoto T et al. Cognitive impairment measured by Mini-Cog provides additive prognostic information in elderly patients with heart failure. *J Cardiol*. 2020;76(4):350–356. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.06.016>.
- Andrews AM, Russell CL, Cheng AL. Medication Adherence Interventions for Older Adults With Heart Failure: A Systematic Review. *J Gerontol Nurs*. 2017;43(10):37–45. <https://doi.org/10.3928/00989134-20170523-01>.
- Орлова ЯА, Ткачева ОН, Арутюнов ГП, Котовская ЮВ, Мареев ВЮ, Лопатин ЮМ и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018;58(12S):42–72. <https://doi.org/10.18087/cardio.2560>.
- Orlova YA, Tkacheva ON, Arutyunov GP, Kotovskaya YuV, Lopatin YuM, Mareev VYu et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiya*. 2018;58(12S):42–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2560>.
- Ларина ВН, Барт БЯ, Карпенко ДГ, Старостин ИВ, Ларин ВГ, Кульбачинская ОМ. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. *Кардиология*. 2019;59(12S):25–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.n431>.
- Larina VN, Bart BY, Karpenko DG, Starostin IV, Larin VG, Kulbachinskaya OM. Polymorbidity and its association with the unfavorable course of chronic heart failure in outpatients aged 60 years and older. *Kardiologiya*. 2019;59(12S):25–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.n431>.
- Виноградова НГ, Поляков ДС, Фомин ИВ. Анализ смертности у пациентов с ХСН после декомпенсации при длительном наблюдении в условиях специализированной медицинской помощи и в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2020;60(4):91–100. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1014>.
- Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. Analysis of mortality in patients with heart failure after decompensation during long-term follow-up in specialized medical care and in real clinical practice. *Kardiologiya*. 2020;60(4):91–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1014>.
- Плаксына КГ, Татаринцева ЮВ, Хачатуров АН. Особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста (обзор литературы). *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;(5):323–336. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-5-323-336>.
- Plaksina KG, Tatarintseva YuV, Khachaturov AN. Features of chronic heart failure in elderly and senile patients (literature review). *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;(5):323–336. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2022-5-323-336>.
- Соловьева АЕ, Медведев АЗ, Лубковский АВ, Шмаков АИ, Соловьев АЕ, Ендубаева ГВ и др. Общая, возраст- и пол-специфичная смертность после выписки пациентов с сердечной недостаточностью: первое крупное когортное исследование реальной клинической практики в российской популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(6):105–115. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5940>.
- Solovieva AE, Medvedev AE, Lubkovskiy AV, Shmakov AI, Solov'ev AE, Endubaeva GV et al. Total, ageand sex-specific mortality after discharge of patients with heart failure: the first large-scale cohort real-world study on Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):105–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5940>.
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678–685. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.03.006>.
- Шендрыгина АА, Жбанов КА, Привалова ЕВ, Юсупова АО, Данилгородская ЮА, Салахеева ЕЮ. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(3):476–483. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-05-01>.
- Shchendrygina AA, Zhanov KA, Privalova EV, Yusupova AO, Danilgor'skaya YuA, Salakheeva EYu. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(3):476–483. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-05-01>.
- Шевцова ВИ, Пашкова АА, Колпачева МГ, Саламатова ВН. Паллиативная медицинская помощь при хронической сердечной недостаточности: немедикаментозные методы облегчения основных симптомов. *Медицинский совет*. 2024;(6):250–259. <https://doi.org/10.21518/ms2024-019>.
- Shevcova VI, Pashkova AA, Kolpacheva MG, Salamatova VN. Palliative care for chronic heart failure: non-pharmacological methods of relieving the main symptoms. *Medit'sinskiy Sovet*. 2024;(6):250–259. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-019>.
- Stefil M, Manzano L, Montero-Pérez-Barquero M, Coats AJS, Flather M. New horizons in management of heart failure in older patients. *Age and Ageing*. 2020;49(1):16–19. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz122>.
- Ших ЕВ, Шиндряева НН, Реброва ЕВ, Липидус НИ, Жукова ОВ, Стук ИВ, Королева ИГ. Индивидуализированный подход к выбору пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*. 2022;16(14):228–234. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-228-234>.
- Shikh EV, Shindryaeva NN, Rebrova EV, Lapidus NI, Zhukova OV, Stuk IV, Koroleva IG. A personalised approach to the choice of oral anticoagulants in elderly and senile patients with atrial fibrillation. *Medit'sinskiy Sovet*. 2022;16(14):228–234. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-14-228-234>.
- Molina S, Martinez-Urrea A, Malik K, Libori G, Monzon H, Marti'nez-Cambor P, Almagro P. Medium and long-term prognosis in hospitalised older adults with multimorbidity. A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2023;6:e0285923. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285923>.
- Woodford HJ, McKenzie D, Pollock LM. Appropriate management of heart failure in older people with frailty. *BMJ*. 2024;387:e078188. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078188>.
- Шишкова ВН, Шишков ВА, Устарбекова ДБ. Ассоциации маркеров тяжести хронической сердечной недостаточности и когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста. *Медицинский совет*. 2023;(23):60–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-331>.

- Shishkova VN, Shishkov VA, Ustarbekova DB. Marker associations of chronic heart failure severity and cognitive dysfunction in elderly patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(23):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-331>.
23. Сименюра СС, Сизова ЖМ. Роль немедикаментозных методов повышения приверженности к лечению больных артериальной гипертензией в условиях поликлиники. *Медицинский совет*. 2021;(21–2):16–25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25>.
Simenyura SS, Sizova ZM. The role of non-drug methods of increasing adherence to the treatment of patients with arterial hypertension in a polyclinic. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(21–2):16–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-2-16-25>.
 24. Warner V, Nguyen D, Bayles T, Hopper I. Management of heart failure in older people. *J Pharm Pract Res*. 2022;52:72–79. <https://doi.org/10.1002/jppr.1796>.
 25. Liu E, Lampert BC. Heart Failure in Older Adults: Medical Management and Advanced Therapies. *Geriatrics*. 2022;7(2):36. <https://doi.org/10.3390/geriatrics7020036>.
 26. Чулков ВС, Гасанов МЗ, Азовцева ОВ, Минина ЕЕ, Чулков ВС. Роль бета-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2024;18(16):28–36. <https://doi.org/10.21518/ms2024-467>.
Chulkov VS, Gasanov MZ, Azovtseva OV, Minina EE, Chulkov VS. 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>.
 27. Milinkovic I, Polovina M, Coats AJS, Rosano G, Seferovic PM. Medical Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in the Elderly. *Card Fail Rev*. 2022;8:e17. <https://doi.org/10.15420/cfr.2021.14>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.С. Петров**

Концепция и дизайн исследования – **В.С. Петров**

Написание текста – **Д.С. Грачев**

Сбор и обработка материала – **Д.С. Грачев, Д.О. Мельников, В.В. Петров**

Обзор литературы – **В.С. Петров, Д.С. Грачев**

Редактирование – **В.С. Петров**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.С. Петров, Д.С. Грачев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vadim S. Petrov**

Study concept and design – **Vadim S. Petrov**

Text development – **Dmitry S. Grachev**

Collection and processing of material – **Dmitry S. Grachev, Denis O. Melnikov, Vasilii V. Petrov**

Literature review – **Dmitry S. Grachev, Vadim S. Petrov**

Editing – **Vadim S. Petrov**

Approval of the final version of the article – **Vadim S. Petrov, Dmitry S. Grachev**

Информация об авторах:

Петров Вадим Сергеевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; dr.vspetrov@gmail.com

Грачев Дмитрий Сергеевич, врач-терапевт, Областной клинический кардиологический диспансер; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96; dmitrygrachev@internet.ru

Мельников Денис Олегович, студент, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; melnikovdenis200219@gmail.com

Петров Василий Вадимович, студент, Рязанский государственный радиотехнический университет имени В.Ф. Уткина; 390005; Россия, Рязань, ул. Гагарина, д. 59/1; vasvpetrov@gmail.com

Information about the authors:

Vadim S. Petrov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Hospital Therapy with a course in Medical and Social Expertise, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026, Russia; dr.vspetrov@gmail.com

Dmitry S. Grachev, Physician, Ryazan Region Clinical Cardiology Dispensary; 96, Stroykov St., Ryazan, 390026, Russia; dmitrygrachev@internet.ru

Dmitry O. Melnikov, Student, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026, Russia; melnikovdenis200219@gmail.com

Vasilii V. Petrov, Student, Ryazan State Radio Engineering University named after V.F. Utkin; 59/1, Gagarin St., Ryazan, 390005, Russia; vasvpetrov@gmail.com

Ультразвуковое исследование легких у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Л.Р. Пахнова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4021-325X>, pahnova@mail.ru

Л.П. Воронина, <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>, voroninaluda74@mail.ru

Е.М. Добренская, <https://orcid.org/0009-0001-8489-4333>, dobro_katerina@mail.ru

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

Резюме

Введение. В настоящее время уделяется внимание ультразвуковому исследованию (УЗИ) легких для диагностики легочного застоя при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Цель. Определить наличие и частоту встречаемости застойных явлений в легких и плевральной полости у пациентов с ХСН по данным УЗИ легких и плевральной полости.

Материалы и методы. Больные ХСН, n = 342. Медиана возраста – 65 лет [55; 71]. Мужчины – 52%. Функциональный класс (ФК) ХСН: ФК II, n = 57; ФК III, n = 153; ФК IV, n = 132. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$, n = 124; ФВ 41–49%, n = 120; ФВ $\leq 40\%$, n = 118. Стадии ХСН: пред-СН, n = 68; 1-я стадия, n = 176; 2-я стадия, n = 98. Проводилось УЗИ легких и плевральной полости.

Результаты. У 58% пациентов на УЗИ выявлены интерстициальные изменения легких, у 38% – плеврит, сочетание – у 28%. Прослеживалось увеличение частоты встречаемости интерстициального отека легкой, средней и тяжелой степени с увеличением ФК ХСН. При этом частота выявления плеврального выпота не имела значимых различий от ФК и ФВ ЛЖ. Наблюдалось увеличение частоты встречаемости интерстициального отека и плеврита в группах больных ХСН 1-й и 2-й стадии по сравнению с группой больных пред-СН, однако и в группе больных пред-СН встречались пациенты с отеком и выпотом при отсутствии клинических проявлений ХСН. У 46% пациентов при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлены интерстициальный отек легких, у 54% – плеврит, сочетание – у 24%.

Заключение. Результаты исследования показывают, что у пациентов с ХСН отмечается частое развитие легочного застоя, выявляемого чаще при УЗИ легких, чем при рентгенографии ОГК, что отражает целесообразность проведения УЗИ.

Ключевые слова: диагностика легочного застоя, интерстициальный отек легких, В-линии, плеврит, рентгенография органов грудной клетки

Для цитирования: Пахнова ЛР, Воронина ЛП, Добренская ЕМ. Ультразвуковое исследование легких у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет.* 2025;19(6):193–200. <https://doi.org/10.21518/ms2025-026>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lung ultrasound in patients with chronic heart failure

Liya R. Pakhnova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4021-325X>, pahnova@mail.ru

Ludmila P. Voronina, <https://orcid.org/0000-0002-2395-745X>, voroninaluda74@mail.ru

Ekaterina M. Dobrenskaya, <https://orcid.org/0009-0001-8489-4333>, dobro_katerina@mail.ru

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

Abstract

Introduction. Currently, attention is being paid to ultrasound examination (ultrasound) of the lungs for the diagnosis of pulmonary congestion in chronic heart failure (CHF).

Aim. To determine the presence and frequency of congestive changes in the lungs and pleural cavity in CHF patients based on lung and pleural cavity ultrasound findings.

Materials and methods. The study included (n) 342 CHF patients, with a median age of 65 years [55; 71]. Men 52%. The functional class (FC) of CHF: FC II, n = 57; FC III, n = 153; FC IV, n = 132. Left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$, n = 124; LVEF 41–49%, n = 120; LVEF $\leq 40\%$, n = 118. Stages of CHF: Pre-heart failure, n = 68; stage 1, n = 176; stage 2, n = 98. In addition to general clinical examination, ultrasound of the lungs and pleural cavity was performed.

Results. Lung ultrasound revealed interstitial lung changes in 58% of patients, pleurisy in 38%, and a combination of 28%. There was an increase in the incidence of interstitial edema of mild, moderate and severe degrees with an increase in CHF FC. At the same time, the frequency of detection of pleural effusion had no significant differences from FC and LVEF. There was an increase in the incidence of interstitial edema and pleurisy in the CHF stage 1 and 2 groups compared with the group of patients with HF, however, in the HF group there were patients with edema and effusion, in the absence of clinical manifestations of CHF. Interstitial pulmonary edema was detected in 46% of patients with chest X-rays, pleurisy in 54%, and a combination of 24%.

Conclusion. The results of this study demonstrate that pulmonary congestion is common in CHF patients, and it is more frequently detected by lung ultrasound than by chest X-ray, which reflects the expediency of lung ultrasound.

Keywords: diagnosis of pulmonary congestion, interstitial pulmonary edema, B-lines, pleurisy, chest X-ray

For citation: Pakhnova LR, Voronina LP, Dobrenkaya EM. Lung ultrasound in patients with chronic heart failure. *Meditinskiy sovet*. 2025;19(6):193–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-026>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной 17 млн смертей в мире в год, причем более 70% случаев приходится на развивающиеся страны. Ежегодно регистрируется порядка 25 млн новых случаев заболеваний сердца (врожденные пороки сердца, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и др.) [1, 2].

Сердечная недостаточность (СН) – это один из заключительных этапов сердечно-сосудистого континуума, что определяет медицинскую, социальную и экономическую роль данной нозологии в обществе. Расходы на здравоохранение, связанные с диагностикой, лечением СН, последующей кардиореабилитацией, представляют собой серьезное экономическое бремя практически для всех систем здравоохранения в мире [3, 4].

СН – комплексный синдром с вовлечением многих систем и органов. При этом интерстициальный кардиогенный отек легких встречается примерно в 10–20% случаев СН и является, наряду с кардиогенным шоком, одним из наиболее выраженных осложнений СН [5–7]. Патогенетический механизм формирования кардиогенного отека легких включает воспаление, увеличение давления наполнения левого желудочка (ЛЖ), нарушение целостности альвеолярно-капиллярных мембран, что, наряду с высоким давлением в легочных капиллярах, приводит к увеличению гидростатического градиента потока жидкости из капилляров в интерстициальные и альвеолярные пространства. Застойные явления могут проявляться в виде венозного системного застоя и задержки жидкости в легочной ткани, печени, почках, кишечнике. У пациентов с хронической СН (ХСН) легочный застой в основном вызван повышенным давлением наполнения ЛЖ. Более того, системное воспаление может увеличивать проницаемость сосудов и усиливать застой. Клиническими симптомами застоя в легких являются утомляемость, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке. Поскольку перечисленные клинические симптомы и признаки, а также лабораторные маркеры на ранней стадии неспецифичны, диагноз зачастую формируется лишь при выраженных клинических проявлениях – хрипы в легких, расширение корней легких на рентгенографии [6–11].

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) является стандартным методом визуализации первой линии [12], однако метод недостаточно чувствителен и специфичен для надежной диагностики застоя в легких даже при наличии признаков и симптомов интерстициального кардиогенного отека легких. При обзорной рентгенографии ОГК в 40% случаев интерстициальный кардиогенный отек легких остается недиагностируемым [13, 14]. В ходе

метаанализа были определены чувствительность и особенности рентгенологического и ультразвукового исследования (УЗИ) у пациентов с признаками и симптомами острой декомпенсированной СН. В метаанализ было включено в общей сложности 8 исследований с участием 2 787 пациентов, при этом УЗИ оказалось более чувствительным и специфичным, чем рентгенологическое исследование (91,8% против 76,5% и 92,3% против 87,0% соответственно) для выявления кардиогенного отека легких [14].

УЗИ легких и плевральной полости является диагностическим инструментом, гораздо более чувствительным и специфичным, безопасным и, следовательно, более подходящим для диагностики отека легких у пациентов с одышкой. Так, в ряде руководств, в частности ассоциации СН Европейского общества кардиологов, сообщается, что УЗИ легких и плевральной полости может быть использовано для подтверждения интерстициального застоя в легких и определения плеврального выпота при диагностике отека легких у пациентов с СН (класс IIb, уровень C), как острой, так и хронической. В первые часы госпитализации целенаправленные эхокардиография (ЭхоКГ) и УЗИ легких и плевральной полости в месте оказания медицинской помощи являются неоценимым инструментом для быстрой дифференциальной диагностики генеза острой одышки. Текущий консенсус заключается в том, что сочетание УЗИ легких и плевральной полости с современными используемыми биомаркерами, ЭхоКГ и другими методами визуализации сердца может повысить точность диагностики и способствовать принятию решений о более эффективных терапевтических стратегиях у пациентов с СН [15–17].

При УЗИ легких и плевральной полости наличие и тяжесть отека легких оценивают с помощью вертикальных гиперэхогенных артефактов, известных как В-линии, которые возникают от плевральной линии, доходят до нижней части экрана без затухания и движутся синхронно со скольжением плевральных листков. Принято считать, что В-линии возникают вследствие утолщения междольковых перегородок и в результате скопления жидкости в межалвеолярном пространстве. Множественными В-линиями принято считать наличие трех или более линий в продольной плоскости сканирования между двумя ребрами. При этом у пациентов с одышкой кардиогенной природы множественные В-линии обычно располагаются билатерально и диффузно [18–21].

Клиническая ценность УЗИ легких и плевральной полости у пациентов с ХСН в настоящее время привлекает внимание врачей во всем мире, особенно для выявления и мониторинга бессимптомного застоя у пациентов с СН [22–26]. В работе L. Gargani et al. показано, что вертикальные В-линии, выявленные при УЗИ легких и плевральной полости более чем у тысячи госпитализированных

пациентов с СН, являются признаками субклинического интерстициального отека легких и могут предоставить полезную информацию для диагностики и прогноза [27].

В связи с изложенными выше фактами нами была обозначена **цель** исследования – определить наличие и частоту встречаемости застойных явлений в легких и плевральной полости у больных ХСН по данным УЗИ легких и плевральной полости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, кардиологического отделения ГБУЗ Астраханской области «Александро-Мариинская областная клиническая больница», кардиологического отделения ЧУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахань.

Работа проведена в ходе открытого сравнительного проспективного рандомизированного исследования в параллельных группах в период с июня по октябрь 2024 г.

Диагноз «ХСН» был установлен на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, результатов объективного обследования и лабораторных и инструментальных исследований. Для оценки функционального класса (ФК) ХСН была использована классификация NYHA (New York Heart Association). По стадии ХСН пациенты распределены: пред-СН, 1-я стадия, 2-я стадия. Также пациенты были разделены на 3 фенотипические группы в соответствии со значением фракции выброса (ФВ) ЛЖ по данным ЭхоКГ: ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНнФВ), ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНунФВ), ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСнсФВ), согласно клиническим рекомендациям Минздрава России 2024 г. «Хроническая сердечная недостаточность» [8] (табл. 1).

● **Таблица 1.** Клинико-демографические характеристики пациентов

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients

ХСН	n = 342
Медиана возраста	65 лет [55; 71]
Мужчины	n = 178 (52%)
Женщины	n = 164 (48%)
Функциональный класс II	n = 57
Функциональный класс III	n = 153
Функциональный класс IV	n = 132
Пред-СН	n = 68
1-я стадия ХСН	n = 176
2-я стадия ХСН	n = 98
ХСН с сохраненной ФВ левого желудочка (ФВ ≥ 50%)	n = 124
ХСН с умеренно сниженной ФВ левого желудочка (ФВ 40–49%)	n = 120
ХСН со сниженной ФВ левого желудочка (ФВ < 40%)	n = 118

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса.

Критерии включения в исследование: симптомы ХСН (одышка, утомляемость, ортопноэ, тахикардия, отеки нижних конечностей); наличие в анамнезе диагноза «ишемическая болезнь сердца», «артериальная гипертензия» или их сочетание; стадия ХСН: пред-СН, 1-я стадия, 2-я стадия; II–IV ФК; ХСНнФВ, ХСНунФВ, ХСнсФВ; подписанное информированное согласие на исследование.

Критерии исключения: врожденный порок сердца; острый миокардит; анемия; хроническая обструктивная болезнь легких; перенесенные инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии за последние 6 мес.; острое нарушение мозгового кровообращения, аортокоронарное шунтирование за последние 6 мес.; тяжелая почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа; системные заболевания соединительной ткани; злокачественные новообразования, лимфо- и миелопролиферативные заболевания; психические заболевания; отказ пациента от дальнейшего проведения исследования; беременность.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №8 от 22.12.2023 г.).

Сахарный диабет 2-го типа встречался у 25 пациентов (7%), ожирение – у 35 (10%). Инфаркт миокарда в анамнезе давностью от 5 до 22 лет отмечался у 79 пациентов (23%). Артериальная гипертензия выявлена у 218 пациентов (64%), ИБС – у 161 (47%).

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН 2024 г. [8]: общий анализ крови, биохимический анализ крови (определение уровней глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, С-реактивного белка, показателей коагулограммы, калия, натрия, общего белка и его фракций, креатинина, мочевины, билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы), газовый состав крови, кислотно-щелочное состояние; общий анализ мочи; обзорная рентгенография ОГК. Дополнительно всем участникам исследования проводилось УЗИ легких и плевральной полости по стандартной методике на стационарном аппарате Mindray Resona 7 (Китай) с набором датчиков (конвексный датчик с частотой 1,5–6 МГц, секторальный датчик с частотой 2–7 МГц и линейный датчик с частотой 4–13 МГц), беспроводном УЗ-аппарате «ЕЛС-МЕД ЕЛС500Мини» (Россия) (конвексный датчик с частотой 3,2 МГц, секторальный датчик с частотой 3,2 МГц и линейный датчик с частотой 7,5 МГц). В-линии измерялись путем сканирования межреберных промежутков в 28 точках в состоянии покоя, в горизонтальном положении пациента на спине. В-линия определялась как дискретный лазероподобный артефакт вертикальной гиперэхогенной реверберации, который возникает от плевральной линии, простирается до нижней части экрана, не затухая, и перемещается синхронно со скольжением легких. Мы проанализировали переднюю и боковую поверхность грудной клетки, сканируя парастернальную,

среднеключичную, переднюю подмышечную и средне-подмышечную линии. Наличие трех или более В-линий в продольной плоскости между двумя ребрами определяло наличие интерстициального отека легких. В каждом межреберье число В-линий определялось количественно в реальном времени, подсчитывалось и суммировалось. Интерстициальный отек легких легкой степени диагностировался при количестве В-линий ≥ 5 и < 15 , интерстициальный отек легких умеренной степени – при количестве В-линий ≥ 15 и < 30 , а отек тяжелой степени – при количестве В-линий ≥ 30 [15, 16].

УЗИ легких и плевральной полости включало оценку толщины и контура плевральных листков, визуализацию скопления плевральных листков, наличия горизонтальных А-линий, подсчет вертикальных В-линий, определение наличия, количества и характера жидкости в плевральных полостях, а также обнаружение участков безвоздушной легочной ткани с оценкой их размеров, структуры, экзогенности, контура [28, 29].

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи статистической программы Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде показателей абсолютных числовых значений и частоты встречаемости в подгруппах (%). Сравнение показателей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Различия принимали за статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При УЗИ легких и плевральной полости у пациентов с ХСН, принимавших участие в исследовании, выявлены в 58% случаев интерстициальные изменения легочной паренхимы в виде большого количества вертикальных В-линий в межреберных промежутках с обеих сторон

● **Таблица 3.** Частота выявления интерстициального отека легких у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от ее функционального класса по данным УЗИ легких и плевральной полости (%)

● **Table 3.** The frequency of detection of interstitial pulmonary edema in patients with chronic heart failure, depending on the functional class of chronic heart failure according to ultrasound of the lungs and pleural cavity (%)

Отек легких, n = 200	ФК II, n = 57	ФК III, n = 153	ФК IV, n = 132	Уровень статистической значимости (p)
Отек легких легкой степени, n = 76	7 (12%)	21 (14%)	48 (36%)	$p_1 = 0,9894$ $p_2 = 0,0005$ $p_3 = 0,0159$
Отек легких средней степени, n = 76	3 (5%)	22 (14%)	51 (39%)	$p_1 = 0,1619$ $p_2 = 0,0003$ $p_3 = 0,0004$
Отек легких тяжелой степени, n = 48	2 (3,5%)	13 (8,5%)	33 (25%)	$p_1 = 0,3838$ $p_2 = 0,0014$ $p_3 = 0,005$

Примечание. ФК – функциональный класс; p_1 – уровень статистической значимости различий между группами ФК II и ФК III; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами ФК III и ФК IV; p_3 – уровень статистической значимости различий между группами ФК II и ФК IV.

различной степени выраженности. Интерстициальный отек легких легкой, средней и тяжелой степени был выявлен в 38%, 38% и 24% случаев соответственно. Частота выявления интерстициального отека легких у больных ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ, ФК и стадии ХСН по данным УЗИ легких и плевральной полости представлена в табл. 2, 3, 4.

По данным УЗИ легких и плевральной полости в группе пациентов с ХСНнФВ было выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости

● **Таблица 2.** Частота выявления интерстициального отека легких у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка по данным УЗИ легких и плевральной полости (%)

● **Table 2.** The frequency of detection of interstitial pulmonary edema in patients with chronic heart failure, depending on the left ventricular ejection fraction according to ultrasound of the lungs and pleural cavity (%)

Отек легких, n = 200	ХСНсФВ, n = 124	ХСНунФВ, n = 120	ХСНнФВ, n = 118	Уровень статистической значимости (p)
Отек легких легкой степени, n = 76	8 (6,5%)	28 (23%)	40 (34%)	$p_1 = 0,0024$ $p_2 = 0,1786$ $p_3 < 0,0001$
Отек легких средней степени, n = 76	18 (14,5%)	24 (20%)	34 (29%)	$p_1 = 0,34$ $p_2 = 0,217$ $p_3 = 0,0295$
Отек легких тяжелой степени, n = 48	10 (8%)	16 (13%)	22 (19%)	$p_1 = 0,2309$ $p_2 = 0,3411$ $p_3 = 0,0335$

Примечание. ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; p_1 – уровень статистической значимости различий между группами ХСНсФВ и ХСНунФВ; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами ХСНунФВ и ХСНнФВ; p_3 – уровень статистической значимости различий между группами ХСНсФВ и ХСНнФВ.

● **Таблица 4.** Частота выявления интерстициального отека легких у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от ее стадии по данным УЗИ легких и плевральной полости (%)

● **Table 4.** The frequency of detection of interstitial pulmonary edema in patients with chronic heart failure, depending on the stage of chronic heart failure according to ultrasound of the lungs and pleural cavity (%)

Отек легких, n = 200	Пред-СН, n = 68	1-я стадия, n = 176	2-я стадия, n = 98	Уровень статистической значимости (p)
Отек легких легкой степени, n = 76	10 (15%)	26 (15%)	40 (41%)	$p_1 = 0,9909$ $p_2 = 0,0002$ $p_3 = 0,0068$
Отек легких средней степени, n = 76	8 (12%)	25 (14%)	43 (44%)	$p_1 = 0,8178$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 = 0,0017$
Отек легких тяжелой степени, n = 48	0 (0%)	20 (11%)	28 (29%)	$p_2 = 0,0031$

Примечание. Пред-СН – предсердечная недостаточность; p_1 – уровень статистической значимости различий между группами больных пред-СН и ХСН 1-й стадии; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами больных ХСН 1-й и 2-й стадиями; p_3 – уровень статистической значимости различий между группами больных пред-СН и ХСН 2-й стадиями.

интерстициального отека легкой степени ($p < 0,0001$), средней степени ($p = 0,0295$) и тяжелой степени ($p = 0,0335$), по сравнению с пациентами с ХСНсФВ. Обращало на себя внимание, что в группе пациентов с ХСНунФВ, по сравнению с группой с ХСНсФВ, чаще встречался только интерстициальный отек легких легкой степени ($p = 0,0024$). По частоте встречаемости интерстициального отека средней степени и тяжелой степени группы с ХСНсФВ и ХСНунФВ, а также ХСНсФВ и ХСНунФВ значимых различий не имели.

То есть именно выраженное снижение сократительной функции ЛЖ оказывает наибольшее влияние на частоту развития интерстициального отека легких, однако в группах с умеренно сниженной и даже сохраненной сократительной функцией ЛЖ наблюдается развитие интерстициального отека легких у части пациентов, который возможно выявить при УЗИ легких и плевральной полости.

В то же время четко прослеживается увеличение частоты встречаемости интерстициального отека легкой, средней и тяжелой степени по данным УЗИ легких и плевральной полости в группах больных с увеличением ФК ХСН.

Также наблюдалось статистически значимое увеличение частоты встречаемости интерстициального отека в группах больных ХСН 1-й и 2-й стадии по сравнению с группой больных пред-СН. Однако и в данной группе (пред-СН) с невыраженными симптомами были выявлены пациенты с признаками интерстициального отека легкой степени (15%) и средней степени тяжести (12%). То есть проведение УЗИ легких и плевральной полости пациентам с ХСН позволяет даже при невыраженной клинической симптоматике диагностировать развитие интерстициального отека и может оказать существенное влияние на диагностику стадии ХСН и, соответственно, на объем проводимой терапии и прогноз у данных пациентов.

При УЗИ легких и плевральной полости у 131 пациента с ХСН (38%) выявлено в плевральной полости скопление гомогенной свободной жидкости различного объема от 10 мл до 1 000 мл: правосторонний плеврит обнаружен у 70 больных (53%), левосторонний плеврит – у 21 больного (16%), двухстороннее скопление жидкости в плевральных полостях диагностировано у 40 больных (31%). Частота выявления плеврита у больных ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ, ФК, стадии ХСН по данным УЗИ легких и плевральной полости представлена в табл. 5, 6, 7. Сочетание плеврита и интерстициального отека легких обнаружено у 97 больных (28% от общего количества больных). Изолированный плеврит без отека легких выявлен у 34 больных (10% от общего количества больных).

Из данных, представленных в табл. 5, видно, что у больных ХСНнФВ плеврит согласно результатам УЗИ диагностирован чаще, чем в группах пациентов с ХСНсФВ. В то же время у значительного количества пациентов групп с ХСНунФВ, а также с ХСНсФВ был также диагностирован плевральный выпот, что подтверждает информативность и необходимость проведения УЗИ плевральных полостей для визуализации плеврального выпота у больных ХСН независимо от сократительной способности ЛЖ.

Представляет интерес, что частота выявления плеврального выпота у пациентов с ХСН не имела значимых

различий в зависимости от ФК ХСН. То есть переносимость физической нагрузки – это показатель, на который оказывает влияние комплекс факторов, а наличие плеврального выпота может быть находкой у вполне физически адаптированных пациентов, указывающей на неточную предварительную оценку тяжести ХСН.

У больных ХСН 1-й и 2-й стадии по данным УЗИ плевральных полостей выпот диагностирован значимо чаще, чем в группе больных пред-СН, однако и в этой группе встречались пациенты с плевральным выпотом при

● **Таблица 5.** Частота выявления плеврита у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка по данным УЗИ легких и плевральной полости (%)

● **Table 5.** The frequency of detection of pleurisy in patients with chronic heart failure, depending on the left ventricular ejection fraction according to ultrasound of the lungs and pleural cavity (%)

Плеврит, n = 131	ХСНсФВ, n = 124	ХСНунФВ, n = 120	ХСНнФВ, n = 118	Уровень статистической значимости (p)
Правосторонний плеврит, n = 70	12 (10%)	21 (17,5%)	37 (31%)	$p_1 = 0,119$ $p_2 = 0,052$ $p_3 = 0,0006$
Левосторонний плеврит, n = 21	1 (1%)	4 (3%)	16 (13,5%)	$p_1 = 0,3614$ $p_2 = 0,0089$ $p_3 = 0,0008$
Двухсторонний плеврит, n = 40	6 (5%)	12 (10%)	22 (19%)	$p_1 = 0,235$ $p_2 = 0,0988$ $p_3 = 0,0053$

Примечание. ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; ХСНунФВ – хроническая сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; p_1 – уровень статистической значимости различий между группами ХСНсФВ и ХСНунФВ; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами ХСНунФВ и ХСНнФВ; p_3 – уровень статистической значимости различий между группами ХСНсФВ и ХСНнФВ.

● **Таблица 6.** Частота выявления плеврита у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от ее функционального класса по данным УЗИ легких и плевральной полости (%)

● **Table 6.** The frequency of detection of pleurisy in patients with chronic heart failure according to ultrasound of the lungs and pleural cavity, depending on the functional class of chronic heart failure (%)

Плеврит, n = 131	ФК II, n = 57	ФК III, n = 153	ФК IV, n = 132	Уровень статистической значимости (p)
Правосторонний плеврит, n = 70	10 (17,5%)	25 (16%)	35 (26,5%)	$p_1 = 0,8607$ $p_2 = 0,0905$ $p_3 = 0,2898$
Левосторонний плеврит, n = 21	3 (5%)	6 (4%)	12 (9%)	$p_1 = 0,9791$ $p_2 = 0,1517$ $p_3 = 0,5914$
Двухсторонний плеврит, n = 40	5 (9%)	11 (7%)	24 (18%)	$p_1 = 0,9487$ $p_2 = 0,0129$ $p_3 = 0,2245$

Примечание. ФК – функциональный класс; p_1 – уровень статистической значимости различий между группами ФК II и ФК III; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами ФК III и ФК IV; p_3 – уровень статистической значимости различий между группами ФК II и ФК IV.

- **Таблица 7.** Частота выявления плеврита у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от ее стадии по данным УЗИ легких и плевральной полости (%)
- **Table 7.** The frequency of detection of pleurisy in patients with chronic heart failure according to ultrasound of the lungs and pleural cavity, depending on the stage of chronic heart failure (%)

Плеврит, n = 131	Пред-СН, n = 68	1-я стадия, n = 176	2-я стадия, n = 98	Уровень статистической значимости (p)
Правосторонний плеврит, n = 70	4 (6%)	20 (11%)	46 (47%)	$p_1 = 0,3472$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$
Левосторонний плеврит, n = 21	1 (1,5%)	6 (3%)	14 (14%)	$p_1 = 0,7156$ $p_2 = 0,005$ $p_3 = 0,0192$
Двухсторонний плеврит, n = 40	2 (3%)	13 (7%)	25 (25%)	$p_1 = 0,3519$ $p_2 = 0,0004$ $p_3 = 0,0016$

Примечание. Пред-СН – предсердечная недостаточность; p_1 – уровень статистической значимости различий между группами больных пред-СН и больных ХСН 1-й стадией; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами больных ХСН 1-й и 2-й стадией; p_3 – уровень статистической значимости различий между группами больных пред-СН и ХСН 2-й стадией.

отсутствии клинических проявлений ХСН. Данный факт подчеркивает необходимость всестороннего обследования пациентов с ХСН на любой стадии для большей объективизации состояния пациента с последующей коррективкой диагноза (стадии ХСН) и проводимой терапии.

К аналогичным выводам пришли авторы в работе по оценке легочного застоя у больных с декомпенсированной СН по данным УЗИ легких, при этом частота выявления легочного застоя не зависела от выраженности клинических симптомов и признаков отека [25].

В общей сложности у 234 (68%) больных ХСН, вошедших в исследование, при помощи УЗИ легких и плевральной полости выявлены застойные изменения в виде интерстициальных изменений и скопления гомогенной жидкости в плевральных полостях. У 108 больных ХСН (32%) застойные изменения легких по данным УЗИ отсутствовали.

Помимо УЗИ легких и плевральной полости, всем пациентам с ХСН выполнялась обзорная рентгенография ОГК в прямой и боковой проекциях, по данным которой застойные изменения выявлены у 127 больных ХСН (37%), из них плеврит обнаружен у 69 больных (54%), интерстициальный отек легких выявлен только у 58 пациентов (46%), их сочетание – у 31 пациента (24%). Обзорная рентгенограмма ОГК оказалась неинформативной у 107 больных ХСН (46%) по сравнению с УЗИ легких и плевральной полости, поскольку у данных пациентов застойные изменения легких и плевральной полости не были обнаружены по данным рентгенографии.

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, рентгенография ОГК является стандартным методом визуализации отека легких [12]. Недостатками рентгенологического исследования являются облучение пациента, необходимость дорогостоящего оборудования. И, самое важное,

необходимо отметить, что рентгенологический метод недостаточно чувствителен и специфичен для надежной диагностики застоя в легких даже при наличии признаков и симптомов интерстициального отека легких [11]. При рентгенографии легких в 40% случаев интерстициальный отек легких остается недиагностируемым [13, 14].

Результаты, полученные в исследовании, подтверждаются также работами S. Nakao et al., где установлено, что УЗИ легких и плевральной полости является диагностическим инструментом, гораздо более чувствительным и специфичным для диагностики отека легких у пациентов с одышкой [30].

Известно, что основными клиническими проявлениями при интерстициальном кардиогенном отеке легких являются повышенная утомляемость, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке. Однако данные симптомы неспецифичны и могут быть вызваны не только сердечной патологией, что обуславливает сложность и актуальность проблемы диагностики [7, 8, 9].

Интерстициальный отек легких легкой степени сопровождался утомляемостью и/или одышкой при выраженной физической нагрузке. Жалобы пациентов с интерстициальным отеком легких средней степени тяжести заключались в одышке при физической нагрузке, ортопноэ, слабости, непродуктивном кашле. Интерстициальный отек легких тяжелой степени сопровождался выраженной одышкой при минимальной физической нагрузке, ортопноэ, слабостью, кашлем, хрипами в легких. У части больных (16%) с интерстициальным отеком легких вышеперечисленные жалобы отсутствовали, что было расценено как субклинический интерстициальный отек легких. У 22% больных были симметричные периферические отеки нижних конечностей.

У 17 больных (5%) с ХСН при УЗИ легких и плевральной полости обнаружены субплеврально расположенные участки безвоздушной легочной ткани от 0,7 см до 2,0 см в диаметре с выраженной аэробронхограммой. Также у этих больных выявлены неровность контура и утолщение плевральных листков и признаки одностороннего интерстициального отека легких. Данные изменения соответствовали УЗ-признакам пневмонии и интерстициального некардиогенного отека легких. С целью дообследования выполнена компьютерная томография ОГК, подтвердившая пневмонию и отек легких у больных ХСН. Отличительными признаками интерстициального кардиогенного отека были двухстороннее поражение, ровная и неутолщенная плевральная линия и отсутствие очагов безвоздушной легочной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показывают, что у пациентов с ХСН отмечается частое развитие застойных изменений легких, выявляемых чаще при УЗИ легких и плевральной полости, чем по данным рентгенографии ОГК. Поражение легких по данным УЗИ проявлялось в виде интерстициальных изменений и скопления гомогенной жидкости в плевральных полостях.

Избыточное количество вертикальных В-линий по данным УЗИ определяет степень вовлечения паренхимы легких в интерстициальный воспалительный процесс при ХСН, что может быть рекомендовано в качестве дифференциально-диагностических и прогностических критериев для оценки степени интерстициальных изменений при различных фенотипах ХСН. В-линии могут выявить субклинический интерстициальный отек легких и предоставить полезную информацию для диагностики и прогноза.

Независимо от степени отека, общими клиническими симптомами застоя в легких были утомляемость, одышка и снижение толерантности к физической нагрузке. Несмотря на то, что рентгенография ОГК является стандартным методом визуализации первой линии, она недостаточно чувствительна и специфична для своевременной диагностики застоя в легких даже при наличии признаков

и симптомов интерстициального кардиогенного отека легких. Поскольку перечисленные клинические симптомы и рентгенологические данные неспецифичны, особенно на ранней стадии, а УЗИ легких и плевральной полости выявляет даже субклинические формы интерстициального отека легких, то УЗИ можно рассматривать как предиктивный метод оценки состояния легочной паренхимы, направленный на определение риск-профиля, что, несомненно, является современной парадигмой в здравоохранении.

Результаты работы отражают целесообразность проведения УЗИ легких у пациентов с одышкой, анализа полученных данных в качестве дополнительной информации для постановки диагноза и своевременной коррекции выявленных изменений кардиореспираторного тракта. 

Поступила / Received 10.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2025

Принята в печать / Accepted 03.02.2025

Список литературы / References

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- Cheema KM, Dicks E, Pearson J, Samani NJ. Long-term trends in the epidemiology of cardiovascular diseases in the UK: insights from the British Heart Foundation statistical compendium. *Cardiovasc Res*. 2022;118(10):2267–2280. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac053>.
- 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>.
- Калюжин ВВ, Тепляков АТ, Черногорюк ГЭ, Калюжина ЕВ, Беспалова ИД, Терентьева НН и др. Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(1):134–139. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-134-139>. Kalyuzhin VV, Teplyakov AT, Chernogoryuk GE, Kalyuzhina EV, Besspalova ID, Terentyeva NN et al. Chronic heart failure: syndrome or disease? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(1):134–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-134-139>.
- Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1315–1341. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1922>.
- Zanza C, Sgallietti F, Tesaro M, Longhitano Y, Savioli G, Balzanelli MG et al. Cardiogenic Pulmonary Edema in Emergency Medicine. *Adv Respir Med*. 2023;91(5):445–463. <https://doi.org/10.3390/arm91050034>.
- Терещенко СН, Жиров ИВ, Насонова СН, Николаева ОА, Ледяхова МВ. Патопизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? *Российский кардиологический журнал*. 2016;9(9):52–64. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-52-64>. Tereshchenko SN, Zhironov IV, Nasonova SN, Nikolaeva OA, Ledyakhova MV. Pathophysiology of acute heart failure. What's new? *Russian Journal of Cardiology*. 2016;9(9):52–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-9-52-64>.
- Галевич АС, Терещенко СН, Ускач ТМ, Агеев ФТ, Аронов ДМ, Арутюнов ГП и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, Ageev FT, Aronov DM, Arutyunov GP et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines. 2024. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
- Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ, Бегамбекова ЮЛ, Васюк ЮА, Грганеева АА и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДЧН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, Garganeeva AA et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.
- Mohan IK, Baba KS, Iyyapu R, Thirumalasetty S, Satish OS. Advances in congestive heart failure biomarkers. *Adv Clin Chem*. 2023;112:205–248. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.09.005>.
- Sandhu AT, Tisdale RL, Rodriguez F, Stafford RS, Maron DJ, Hernandez-Boussard T et al. Disparity in the setting of incident heart failure diagnosis. *Circ Heart Fail*. 2021;14(8):e008538. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008538>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>.
- Winkler MH, Touw HR, van de Ven PM, Twisk J, Tuinman PR. Diagnostic Accuracy of Chest Radiograph, and When Concomitantly Studied Lung Ultrasound, in Critically Ill Patients With Respiratory Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(7):e707–e714. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003129>.
- Chiu L, Jairam MP, Chow R, Chiu N, Shen M, Alhassan A et al. Meta-Analysis of Point-of-Care Lung Ultrasonography Versus Chest Radiography in Adults With Symptoms of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2022;174:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.03.022>.
- Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M et al. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure – Digest Version. *Circ J*. 2019;83(10):2084–2184. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0342>.
- Platz E, Jhund PS, Gierd N, Pivetta E, McMurray JJV, Peacock WF et al. Expert consensus document: Reporting checklist for quantification of pulmonary congestion by lung ultrasound in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):844–851. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1499>.
- Čelutkienė J, Lainscak M, Anderson L, Gayat E, Grapsa J, Harjola VP et al. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the heart failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(2):181–195. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1678>.
- Kameda T, Kimura A. Basic point-of-care ultrasound framework based on the airway, breathing, and circulation approach for the initial management of shock and dyspnea. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e481. <https://doi.org/10.1002/ams2.481>.
- Ruben M, Molinas MS, Paladini H, Khalife W, Barbagelata A, Perrone S, Kaplinsky E. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on point-of-care ultrasound in cardiogenic shock. *Drugs Context*. 2023;12:2022-5-8. <https://doi.org/10.7573/dic.2022-5-8>.

20. Naddaf N, Maleki ND, Goldschmidt ME, Kalogeropoulos AP. Point of Care Ultrasound (POCUS) in the Management of Heart Failure: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2024;14(7):766. <https://doi.org/10.3390/jpm14070766>.
21. Palazzuoli A, Beltrami M, Girerd N, Maw A, Ruocco G, Platz E. The assessment, interpretation and implementation of lung ultrasound examinations in Heart Failure: Current evidence and gaps in knowledge. *Eur J Intern Med*. 2024;130:52–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.09.013>.
22. Mozzini C, Di Dio Perna M, Pesce G, Garbin U, Pasini AMF, Ticinesi A et al. Lung ultrasound in internal medicine efficiently drives the management of patients with heart failure and speeds up the discharge time. *Intern Emerg Med*. 2018;13(1):27–33. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1738-1>.
23. Li N, Zhu Y, Zeng J. Clinical value of pulmonary congestion detection by lung ultrasound in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol*. 2021;44(11):1488–1496. <https://doi.org/10.1002/clc.23738>.
24. Кобалава ЖД, Кохан ЛВ, Сафарова АВ, Вацик-Городецкая МВ, Галочкин СА. Современные инструментальные возможности выявления и мониторинга бессимптомного застоя у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4265. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4265>.
Kobalava ZhD, Kokhan LV, Safarova AF, Vatsik-Gorodetskaya MV, Galochkin SA. Potential of modern investigations for detecting and monitoring asymptomatic congestion in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4265. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4265>.
25. Кобалава ЖД, Сафарова АФ, Соловьева АЕ, Кабельо Ф, Мерай ИА, Шаварова ЕК, Виллевалде СВ. Легочный застой по данным ультразвукового исследования у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(8):5–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n534>.
- Kobalava ZhD, Safarova AF, Soloveva AE, Cabello F, Meray IA, Shavarova EK, Villevalde SV. Pulmonary congestion by lung ultrasound in decompensated heart failure: associations, in-hospital changes, prognostic value. *Kardiologiya*. 2019;59(8):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.8.n534>.
26. Изможерова НВ, Попов АА, Кадников ЛИ, Леухненко ИН, Бахтин ВМ. Ультразвуковое исследование легких в диагностике и дифференциальной диагностике застойных явлений при сердечной недостаточности. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(3):90–98. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-90-98>.
Izmozherova NV, Popov AA, Kadnikov LI, Leukhnenko IN, Bakhtin VM. Pulmonary ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis of congestion in heart failure. *Ural Medical Journal*. 2021;20(3):90–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-3-90-98>.
27. Gargani L, Pugliese NR, Frassi F, Frumento P, Poggianti E, Mazzola M et al. Prognostic value of lung ultrasound in patients hospitalized for heart disease irrespective of symptoms and ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):2660–2669. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13206>.
28. Neuteboom OB, Heldeweg ML, Pisani L, Smit MR, Lagrand WK, Cherpanath TG et al. Assessing Extravascular Lung Water in Critically Ill Patients Using Lung Ultrasound: A Systematic Review on Methodological Aspects in Diagnostic Accuracy Studies. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(7):1557–1564. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.02.014>.
29. Heldeweg ML, Vermue L, Kant M, Brouwer M, Girbes ARJ, Haaksma ME et al. The impact of lung ultrasound on clinical-decision making across departments: a systematic review. *Ultrasound J*. 2022;14(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13089-021-00253-3>.
30. Nakao S, Vaillancourt C, Taljaard M, Taljaard M, Nemnom M-J, Woo MY, Stiell IG. Diagnostic accuracy of lung point-of-care ultrasonography for acute heart failure compared with chest X-ray study among dyspneic older patients in the emergency department. *J Emerg Med*. 2021;61(2):161–168. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.02.019>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Л.Р. Пахнова, Л.П. Воронина, Е.М. Добренская

Написание текста – Л.Р. Пахнова

Сбор и обработка материала – Л.Р. Пахнова, Е.М. Добренская

Статистическая обработка данных – Л.Р. Пахнова

Редактирование – Л.П. Воронина

Утверждение окончательного варианта статьи – Л.П. Воронина

Contribution of authors:

Study concept and design – Liya R. Pakhnova, Ludmila P. Voronina, Ekaterina M. Dobrenkaya

Text development – Liya R. Pakhnova

Collection and processing of material – Liya R. Pakhnova, Ekaterina M. Dobrenkaya

Statistical processing – Liya R. Pakhnova

Editing – Ludmila P. Voronina

Approval of the final version of the article – Ludmila P. Voronina

Информация об авторах:

Пахнова Лия Руслановна, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; pakhnova@mail.ru

Воронина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; voroninaluda74@mail.ru

Добренская Екатерина Михайловна, к.м.н., доцент, и. о. заведующего кафедрой лучевой диагностики, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; dobro_katerina@mail.ru

Information about the authors:

Liya R. Pakhnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; pakhnova@mail.ru

Ludmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Immunology with Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; voroninaluda74@mail.ru

Ekaterina M. Dobrenkaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of Radiation Diagnostics, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; dobro_katerina@mail.ru

Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии и возможные терапевтические подходы

И.И. Гасанов[✉], gasanowilkind@yandex.ru

Т.Х. Темирсултанова, temirsyltanova@rambler.ru

Дэрайс – СМ-клиника; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7а, стр. 22

Резюме

В наши дни достигнуты большие успехи в лечении онкологических больных. Перманентно разрабатываются новые медицинские технологии и новые методы лечения. Наблюдается увеличение пятилетней выживаемости для большинства видов рака. Однако вместе с этими успехами возникала проблема, обусловленная кардиотоксичностью химиотерапевтических препаратов. В настоящее время точные механизмы развития кардиоваскулотоксичности при применении химиотерапевтических препаратов не известны. Существует довольно много гипотез, пытающихся объяснить данный патологический феномен. Принципиально можно выделить два механизма развития кардиотоксичности: первый обусловлен нарушением, модификацией процессов репликации, транскрипции ДНК. Второй же обусловлен избыточным образованием активных форм кислорода, истощением антиоксидантной системы, индукцией перекисного окисления липидов, ведущих к повреждению сарколеммы, развитию дисфункции митохондрий и нарушению процессов окислительного фосфорилирования. Имеется большое количество лекарственных препаратов, способных предупредить кардиотоксичность, но их эффекты варьируют и находятся в зависимости от многих факторов. В данной статье была сделана попытка обобщить патофизиологические механизмы кардиоваскулотоксичности, ассоциированные с применением химиотерапевтических препаратов. Подробно рассмотрены механизмы антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, а также потенциальные терапевтические стратегии ее профилактики и лечения. Имеется отчетливая связь между разработкой теоретических основ и их прикладным применением. Совершенствуются методы диагностики, которые уже сегодня позволяют на ранних стадиях выявлять кардиотоксичность. Однако, несмотря на успехи в области диагностики, профилактика и лечение кардиотоксичности остается «темной материей» кардиоонкологии.

Ключевые слова: антрациклины, доксорубицин, дисфункция митохондрий, сердечная недостаточность, фосфокреатин

Для цитирования: Гасанов ИИ, Темирсултанова ТХ. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии и возможные терапевтические подходы. *Медицинский совет.* 2025;19(6):201–213. <https://doi.org/10.21518/ms2025-141>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiotoxicity of anticancer chemotherapy and possible therapeutic approaches

Ilkin I. Gasanov[✉], gasanowilkind@yandex.ru

Tamara Kh. Temirsyltanova, temirsyltanova@rambler.ru

DERAIS – SM-Clinic; 7a, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 125130, Russia

Abstract

Nowadays great advances have been achieved in the treatment of cancer patients. New medical technology, new treatment methods are constantly being developed. Increase in 5 year survival rate is being witnessed for most types of cancer. However along with this success, in parallel to it, another problem is observed, which is induced by the cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. Currently the exact mechanisms behind the cardiovascular toxicity associated with the use of the chemotherapeutic drugs are unknown. There are quite a few hypotheses trying to explain this pathological phenomenon. Fundamentally two mechanisms for the development of cardiotoxicity can be distinguished. The first mechanism is due to disruption and modification of the DNA replication and transcription processes. The second mechanism is caused by excessive formation of reactive oxygen species, depletion of the antioxidant system, induction of lipid peroxidation, leading to damage of the sarcolemma and the development of mitochondrial dysfunction, which in turn causes disruption of the oxidative phosphorylation processes. There are a large number of drugs available to prevent cardiotoxicity, but their effects vary and depend on many factors. This article attempts to summarize the pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity associated with the use of chemotherapeutic drugs. The mechanisms of anthracycline-induced cardiotoxicity, as well as potential therapeutic strategies for its prevention and treatment, are reviewed in detail. There is a clear connection between the development of theoretical foundations and their practical application. Nowadays the diagnostic methods are being improved, which make it possible to detect cardiotoxicity in the early stages. However, despite the advances in the field of diagnostics, prevention and treatment of cardiotoxicity remain as the “dark matter” of cardio-oncology.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, doxorubicin, mitochondrial dysfunction, heart failure, phosphocreatine

For citation: Gasanow II, Temirsyultanova TKh. Cardiotoxicity of anticancer chemotherapy and possible therapeutic approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):201–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-141>.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В наши дни достигнуты большие успехи в лечении онкологических больных. Перманентно разрабатываются новые медицинские технологии, новые методы лечения, а также новые химиотерапевтические препараты. Наблюдается увеличение пятилетней выживаемости больных раком. В соответствии с результатами популяционного исследования EUROCARE-6, в 2020 г. 14 850 человек были живы спустя 5 лет и 9 099 человек спустя 10 лет после постановки диагноза [1]. Выживаемость со временем увеличилась для всех онкологических заболеваний, особенно для рака яичек на 12%, молочной железы, толстой кишки, меланомы кожи примерно на 9–10% и лимфом на 7% [2]. Но вместе с этими успехами возникла проблема, обусловленная кардиотоксичностью химиотерапевтических препаратов.

В результате непосредственного и/или опосредованного негативного воздействия противоопухолевого лечения на структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) отмечается развитие заболеваний de novo и/или прогрессирование уже имеющихся нозологий. Среди них наиболее серьезным является развитие дисфункции миокарда, сопровождающееся ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. От 1 до 5% выживших после рака имеют признаки дисфункции миокарда, ассоциированной противоопухолевым лечением, а у 20% пациентов наблюдается бессимптомное снижение функции ЛЖ [3]. В 2022 г. в свет вышли первые рекомендации по кардиоонкологии, разработанные в сотрудничестве с Европейской ассоциацией гематологов, Европейской ассоциацией радиологов и онкологов, с участием Международного общества кардиоонкологов. В данном документе особого внимания заслуживает предложенная концепция кардиоонкологического континуума, а также определение кардиотоксичности. В соответствии с новой концепцией перед инициацией противоопухолевого лечения и в динамике необходима оценка сердечно-сосудистого риска. В процессе химиотерапии и после ее окончания требуется мониторинг, активное выявление и коррекция кардиоваскулотоксичности, при необходимости изменение тактики ведения, которая проводится консенсусным решением мультидисциплинарной команды. Теперь в понятие кардиотоксичности входит: симптомная и бессимптомная дисфункция миокарда, миокардит, васкулотоксичность, артериальная гипертензия и нарушения ритма сердца [4]. Стоит отметить, что понятие кардиотоксичности по мере накопления новых данных расширяется. В свете отсутствия теории, которая могла бы объяснить и предсказать кардиотоксичность, целью настоящей статьи

является попытка систематизировать имеющиеся на сегодняшний день данные о механизмах кардиотоксичности, подробно разобрать антрациклин-индуцированную кардиотоксичность, познакомить с потенциальными терапевтическими возможностями кардиопротекции.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск информации, литературы проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY, Google Scholar, MEDLINE и EMBASE. Для получения релевантных ответов в вышеперечисленных научных электронных библиотеках в поисковом режиме формировался запрос: «механизмы кардиотоксичности», «антрациклины и кардиотоксичность», «антрациклины и митохондриальная дисфункция», «доксорубин и кардиотоксичность», «ранняя диагностика кардиотоксичности» «профилактика кардиотоксичности» – для материалов, опубликованных до 1 декабря 2024 г. При анализе возможности включения публикаций для последующего изучения учитывалось название и аннотация к каждой отобранной статье. После этого в целевых статьях изучался список литературы всех охваченных исследований для получения дополнительной информации. По завершении системного обзора проводился полный анализ текста отобранных публикаций. Наиболее информативные данные извлекались для последующего формирования основы текущей статьи. Поиск в базах данных (PubMed, eLIBRARY, Google Scholar, MEDLINE и EMBASE) сформировал пул из 251 783 статей, после чего данные статьи сортировались по типу исследования. Для получения наиболее качественной информации использовались систематические обзоры и метаанализ, где собирались и анализировались данные из множества исследований по конкретной теме. Также учитывались рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), эксперименты, когортные и случайные исследования. Помимо этого, исключались статьи с низким качеством исследований и содержанием ошибок, а также с недостаточной доказательной базой. В результате этого общее количество публикаций снизилось до 318, из которых 216 было исключено после полнотекстового анализа, а 102 работы соответствовало критериям включения для последующего анализа. В результате анализа опубликованных статей сформирован обзор.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

В настоящее время точные механизмы развития кардиоваскулотоксичности у пациентов, получающих химиотерапию, не известны. Имеется довольно много гипотез,

пытающихся объяснить данный патологический феномен, в частности, при применении антрациклинов принципиально можно выделить два механизма развития кардиотоксичности: первый обусловлен нарушением, модификацией процессов репликации, транскрипции ДНК. Второй же обусловлен избыточным образованием активных форм кислорода (АФК), истощением антиоксидантной системы, индукцией перекисного окисления липидов (ПОЛ), ведущих к повреждению сарколеммы, развитию дисфункции митохондрий, нарушению процессов окислительного фосфорилирования. Дальнейший каскад событий ведет к дефициту макроэнергетических соединений, дисфункции АТФ-зависимых ионных каналов, нарушению ионного гомеостазиса [5]. Безусловно, возможны и другие варианты развития событий, зависящие в основном от фармакологических характеристик химиотерапевтического препарата. Наиболее частым негативным следствием химиотерапии является развитие дисфункции миокарда, критерием которого является снижение фракции выброса (ФВ) *de novo* на 10% и более либо снижение ФВ менее 50% [3]. Имеется еще один эхокардиографический критерий, являющийся относительно более чувствительным, – снижение глобальной продольной деформации *de novo* на 15% от исходного [6–8]. Но из-за того, что не все УЗИ-аппараты оснащены технологией спекл-трекинга, оценка глобального стрейна в реальной клинической практике несколько осложнена. К тому же программное обеспечение для оценки глобального стрейна у производителей неодинаковое, что снижает воспроизводимость исследования [9].

Дисфункцию миокарда в зависимости от наличия или отсутствия симптомов сердечной недостаточности (СН) делят на симптомную и бессимптомную. С прогностической точки зрения целесообразно было бы выделить еще две категории: обратимая и необратимая дисфункция. Необратимое снижение сократительной функции миокарда, а в некоторых случаях ее быстрое прогрессирующее снижение является значимым предиктором наступления неблагоприятного исхода. Понять, когда именно в процессе химиотерапии происходит трансформация обратимой стадии в необратимую, в настоящее время невозможно. Но известно, что длительность кардиотоксического воздействия, кумулятивная доза, имеющиеся факторы риска, а также наличие и степень тяжести заболеваний ССС значимо увеличивают риск развития необратимой дисфункции миокарда [3, 10]. Непосредственной причиной развития необратимой дисфункции миокарда является гибель кардиомиоцитов, которые у млекопитающих не пролиферируют [11].

Знание механизмов развития кардиоваскулотоксичности необходимо для разработки стратегий профилактики, способов диагностики и лечения. В процессе попытки понять механизм развития дисфункции миокарда у авторов статьи появилась идея провести аналогию с ишемией индуцированным феноменом – гибелью миокарда. Возможно, в результате развития

дисфункции митохондрий, нарушения процессов энергетического обмена, повреждения генетического материала, нарушения синтеза и функции белков, а также в определенной степени микроваскулярной дисфункции происходит снижение сократительной активности миокарда. Поначалу это носит адаптационный характер, своеобразная защитная реакция «страдающего сердца», при которой миокард переходит в состояние гомеостазиса. Вследствие этого происходит значительное снижение интенсивности метаболизма, соответственно, уменьшается потребность миокарда в энергетических субстратах. Это позволяет клетке дальше выполнять свои основные функции: увеличивается резистентность к повреждающему воздействию, сохраняется ее жизнеспособность. Но по мере прогрессирования патологического процесса, экспозиции химиотерапевтического препарата развивается необратимая дисфункция миокарда. Количество функционирующих кардиомиоцитов прогрессивно снижается за счет реализации различных механизмов клеточной гибели: некроза, аутофагии, апоптоза, ферроптоза.

Факторы, потенциально обуславливающие кардиоваскулотоксичность химиотерапевтических препаратов [5]:

1. Избыточное образование АФК, индукция ПОЛ, повреждение различных структурных компонентов митохондрий и кардиомиоцитов.

2. Дисфункция и гибель митохондрий в результате ферроптоза, нарушение и разобщение процессов окисления и фосфорилирования, снижение образования АТФ.

3. Снижение активности АТФ-зависимых транспортных ферментных систем, ведущих к нарушению ионного гомеостазиса, электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, являющихся субстратом для развития нарушений ритма сердца.

4. Кальциевая перегрузка с последующей активацией апоптоза или протеолиза сократительных белков.

5. Нарушение репликации и репарации ДНК, обусловленное нарушением и/или модуляцией функции ферментных белков (ДНК полимеразы, топоизомеразы, хеликазы).

6. Протромботическое состояние, обусловленное как самим онкологическим процессом, так и противоопухолевой терапией, ведущее к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, активации плазменных факторов свертывания, усилению адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

7. Развитие или ухудшение эндотелиальной дисфункции, способствующей развитию и прогрессированию атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, увеличению риска атеротромботического события.

Данное разделение носит достаточно условный характер. Вышеперечисленные факторы могут реализовываться одновременно, при этом одни из них будут являться ведущими и выражены больше, а другие играть роль второй скрипки и воздействовать в меньшей степени. Необходимо отметить, что данные процессы носят преимущественно модифицируемый характер при важном условии их своевременной верификации и адекватной коррекции [3].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Антрациклины, такие как доксорубин, даунорубин и эпирубин, представляют собой класс противоопухолевых препаратов широкого спектра действия, выделяемых из бактерий *Streptomyces*. Эти соединения используются при большом количестве онкологических нозологий: злокачественных новообразованиях пищевода, желудка, бронхов, легкого, печеночноклеточном раке, гематобластах, лимфомах, при раке молочной железы, яичника, предстательной железы. Относительно высокая эффективность данного класса препаратов привела к их широкому применению в онкологической практике [12]. Параллельно с этим стремительно растет количество пациентов с заболеваниями CCC de-novo, обусловленное их высокой кардиотоксичностью. В крупном метаанализе с захватом 22 815 пролеченных антрациклинами людей было выяснено, что у 18% из них развилась бессимптомная, а у 6% симптомная дисфункция ЛЖ [13]. Некоторые исследования демонстрируют, что повреждение миокарда антрациклинами возникает уже через несколько часов после первого введения. Подавляющее большинство случаев кардиотоксичности развивается в течение первого года после завершения лечения, при этом она проявляется и через несколько лет [14, 15]. Предполагается достаточно много механизмов антрациклиновой кардиотоксичности, которая носит дозозависимый характер. Чаще всего в клинической практике используется доксорубин, являющийся наиболее изученным химиотерапевтическим препаратом в отношении риска развития кардиотоксичности [16, 17]. Исследования демонстрируют, что при отсутствии факторов риска доксорубин хорошо переносится в кумулятивной дозе до 300 мг/м², при этом частота развития СН менее 2%. В кумулятивной дозе до 400 мг/м² частота развития СН увеличивается до 7–26%, а при дозе 550–700 мг/м² до 18–48% соответственно. Исходя из этих данных, назначение больших доз антрациклинов необходимо пытаться избегать. При лечении доксорубином его концентрация обычно находится в диапазоне от 0,025 до 0,250 нмоль/л, в то время как в экспериментальных моделях часто достигается доза 1 ноль/л [18].

В зависимости от дозы проявляются разные негативные эффекты. В маленьких дозах основной механизм кардиотоксичности, по-видимому, обусловлен нарушением функционирования топоизомераз (2A и 2B). С увеличением концентрации наблюдается гиперпродукция АФК, индукция ПОЛ, гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, обуславливающих повреждение структурных компонентов кардиомиоцита, в первую очередь митохондрий [19].

Повреждение генетического материала клетки

ДНК является фундаментальной молекулой жизни, сохранение ее целостности имеет первостепенное значение. При ее повреждении имеется достаточно много механизмов, обеспечивающих репарацию ДНК

и сохранение нативной структуры. В зависимости от типа повреждения, а также временной необходимости, с которой нужно восстановить ДНК, реализуются следующие механизмы: прямая репарация, эксцизионная репарация, негомологичное соединение концов, гомологичная рекомбинация. Повреждение ДНК клетки при одном сценарии может привести к ее гибели, а при другом – к трансформации в опухолевую с безграничным потенциалом пролиферации [20]. Одну из ведущих ролей в процессах репарации, репликации, транскрипции и трансляции играют топоизомеразы. Это белки обладают ферментативной активностью и отвечают за топологию ДНК. Во время вышеуказанных процессов происходят множественные топологические изменения. Топоизомеразы способны как раскручивать, так и закручивать нити ДНК, приводя к расслаблению или образованию суперспиралей, а также способны разрывать и лигировать нити ДНК. Эти функции топоизомераз – облигатное условие репарации и репликации. Например, если суперспираль не расслаблена топоизомеразой в достаточной степени, дальнейшее прогрессирование репликационной вилки затруднено или невозможно, что не позволяет клетке эффективно реплицироваться, транскрибироваться, клеточное деление становится невозможным, клетка теряет жизнеспособность [21, 22].

Предполагается два механизма повреждения ДНК антрациклинами. Первый связан с тем, что происходит интеркаляция молекул доксорубина в цепи ДНК, которая приводит к суперспирализации, увеличению их напряжения и, как следствие, возникновению разрывов [23]. Имеется больше доказательств в пользу второго механизма – ингибирования топоизомеразы 2B (Тор2В). Известно, что имеется несколько изоформ топоизомеразы. Наиболее изученными являются Тор2А и Тор2В. Гиперэкспрессия Тор2А наблюдается преимущественно в опухолевых, активно пролиферирующих клетках, в то время как Тор2В экспрессируется в покоящихся клетках. Кардиомиоциты относятся ко второму типу клеток, которые находятся в G0-фазе. Это означает, что основной противоопухолевый эффект доксорубина обусловлен снижением ферментативной активности Тор2А в раковых клетках. А вот кардиотоксичность является следствием изменения активности Тор2В и накопления двухцепочных разрывов, что приводит к нарушению процессов матричного синтеза [24, 25].

Доксорубин может влиять на Тор2В двумя способами: предотвращать связывание белка с ДНК или ингибировать финальную стадию лигирования. Ингибирование связывания происходит также вследствие интеркаляции доксорубина в ДНК [26]. Еще одним аргументом в пользу роли Тор2В является использование дексразоксана. Прием дексразоксана одновременно с доксорубином показал снижение частоты доксорубин-индуцированной дисфункции ЛЖ. Первоначально считалось, что дексразоксан смягчает кардиотоксичность за счет хелатирования железа и подавления ферроптоза [27]. Но недавние исследования показали, что он уменьшает в клетках активность Тор2А и Тор2В, за счет чего количество двухцепочных разрывов существенно снижается. Двухцепочные

разрывы являются наиболее сложными для репарации, которая возможна только за счет негомологического соединения концов. Поэтому данный тип разрыва и является в большинстве случаев причиной гибели клетки, происходящей вследствие накопления критического количества мутаций. В данном случае истощение Top2B дексразоксаном значительно уменьшает частоту двухцепочных разрывов и предотвращает гибель кардиомиоцитов [28]. Еще одним аргументом в пользу этого механизма является то, что другие хелаторы железа не влияют или оказывают значительно меньший эффект на кардиотоксичность [29–31].

Индукция перекисного окисления липидов, дисфункция митохондрий

Другой механизм кардиотоксичности антрациклинов связан с их способностью значимо индуцировать генерацию АФК и экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-8 [32]. Ввиду высокой энергетической потребности кардиомиоциты содержат большое количество митохондрий, занимая до 40% объема клетки и продуцируя до 90% энергии. Это делает их очень чувствительными к таким препаратам, как доксорубин, который обладает высокой аффинностью к кардиолипину. Он является фосфолипидом – важным компонентом внутренней мембраны митохондрий. Доксорубин, связываясь с кардиолипидом, может накапливаться в митохондриях [33–35]. В результате этого ингибируется ферментативная активность трансмембранных белковых комплексов I, II и IV, нарушается функционирование цепи переноса электронов [36]. Определенные оксидоредуктазы, такие как редуктаза цитохром P450 и НАДФ-оксидаза, способны восстанавливать хиноновую структуру в доксорубине, образуя промежуточные семихиноновые соединения. Эти интермедиаты затем трансформируют кислород в супероксид анион и способствуют повышению уровня перекиси водорода и гидроксильных радикалов [37, 38]. Активные формы кислорода повреждают митохондриальные белки, индуцируют ПОЛ, нарушают структуру ДНК кардиомиоцитов и митохондрий, приводя к гибели клетки через механизм ферроптоза. Другое название ферроптоза – «железная смерть». Называется она так по причине усиления процессов ПОЛ в присутствии двухвалентного железа (Fe²⁺), которое окисляется до трехвалентного активными формами кислорода, липидными радикалами (реакция Фентона), катализируя таким образом свободнорадикальный каскад [39, 40].

Имеются данные, в соответствии с которыми доксорубин образует халатные комплексы с внутриклеточным железом, которые далее взаимодействуют с кислородом и благодаря реакции Фентона способствуют генерации АФК [41]. Кроме того, антрациклины могут напрямую взаимодействовать с трансферрином, ферритином. Доксорубин практически сразу после введения нарушает способность ферритина высвобождать железо, усиливая его депонирование как в кардиомиоцитах, так и в неопластических клетках. В течение шести часов большая часть железа, доставленная трансферрином, присоединяется

к ферритину. С одной стороны, это хорошо, т. к. накопление железа за счет усиления свободнорадикального окисления приводит к гибели опухолевых клеток, а с другой – способствует усилению кардиотоксического эффекта [42].

Увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов

Наряду со способностью доксорубина значимо усиливать процессы перекисного окисления липидов, происходит также усиление экспрессии провоспалительных цитокинов. Увеличивается связывающая активность транскрипционного фактора NF- κ B, способного защищать клетку от гибели, в то время как гиперэкспрессия рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR1) ведет к апоптозу кардиомиоцита [43]. Исследования на животных, проведенные преимущественно на крысах, также продемонстрировали роль окислительного стресса и усиления воспаления, обусловленного гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. При кумулятивной дозе доксорубина более 2,5 мг/кг наблюдалось увеличение концентрации TNF- α , IL-1b, IL-6. За счет избыточной экспрессии белка P53 и каспазы-3 отмечалось усиление апоптоза. При гистологическом исследовании наблюдались дегенеративные и некротические изменения в миокарде, лабораторно отмечалось увеличение концентрации тропонина I, КФК МВ, ЛДГ.

Также была выявлена способность доксорубина уменьшать концентрацию глутатиона, подавлять ферменты антиоксидантной системы: глутатион-пероксидазы (GSX-Px), супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT) [44]. Таким образом, мы можем отметить, что на фоне значимой индукции оксидативного стресса, увеличения концентрации активных форм кислорода наблюдается истощение и ингибирование антиоксидантной системы. Данный дисбаланс значительно снижает возможности клеток прерывать цепное свободнорадикальное окисление, что в конечном итоге приводит к необратимым структурным повреждениям, гибели кардиомиоцитов.

Роль белка P53

Белок P53, регулирующий клеточный цикл, выполняет функцию супрессора неопластического процесса, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении поврежденный ДНК активируется. Результатом этого является остановка клеточного цикла в G0-фазе, супрессия репликации ДНК, а при накоплении критического количества поломок запускается апоптоз [45, 46]. Имеются противоречивые данные о роли p53 в развитии антрациклиновой кардиотоксичности. Некоторые исследования демонстрируют, что в ответ на разрывы ДНК, обусловленные введением антрациклинов, происходит активация p53, которая впоследствии при большом количестве мутаций способствует апоптотическому каскаду [47].

P53 может также накапливаться в митохондриях, нарушать их функцию, увеличивать проницаемость наружной мембраны, способствовать открытию митохондриальных пор, вызывая различные повреждения [48, 49].

В результате этих изменений цитохром С может высвобождаться из митохондрий в цитоплазму и индуцировать апоптоз. В некоторых экспериментах с мышами при нокауте гена р53 наблюдается менее выраженная митохондриальная и миокардиальная дисфункция [50, 51]. Данные результаты демонстрируют важную роль р53 в развитии антрациклиновой кардиотоксичности. Вместе с тем имеются исследования, демонстрирующие противоположную картину, а именно защитную роль р53. При низких дозах доксорубина, используемых чаще всего в реальной клинической практике, р53, наоборот, препятствует поздней антрациклиновой кардиотоксичности и не активирует апоптоз [52, 53]. В дополнение к вышеперечисленным механизмам стоит добавить, что антрациклины способны воздействовать на широкий спектр клеточных популяций: фибробласты, эндотелиальные, гладкомышечные и иммунные клетки. В частности, исследования показали, что доксорубин за счет увеличения проницаемости эндотелиальных клеток способствует развитию отеков. Усиливая экспрессию трансформирующего фактора роста β , стимулирует продукцию фибробластами коллагена и приводит к развитию фиброза [54].

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ И ДИАГНОСТИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

В соответствии с европейскими рекомендациями 2022 г. перед инициацией химиотерапии необходимо провести оценку сердечно-сосудистого риска (ССР), активно выявлять и корректировать факторы риска, верифицировать скрыто протекающие заболевания. Затем требуется стратифицировать кардиоваскулотоксический риск, включающий в себя оценку уровня риска согласно специализированному чек-листу, созданному для большинства химиотерапевтических препаратов, оценить сердечно-сосудистый статус по результатам рекомендованных лабораторных и инструментальных методов исследования. В качестве инструментальных методов исследования как для стратификации риска, так и для выявления в динамике кардиотоксичности рекомендуется проведение эхокардиографии с оценкой ФВ, а при наличии спекл-трекинга – оценка глобальной продольной деформации. При недостаточной информативности эхокардиографии следует рассмотреть выполнение МРТ с контрастированием. Среди биомаркеров особого внимания заслуживают NT-proBNP и тропонин I, которые необходимо оценить исходно и в процессе химиотерапии всем онкологическим пациентам [3]. Изложенные механизмы развития кардиотоксичности могут в определенной степени объяснить, почему происходит повышение уровня кардиоспецифических маркеров и натрийуретических пептидов, каковы причины снижения систолической и нарушения диастолической функции миокарда, повышения давления в предсердиях, снижения глобальной продольной деформации или развития других инструментальных признаков дисфункции миокарда. Диагностически значимое изменение вышеназванных параметров в процессе химиотерапии позволяет

своевременно верифицировать кардиотоксичность, назначить кардиопротективную терапию и при необходимости модифицировать протокол противоопухолевого лечения. Таким образом, имеется возможность значительно снизить риск развития сердечной недостаточности, а также других нозологий de novo, улучшить общий прогноз [55].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Понимание механизмов развития кардиотоксичности способствует, с одной стороны, разработке диагностических мероприятий, а с другой – позволяет находить терапевтические стратегии кардиопротекции. Проводится все больше исследований с различными лекарственными препаратами в попытке найти эффекты, снижающие степень кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов. Основываясь на особенностях фармакодинамики лекарственных препаратов, механизмах развития кардиотоксичности, а также имеющихся доказательствах, обсудим потенциальные фармакологические стратегии профилактики и коррекции дисфункции миокарда, обусловленной антрациклинами.

β -адреноблокаторы

Основной эффект препаратов данного класса обусловлен нивелированием избыточного влияния повышенной активности симпатической нервной системы путем блокирования β -адренорецепторов и уменьшением воздействия на них катехоламинов. β -адреноблокаторы широко используются в кардиологии в лечении таких состояний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, СН и т. д. Помимо нивелирования влияния симпатической нервной системы, имеют способность уменьшать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем блокирования β -адренорецепторов в юстагломерулярном аппарате почек. Основным преимуществом перед другими «кардиоваскулярными препаратами» является способность снижать риск развития внезапной сердечной смерти, в особенности у пациентов, имеющих хроническую сердечную недостаточность со сниженной ФВ. В ретроспективном исследовании оценивался кардиопротективный эффект β -блокаторов у пациентов с раком молочной железы, получающих антрациклины и трастузумаб. Было отмечено, что у пациентов, принимающих β -адреноблокаторы до начала и во время химиотерапии, отмечалась меньшая частота развития СН [56]. В другом, уже проспективном рандомизированном исследовании у пациентов с HER-2 позитивным раком молочной железы было продемонстрировано снижение частоты дисфункции миокарда, ассоциированной трастузумабом на фоне приема бисопролола [57]. Имеются исследования и в отношении других препаратов данного класса при терапии антрациклинами. Небиволол, карведилол, атенолол, но не метопролол также снижали степень кардиотоксичности, риск

развития СН. Предполагается, что их кардиопротективный эффект обусловлен не столько блокадой β -адренорецепторов, сколько наличием антиоксидантных свойств, способностью снижать образование АФК, ингибировать ПОЛ, предотвращать апоптоз [58–61]. В частности, в исследовании с небивололом уровень NT-proBNP был меньше, чем в контрольной группе [62].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Давно известно, что при лечении химиотерапевтическими препаратами происходит модуляция активности РААС, проявляющаяся в увеличение синтеза и секреции ренина, ангиотензина, альдостерона, что способствует развитию СН. Среди ингибиторов РААС наиболее назначаемыми препаратами являются ингибиторы АПФ [63]. Представители данного класса препаратов одними из первых продемонстрировали снижение сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций и улучшение качества жизни у пациентов с СН. Потенциально, с одной стороны, улучшение прогноза достигается за счет уменьшения образования ангиотензина II, альдостерона, эндотелина, соответственно, нивелирования их негативных эффектов, а с другой – благодаря увеличению синтеза и секреции брадикинина, а также других плейотропных эффектов, которые замедляют прогрессирование структурно-функциональных изменений при сердечно-сосудистых заболеваниях [64, 65]. Поэтому такие препараты, как эналаприл, периндоприл, каптоприл и лизиноприл, вследствие уменьшения активности РААС продемонстрировали способность противодействовать развитию антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности. Помимо этого, была выявлена их способность нейтрализовывать АФК-ассоциированное повреждение клеток, уменьшать фиброзирование, лимитировать Ca-перегрузку кардиомиоцитов [66–68].

В рандомизированном исследовании оценивалась способность эналаприла снижать степень антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Всего было включено 69 пациентов с диагностированным раком, которые были случайно поровну распределены в группу эналаприла или плацебо. Лекарственный препарат назначался на старте химиотерапии, ФВ оценивалась до и спустя 6 мес. после рандомизации. В группе эналаприла систолическая функция ЛЖ была значительно лучше по сравнению с контрольной [69]. Вместе с тем следует сказать и о том, что кардиопротективный эффект иАПФ при антрациклин-индуцированной кардиотоксичности в зависимости от возрастной категории и типа дисфункции миокарда, по-видимому, несколько различается. В одном из ретроспективных исследований оценивались эффекты эналаприла у детей, у которых после терапии антрациклинами развилась поздняя дисфункция миокарда. Все шесть детей с застойной СН, несмотря на прием эналаприла, умерли. Среди двенадцати детей с бессимптомной дисфункцией миокарда умерло трое [70]. Это свидетельствует о том, что симптомная дисфункция миокарда имеет значительно худший прогноз по сравнению с бессимптомной. Развитие застойной СН в большой степени носит

необратимый характер. Возможно, назначение иАПФ на старте или непосредственно после химиотерапии привело бы к более лучшим результатам.

Схожие с иАПФ эффекты имеются у блокаторов рецептора ангиотензина, реализующихся через блокаду рецепторов I типа [71]. В исследовании с крысами кандесартан продемонстрировал значимое уменьшение даунорубин-индуцированной кардиотоксичности, снижение дисфункции миокарда [72, 73]. Но, к сожалению, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 210 женщин с HER2-позитивным раком молочной железы, получающих кандесартан или плацебо, не было получено улучшение прогноза. Частота сердечно-сосудистых событий, уровень NT-proBNP и тропонина Т значимо не различались в двух группах. Но было выявлено, что в группе кандесартана отмечается меньшее снижение ФВ во время или непосредственно после терапии трастузумабом [74].

Еще одним потенциальным классом препаратов, способных иметь антикардиотоксический эффект, являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Гипотетически позитивное воздействие может реализовываться за счет нивелирования негативных эффектов альдостерона, а именно его способности стимулировать пролиферацию фибробластов, синтез коллагена. Известно, что антрациклины стимулируют экспрессию фактора роста фибробластов, трансформирующего фактора роста β , что приводит к увеличению синтеза в миокарде коллагена I и III типа, ведущего к развитию фиброза [75, 76]. Фиброз миокарда является морфологическим субстратом для возникновения нарушений ритма сердца, а также способствует развитию и прогрессированию диастолической дисфункции, соответственно, СН [20]. С целью оценки кардиопротективного эффекта 83 женщины с раком молочной железы, получающих антрациклины, рандомизировали в группу спиронолактона 25 мг и контрольную. В группе спиронолактона ФВ на фоне химиотерапии снизилась в среднем с 67 до 65%, а в контрольной – с 67 до 53%, что демонстрирует способность данного препарата уменьшать антрациклин-индуцированную кардиотоксичность [77].

В недавнем прошлом появился инновационный препарат валсартан/сакубитрил с двойным механизмом действия, который помимо блокады рецепторов ангиотензина II 1-го типа и нивелирования неблагоприятных эффектов РААС позволяет активировать систему натрийуретических пептидов путем ингибирования активности эндопептидазы – неприлизина. Это совершенно новая концепция, которая включает в себя два подхода, а именно блокаду и активацию одновременно. Взаимодополняющие позитивные эффекты сакубитрила и валсартана на сердечную недостаточность значимо улучшают прогноз и снижают частоту госпитализаций [78]. Исследования на крысах линии Вистар продемонстрировали способность сакубитрила/валсартана предотвращать доксорубин-индуцированную кардиотоксичность. Предполагается, что кардиопротективный эффект, с одной стороны, обусловлен снижением концентрации липидных радикалов и ослаблением

ферроптоза, а с другой – увеличением активности антиоксидантной системы, стимулированием образования глутатионпероксидазы [79, 80]. Эти позитивные эффекты находят свое подтверждение и в других испытаниях [81].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера II типа (НГЛТ-2) – это новый класс препаратов, относительно недавно появившийся на рынке. Изначально они были разработаны для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, но в ходе исследований EMPA-REG OUTCOME и DAPA-HF было продемонстрировано значимое снижение сердечно-сосудистых событий в когорте пациентов с ХСН со сниженной ФВ [82]. Дальнейшие исследования подтвердили улучшение прогноза и в группе пациентов с сохранной ФВ [83, 84]. Речь идет в первую очередь о таких препаратах, как эмпаглифлозин и дапаглифлозин, которые показали наилучшие результаты. Другие представители класса ингибиторов НГЛТ-2 уступают по способности снижать сердечно-сосудистые риски. Точные механизмы замедления прогрессирования СН неизвестны. Появляется все больше данных о том, что ингибиторы НГЛТ-2 способны значимо снижать антрациклин-индуцированную кардиотоксичность. Предполагается, что это достигается за счет уменьшения свободно-радикального окисления, экспрессии провоспалительных цитокинов, снижения степени фибротических процессов. Благодаря предотвращению ферроптоза, апоптоза кардиомиоцитов замедляется развитие и прогрессирование дисфункции миокарда [85, 86]. В одном из доклинических исследований мыши были рандомизированы в две группы: доксорубин + эмпаглифлозин или доксорубин + фуросемид. ФВ оценивалась до инициации терапии и спустя 6 нед. В группе эмпаглифлозина ФВ была значительно лучше: $61,3 \pm 11\%$ против $49,4 \pm 8\%$ в группе фуросемида. Также степень фиброза была на 50% меньше в группе эмпаглифлозина [87].

Статины

Статины имеют широкий спектр показаний, их назначение обоснованно при наличии у пациента высокого или очень высокого риска развития сердечно-сосудистых событий. В определенных ситуациях врач может рассмотреть целесообразность терапии и при умеренном риске. Основная цель – уменьшить риск атеротромботических событий, ассоциированных атеросклерозом. Эффективность терапии статинами в первую очередь оценивается их способностью снижать уровень ЛПНП. В зависимости от категории риска целевые значения ЛПНП, которые необходимо достигнуть, варьируют [88]. Механизм снижения уровня ЛПНП объясняется ингибированием трансмембранного фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА редуктаза). Но вместе с тем имеется множество данных, свидетельствующих о наличии у статинов плеiotропных эффектов, а именно: за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов достигается противовоспалительный эффект, снижение экспрессии матриксных металлопротеиназ стабилизирует

атеросклеротическую бляшку, а за счет уменьшения продукции АФК и снижения уровня ПОЛ улучшается функция митохондрий. В совокупности это позволяет уменьшить уровень апоптоза и ферроптоза кардиомиоцитов, улучшить функцию эндотелиальных клеток [89]. Более того, имеются данные о наличии у статинов антинеопластического эффекта, их способности индуцировать апоптоз в опухолевых клетках [90]. Благодаря этим эффектам статины потенциально могут уменьшать антрациклин-индуцированную кардиоваскулотоксичность, предупреждать развитие дисфункции миокарда, уменьшать частоту атеротромботических событий [91].

С целью оценки возможности статинов предупреждать снижение ФВ было проведено рандомизированное исследование с участием 51 пациента, получающих антрациклины (33 женщины, 18 мужчин, средний возраст 48 лет). С целью оценки ФВ всем участникам до и спустя 6 мес. после инициации химиотерапии выполнялась МРТ сердца. В группе получающих статины отмечалось снижение ФВ в среднем на 2,5%, а в контрольной – на 5,1%. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что профилактическое назначение статинов при химиотерапии антрациклинами может уменьшать степень дисфункции миокарда [92].

Хелаторы железа

Хелаторы железа – лекарственные препараты, способные связывать и выводить из организма железо. Используются при состояниях, приводящих к накоплению в клетках избыточного количества железа, т. к. в организме человека отсутствуют физиологические механизмы его выведения. Свободное железо способно катализировать реакции свободно-радикального окисления, усиливать ПОЛ и играет ключевую роль в механизме клеточной смерти путем ферроптоза. Известно, что антрациклины могут связываться с внутриклеточным железом, образуя хелатные комплексы, которые значительно увеличивают степень токсичности [93]. Причина этому – упомянутые ранее механизмы: депонирование железа в клетках, усиление генерации АФК и ПОЛ за счет реакции Фентона, повреждающих белковые, липидные компоненты, а также генетический материал клетки. Исходя из этих данных была предпринята попытка уменьшить антрациклин-индуцированную кардиотоксичность путем хелатирования железа. В этом отношении имеется достаточно доказательств эффективности хелатора железа дексразоксана. В проведенном метаанализе, куда было включено 7 рандомизированных и 2 ретроспективных исследования с общим количеством пациентов 2 177 с верифицированным раком молочной железы, получающих антрациклины, было продемонстрировано, что дексразоксан значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых событий, в частности СН, не влияя на течение неопластического процесса [94]. Другие представители класса препаратов хелаторов железа уступают дексразоксану или вовсе не влияют на кардиотоксичность. Поэтому были предложены дополнительные гипотетические механизмы снижения кардиотоксичности, в частности способность

дексразоксана нарушать взаимодействие антрациклинов с топоизомеразой 2-бета. Благодаря этому предотвращается нарушение процессов репарации и репликации ДНК, снижается уровень апоптоза [95]. На сегодняшний день дексразоксан является единственным одобренным FDA лекарственным препаратом для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [96].

Метаболические средства

Кардиомиоциты, являясь клетками с высокой энергетической потребностью, очень чувствительны к развитию дисфункции митохондрий, уменьшению образования АТФ. Антрациклины за счет способности накапливаться в митохондриях нарушают функционирование цепи переноса электронов, процессы окислительного фосфорилирования и приводят к развитию энергетического дефицита [97]. Дефицит энергии запускает каскад негативных событий: нарушается функционирование АТФ-зависимых ферментных систем, уменьшается актин-миозиновое взаимодействие и, как следствие, сократимость миокарда, нарушается ионный гетерогенитет и возникают нарушения ритма сердца, происходит накопление кальция и железа, запускающих апоптоз, ферроптоз. Помимо этого, дефицит энергии приводит к усилению образования АФК, индукции ПОЛ, а параллельно с этим происходит ослабление антиоксидантной активности кардиомиоцитов [98, 99].

Использование лекарственных препаратов, способных восполнять дефицит энергии за счет увеличения количества и доступности АТФ, может потенциально ослабить антрациклин-индуцированную кардиотоксичность. Одним из таких молекул является фосфокреатин, который давно известен в качестве лекарственного препарата с кардиопротективными свойствами, являющийся донатором АТФ. Имеется множество исследований, где продемонстрирована способность фосфокреатина уменьшать образование АФК, подавлять ПОЛ, а также снижать апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиоцитов [100, 101]. В метаанализе, включающем в себя 41 контролируемое исследование, 32 из которых были рандомизированными, и проведенном с целью оценки кардиопротективных свойств фосфокреатина, было выявлено, что пациенты, получающие фосфокреатин, имеют более высокую ФВ, менее выраженное повышение КФК-МВ, меньшую частоту аритмий, а также меньше нуждались в инотропной поддержке [102]. Исследование, проведенное в 58 кардиологических и терапевтических отделениях, в котором участвовали 1 007 человек, продемонстрировало достоверное уменьшение функционального класса СН в группе фосфокреатина. Помимо этого, отмечалось существенное улучшение симптомов и признаков ишемии, а также уменьшение частоты желудочковых нарушений ритма [103]. Имеются данные о способности фосфокреатина уменьшать доксорубин-индуцированную кардиотоксичность за счет ингибирования оксидативного стресса и активации трансформирующего фактора роста бета-1. Это увеличивало выживаемость кардиомиоцитов вследствие снижения апоптоза и некроптоза [104]. В другом исследовании за счет активации генов AMPK и PGC-1 α фосфокреатин

стабилизировал функцию митохондрий, значительно снизил маркеры апоптоза, повысил жизнеспособность кардиомиоцитов, подвергшихся воздействию доксорубина. Помимо этого, в исследовании была продемонстрирована способность фосфокреатина улучшать фракцию выброса, а также уменьшать длительность интервала QT. Эти результаты подчеркивают потенциал фосфокреатина в отношении снижения кардиотоксичности, вызванной доксорубином, путем улучшения функции митохондрий и снижения апоптоза [105].

В рамках метаболической терапии нельзя не упомянуть о таком препарате, как триметазидин. Он обладает прямыми цитопротекторными эффектами, оптимизирует обменные процессы в кардиомиоцитах за счет ингибирования бета-окисления жирных кислот и увеличения интенсивности окислительного фосфорилирования. Используется в качестве антиангинального препарата при ишемической болезни сердца, в основном в когорте пациентов с микроваскулярной дисфункцией и хронической окклюзией коронарных артерий [106]. Проведены исследования, демонстрирующие способность триметазидина уменьшать токсический эффект химиотерапии. В некоторых из них с использованием мышинных моделей была выявлена способность триметазидина снижать уровень КФК-МВ, ЛДГ, АлАТ, АсАТ, на фоне введения доксорубина, что может свидетельствовать о наличии потенциального кардиопротективного и гепатопротективного эффекта [107]. В то же время имеются исследования, где триметазидин не повлиял позитивно на доксорубиновую кардиотоксичность [108].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прослеживается отчетливая связь между разработкой теоретических основ развития кардиотоксичности после применения противоопухолевых препаратов и их прикладным применением. Совершенствуются методы диагностики, позволяющие уже сегодня на ранних стадиях выявлять кардиотоксичность. Но несмотря на успехи в области диагностики, профилактика и лечение кардиотоксичности остаются нерешенной задачей. Имеется множество лекарственных препаратов, способных потенциально решить эту проблему, но большинство из них объединяет один недостаток – отсутствие клинических испытаний и, соответственно, отсутствие доказательной базы. Ввиду очень маленького количества рандомизированных исследований хорошего качества, на данный момент невозможно разработать рекомендации с высоким уровнем доказательств. Но несмотря на это, учитывая распространенность проблемы, мы вынуждены находить потенциальные возможности защиты миокарда от токсического воздействия противоопухолевых препаратов. Вышеизложенные данные в определенной степени подтверждают обоснованность назначения некоторых лекарственных препаратов с целью осуществления попытки кардиопротекции. Помимо самих молекул, способных уменьшать выраженность кардиотоксического воздействия, неменьший интерес представляет

момент инициации терапии. Исследования демонстрируют необходимость назначения кардиопротективной терапии до, во время, а также после начала химиотерапии, иными словами, на протяжении всего кардиоонкологического континуума. Время инициации может иметь решающее значение. Но на этом сложности не заканчиваются. Каждый вид рака имеет свои патофизиологические особенности, прогноз зависит от многих переменных, поэтому антикардиотоксический эффект лекарственных

препаратов сильно варьирует от случая к случаю. Все это говорит об острой необходимости проведения крупных многоцентровых рандомизированных исследований, целью которых будет являться получение надежных медицинских данных о возможностях профилактики и лечения кардиотоксичности.



Поступила / Received 24.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2025

Принята в печать / Accepted 14.03.2025

Список литературы / References

- De Angelis R, Demuru E, Baili P, Troussard X, Katalinic A, Chirlaque Lopez MD et al. Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EUROCARD-6): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2024;25(3):293–307. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00646-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00646-0).
- Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1659–1667. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(01\)00646-4](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(01)00646-4).
- Spetz J, Moslehi J, Sarosiek K. Radiation-Induced Cardiovascular Toxicity: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(4):31. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0627-x>.
- 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>.
- Toste JC. Cardio-oncology: Understanding the different mechanisms of cardiovascular toxicity. *Rev Port Cardiol*. 2022;41(7):587–597. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.04.011>.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
- Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, Hristova K, Popescu BA, Vinereanu D et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):489–492. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.06.013>.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>.
- Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):1043–1056. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.012>.
- van der Zanden SY, Qiao X, Neefjes J. New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. *FEBS J*. 2021;288(21):6095–6111. <https://doi.org/10.1111/febs.15583>.
- Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S et al. Dynamics of cell generation and turnover in the human heart. *Cell*. 2015;161:1566–1575. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.026>.
- Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):539–552. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.006>.
- Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. *Am J Cardiol*. 2013;112(12):1980–1984. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.026>.
- Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368:1154–1156. <https://doi.org/10.1056/NEJMCIBR1214975>.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56:185–229. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6>.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869–2879. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Kardiol Pol*. 2016;74(11):1193–1233. (In Polish) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):710–717. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>.
- Chen J, Potlapalli R, Quan H, Chen L, Xie Y, Pouriyeh S et al. Exploring DNA Damage and Repair Mechanisms: A Review with Computational Insights. *BioTech*. 2024;13(1):3. <https://doi.org/10.3390/biotech13010003>.
- Pommier Y, Nussenzweig A, Takeda S, Austin C. Human topoisomerases and their roles in genome stability and organization. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(6):407–427. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00452-3>.
- McKie SJ, Neuman KC, Maxwell A. DNA topoisomerases: Advances in understanding of cellular roles and multi-protein complexes via structure-function analysis. *Bioessays*. 2021;43(4):e2000286. <https://doi.org/10.1002/bies.202000286>.
- Yang F, Kemp CJ, Henikoff S. Doxorubicin enhances nucleosome turnover around promoters. *Curr Biol*. 2013;23(9):782–787. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.03.043>.
- Dadson K, Calvillo-Arguelles O, Thavandiranathan P, Billia F. Anthracycline-induced cardiomyopathy: cellular and molecular mechanisms. *Clin Sci*. 2020;134(13):1859–1885. <https://doi.org/10.1042/CS20190653>.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, Liu LF. Topoisomerase IIβ mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67(18):8839–8846. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-1649>.
- Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The Role of Topoisomerase IIβ in the Mechanisms of Action of the Doxorubicin Cardioprotective Agent Dexrazoxane. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(3):312–320. <https://doi.org/10.1007/s12012-019-09554-5>.
- Deng S, Yan T, Jendry C, Nemecek A, Vincetic M, Gödtel-Armbrust U, Wojnowski L. Dexrazoxane may prevent doxorubicin-induced DNA damage via depleting both topoisomerase II isoforms. *BMC Cancer*. 2014;14:842. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-842>.
- Hasinoff BB, Patel D. The iron chelator Dp44mT does not protect myocytes against doxorubicin. *J Inorg Biochem*. 2009;103(7):1093–1101. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.05.007>.
- Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The oral iron chelator ICL670A (deferriroxo) does not protect myocytes against doxorubicin. *Free Radic Biol Med*. 2003;35(11):1469–1479. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.08.005>.
- Popelová O, Sterba M, Šimůnek T, Mazurová Y, Guncová I, Hroch M et al. Deferiprone does not protect against chronic anthracycline cardiotoxicity in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):259–269. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.137604>.
- Elihu N, Anandaswamy S, Frishman WH. Chelation therapy in cardiovascular disease: ethylenediaminetetraacetic acid, deferoxamine, and dexrazoxane. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(2):101–105. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04397.x>.
- Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C, Castiglione V, Gentile F, Saccaro LF et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):881–890. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10063-9>.
- Chen Y, Jungsuwadee P, Vore M, Butterfield DA, St Clair DK. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Mol Interv*. 2007;7(3):147–156. <https://doi.org/10.1124/mi.7.3.6>.

34. Murphy E, Ardehali H, Balaban RS, DiLisa F, Dorn GW, Kitsis RN et al. Mitochondrial function, biology, and role in disease: a scientific statement from the american heart association. *Circ Res*. 2016;118(12):1960–1991. <https://doi.org/10.1161/RES.0000000000000104>.
35. Aon MA, Cortassa S. Mitochondrial network energetics in the heart. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2012;4(6):599–613. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1188>.
36. Gorini S, De Angelis A, Berrino L, Malara N, Rosano G, Ferraro E. Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7582730. <https://doi.org/10.1155/2018/7582730>.
37. Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, Prezioso L, Illiano M, Quaini F et al. Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: a common factor in the complex milieu of anthracycline cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1521020. <https://doi.org/10.1155/2017/1521020>.
38. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, Joenje H. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther*. 1990;47(2):219–231. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(90\)90088-j](https://doi.org/10.1016/0163-7258(90)90088-j).
39. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(2):135–147. <https://doi.org/10.1038/nrm3737>.
40. Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends Cell Biol*. 2016;26(3):165–176. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.10.014>.
41. Qin Y, Guo T, Wang Z, Zhao Y. The role of iron in doxorubicin-induced cardiotoxicity: recent advances and implication for drug delivery. *J Mater Chem B*. 2021;9(24):4793–4803. <https://doi.org/10.1039/d1tb00551k>.
42. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014;124(2):617–630. <https://doi.org/10.1172/JCI72931>.
43. Zhao L, Zhang B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes. *Sci Rep*. 2017;7:44735. <https://doi.org/10.1038/srep44735>.
44. Khafaga AF, El-Sayed YS. All-trans-retinoic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity: in vivo potential involvement of oxidative stress, inflammation, and apoptosis via caspase-3 and p53 down-expression. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2018;391(1):59–70. <https://doi.org/10.1007/s00210-017-1437-5>.
45. Lane DP, Benichou S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev*. 1990;4(1):1–8. <https://doi.org/10.1101/gad.4.1.1>.
46. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253(5015):49–53. <https://doi.org/10.1126/science.1905840>.
47. McSweeney KM, Bozza WP, Alterovitz W-L, Zhang B. Transcriptomic profiling reveals p53 as a key regulator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cell Death Discov*. 2019;5:102. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03614-x>.
48. Marchenko ND, Zaika A, Moll UM. Death signal-induced localization of p53 protein to mitochondria. A potential role in apoptotic signaling. *J Biol Chem*. 2000;275(21):16202–16212. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.21.16202>.
49. Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, Otsu K, Yamagata H et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature*. 2005;434:652–658. <https://doi.org/10.1038/nature03317>.
50. Baumann K. Cell death: multitasking p53 promotes necrosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(8):480–481. <https://doi.org/10.1038/nrm3401>.
51. Vaseva AV, Marchenko ND, Ji K, Tsirka SE, Holzmann S, Moll UM. p53 opens the mitochondrial permeability transition pore to trigger necrosis. *Cell*. 2012;149(7):1536–1548. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.014>.
52. Li J, Wang P-Y, Long NA, Zhuang J, Springer DA, Zou J et al. p53 prevents doxorubicin cardiotoxicity independently of its prototypical tumor suppressor activities. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(39):19626–19634. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904979116>.
53. Nishi M, Wang P-Y, Hwang PM. Protective role of p53 in doxorubicin-induced cardiomyopathy as a mitochondrial disease. *Mol Cell Oncol*. 2020;7(3):1724598. <https://doi.org/10.1080/23723556.2020.1724598>.
54. Gambardella J, Trimarco B, Iaccarino G, Sorriento D. Cardiac nonmyocyte cell functions and crosstalks in response to cardiotoxic drugs. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1089359. <https://doi.org/10.1155/2017>.
55. Cannizzaro MT, Inerra MC, Passaniti G, Celona A, D'Angelo T, Romeo P, Basile A. Role of advanced cardiovascular imaging in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Heliyon*. 2023;9(4):e15226. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15226>.
56. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):420–426. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055>.
57. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870–877. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830>.
58. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85(11):894–896. <https://doi.org/10.1002/ajh.21840>.
59. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, Fabbì P, Manca V, Nasti S et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol*. 2004;37(4):837–846. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.05.024>.
60. Santos DL, Moreno AJM, Leino RL, Froberg MK, Wallace KB. Carvedilol protects against doxorubicin-induced mitochondrial cardiomyopathy. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002;185(3):218–227. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9532>.
61. Mohamed EA, Kassem HH. Protective effect of nebivolol on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Arch Med Sci*. 2018;14(6):1450–1458. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.79008>.
62. Kaya MG, Ozkan M, Gunbakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2306–2310. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.023>.
63. Rouette J, McDonald EG, Schuster T, Brophy JM, Azoulay L. Treatment and prescribing trends of antihypertensive drugs in 2.7 million UK primary care patients over 31 years: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(6):e057510. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057510>.
64. Sobczuk P, Czerwin'ska M, Kleibert M, Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications. *Heart Fail Rev*. 2022;27(1):295–319. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09977-1>.
65. Ayuna A, Abidin N. The role of neurohormonal blockers in the primary prevention of acute, early, and late-onset anthracycline-induced cardiotoxicity. *Egypt Hear J*. 2020;72(1):59. <https://doi.org/10.1186/s43044-020-00090-0>.
66. Boucek RJ, Steele A, Miracle A, Atkinson J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2003;3(4):319–329. <https://doi.org/10.1385/ct.3.4.319>.
67. Ibrahim MA, Ashour OM, Ibrahim YF, El-Bitar HI, Gomaa W, Abdel-Rahim SR. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT(1)-receptor antagonism equally improve doxorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Pharmacol Res*. 2009;60(5):373–381. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.05.007>.
68. Abd El-Aziz MA, Othman AI, Amer M, El-Missiry MA. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitors captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats. *J Appl Toxicol*. 2001;21(6):469–473. <https://doi.org/10.1002/jat.78>.
69. Rahmanifard M, Vessal M, Noorafshan A, Karbalay-Doust S, Naseh M. The Protective Effects of Coenzyme Q10 and Lisinopril Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: A Stereological and Electrocardiogram Study. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(11):936–946. <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09685-8>.
70. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of Enalapril on Preventing Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17(2):130–139. <https://doi.org/10.1007/s12012-016-9365-z>.
71. Cho DH, Lim IR, Kim JH, Kim MN, Kim YH, Park KH et al. Protective Effects of Statin and Angiotensin Receptor Blocker in a Rat Model of Doxorubicin- and Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1253–1263. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.05.021>.
72. Majhi S, Singh L, Yasir M. Evaluation of Ameliorative Effect of Quercetin and Candesartan in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Vasc Health Risk Manag*. 2022;18:857–866. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S381485>.
73. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC, Shaikh SL, Mone SM et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4517–4522. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.12.102>.
74. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A et al. Angiotensin II-Receptor Inhibition With Candesartan to Prevent Trastuzumab-Related Cardiotoxic Effects in Patients With Early Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1030–1037. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1726>.
75. Brilla CG. Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. *Herz*. 2000;25(3):299–306. <https://doi.org/10.1007/s000590050024>.

76. Buffolo F, Tetti M, Mulatero P, Monticone S. Aldosterone as a Mediator of Cardiovascular Damage. *Hypertension*. 2022;79(9):18991911. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.17964>.
77. Al-Hashedi EM, Abdu FA. Aldosterone Effect on Cardiac Structure and Function. *Curr Cardiol Rev*. 2024;20(4):60–67. <https://doi.org/10.2174/011573403X281390240219063817>.
78. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81–89. <https://doi.org/10.1002/ejhf.196>.
79. Xiaoman Liu, Danlei Li, Wenhui Pi, Bin Wang, Shasha Xu, Lei Yu et al. LCZ696 protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting ferroptosis via AKT/SIRT3/SOD2 signaling pathway activation. *Int Immunopharmacol*. 2022;113(Pt A):109379. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109379>.
80. Yeh JN, Sung PH, Chiang JY, Sheu JJ, Huang CR, Chu YC et al. Early treatment with combination of S531 and entresto effectively preserved the heart function in doxorubicin-induced dilated cardiomyopathic rat. *Biomed Pharmacother*. 2021;141:111886. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111886>.
81. Feng Hu, Senbo Yan, Li Lin, Xiaoxia Qiu, Xinghe Lin, Weiwei Wang. Sacubitril/valsartan attenuated myocardial inflammation, fibrosis, apoptosis and promoted autophagy in doxorubicin-induced cardiotoxicity mice via regulating the AMPK α -mTORC1 signaling pathway. *Mol Cell Biochem*. 2025;480(3):1891–1908. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-05117-7>.
82. 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>.
83. 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>.
84. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. 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>.
85. Quagliarello V, De Laurentiis M, Rea D, Barbieri A, Monti MG, Carbone A et al. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01346-y>.
86. Medina-Hernández D, Cádiz L, Mastrangelo A, Moreno-Arciniegas A, Fernández Tocino M, Cueto Becerra AA et al. SGLT2i Therapy Prevents Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in a Large Animal Model by Preserving Myocardial Energetics. *JACC CardioOncol*. 2025;7(2):171–184. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.12.004>.
87. Sabatino J, De Rosa S, Tammè L, Iaconetti C, Sorrentino S, Polimeni A et al. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01040-5>.
88. 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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
89. Morofuji Y, Nakagawa S, Ujifuku K, Fujimoto T, Otsuka K, Niwa M, Tsutsumi K. Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):151. <https://doi.org/10.3390/ph15020151>.
90. Ahmadi M, Amiri S, Pecic S, Machaj F, Rosik J, Łos MJ et al. Pleiotropic effects of statins: A focus on cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(12):165968. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165968>.
91. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(9):988–989. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2011.05.025>.
92. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, Hamilton CA, Jordan JH, Vasu S et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol*. 2015;31(3):302–307. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.11.020>.
93. Gammella E, Maccarinelli F, Buratti P, Recalcati S, Cairo G. The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2014;5:25. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00025>.
94. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):68–79. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.08.003>.
95. Jirkovský E, Jirkovská A, Bavlovič-Piskáčková H, Skalická V, Pokorná Z, Karabanovich G et al. Clinically Translatable Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity by Dexrazoxane Is Mediated by Topoisomerase II Beta and Not Metal Chelation. *Circ Heart Fail*. 2021;14(11):e008209. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008209>.
96. Tacyildiz N, Turker N, Ucar T, Incesoy Ozdemir S, Dincaslan H, Ortakoylu MY et al. Protective effect of the dexrazoxane against cardiotoxicity of the anthracycline in the treatment of the childhood cancers. *J Clin Oncol*. 2023;41(16 Suppl.):e22001–e22001. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e22001.
97. Varga ZV, Ferdinandy P, Liaudet L, Pacher P. Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):H1453–67. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2015>.
98. Davies KJA, Doroshow JH. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *J Biol Chem*. 1986;261(7):3060–3067. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)35746-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)35746-0).
99. Doroshow JH, Davies KJ. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. II. Formation of superoxide anion, hydrogen peroxide, and hydroxyl radical. *J Biol Chem*. 1986;261(7):3068–3074. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)35747-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)35747-2).
100. Tang Z, Zhang Z, Wang J, Sun Z, Qaed E, Chi X et al. Protective effects of phosphocreatine on human vascular endothelial cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis and in the hyperlipidemic rat model. *Chem Biol Interact*. 2023;383:110683. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110683>.
101. Ahsan A, Han G, Pan J, Liu S, Padhiar AA, Chu P et al. Phosphocreatine protects endothelial cells from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by modulating the PI3K/Akt/eNOS pathway. *Apoptosis*. 2015;20(12):1563–1576. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1175-4>.
102. 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>.
103. Grazioli I, Sttrumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *G Ital Ric Clin Ter*. 1989;10:39–45. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(05\)80478-3](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(05)80478-3).
104. Wang C, Hu L, Guo S, Yao Q, Liu X, Zhang B et al. Phosphocreatine attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting oxidative stress and activating TAK1 to promote myocardial survival in vivo and in vitro. *Toxicology*. 2021;460:152881. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152881>.
105. Qaed E, Almoiliqi M, Liu W, Al-Mashriqi HS, Alyafeai E, Aldahmash W et al. Protective effects of phosphocreatine against Doxorubicin-Induced cardiotoxicity through mitochondrial function enhancement and apoptosis suppression via AMPK/PGC-1 α signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2025;144:113677. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113677>.
106. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>.
107. Sikandar A, Farhat K, Afzal A, Ajmal K, Laeeq M, Khokhar A. Protective Effects Of Trimetazidine Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity And Hepatotoxicity In Mice. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(3):304–309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829541>.
108. Perletti G, Monti E, Paracchini L, Piccinini F. Effect of trimetazidine on early and delayed doxorubicin myocardial toxicity. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1989;302:280–289. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2636823>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Написание текста – И.И. Гасанов

Сбор и обработка материала – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Обзор литературы – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Анализ материала – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Редактирование – Т.Х. Темирсултанова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Гасанов, Т.Х. Темирсултанова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Text development – Ilkin I. Gasanov

Collection and processing of material – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Literature review – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Material analysis – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Statistical processing – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Editing – Tamara Kh. Temirsyltanova

Approval of the final version of the article – Ilkin I. Gasanov, Tamara Kh. Temirsyltanova

Информация об авторах:

Гасанов Илкин Игбал-оглы, врач-кардиолог, Дэрайс – СМ-клиника; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7а, стр. 22; gasanowilkind@yandex.ru

Темирсултанова Тамара Хамзатовна, к.м.н., врач-кардиолог, Дэрайс – СМ-клиника; 125130, Россия, Москва, Старопетровский проезд, д. 7а, стр. 22; temirsyltanova@rambler.ru

Information about the authors:

Ilkin I. Gasanov, Cardiologist, DERAIS – SM-Clinic; 7a, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 125130, Russia; gasanowilkind@yandex.ru

Tamara Kh. Temirsyltanova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, DERAIS – SM-Clinic; 7a, Bldg. 22, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 125130, Russia; temirsyltanova@rambler.ru

Функциональные расстройства в практике врача первичного звена

Е.Ю. Эбзеева^{1✉}, veta-veta67@mail.ru, О.Д. Остроумова^{1,2}, Н.А. Плотникова¹, С.В. Литвинова¹, Т.В. Филиппова¹, И.И. Синицина¹

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

² Первый Московский медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Функциональные расстройства занимают одно из ведущих мест в клинической практике врачей различных специальностей. Как и при коморбидных состояниях, функциональные расстройства могут изменять клинические проявления друг друга и, кроме того, способны имитировать различные органические патологии, включая острые состояния. Такие больные нередко сталкиваются с множеством трудностей на этапе диагностики и лечения. Отсутствие специфических маркеров функциональных расстройств вынуждает врача прибегнуть к дорогостоящим методам обследования, таким как магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, эндоскопические исследования и др. Патогенез функциональных расстройств рассматривается в рамках биопсихосоциальной модели. На развитие функциональных симптомов оказывает влияние ряд таких факторов, как провоцирующие, предрасполагающие, опосредующие и поддерживающие. Психологические факторы играют ведущую роль в оценке состояния здоровья в рамках биопсихосоциальной модели, а стресс рассматривается как один из важных триггеров, ассоциированных с развитием множества хронических заболеваний и состояний. Сердечно-сосудистая система является основной мишенью стрессовой реакции. Данные эпидемиологических исследований демонстрируют ассоциацию между стрессом и развитием инфаркта миокарда, а также между стрессом и острыми нарушениями мозгового кровообращения. Кроме того, психологический стресс приводит к изменениям частоты сердечных сокращений, вариабельности сердечного ритма и изменяет циркадный ритм. Симптоматическая терапия при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы способствует облегчению состояния пациента и оказывает значительный психотерапевтический эффект. Ее действие направлено на быстрое купирование ведущего симптома, что предотвращает хронизацию процесса. У пациентов с функциональными расстройствами важно соблюдать правила назначения различных групп препаратов с учетом их клинических эффектов, особенностей взаимодействия, сроков применения и индивидуальной чувствительности пациентов.

Ключевые слова: коморбидные состояния, симптоматическая терапия, функциональные симптомы, стресс, психологический стресс

Для цитирования: Эбзеева ЕЮ, Остроумова ОД, Плотникова НА, Литвинова СВ, Филиппова ТВ, Синицина ИИ. Функциональные расстройства в практике врача первичного звена. *Медицинский совет*. 2025;19(6):214–220. <https://doi.org/10.21518/ms2025-174>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Functional disorders in primary care physician practice

Elizaveta Yu. Ebzeeva^{1✉}, veta-veta67@mail.ru, Olga D. Ostroumova^{1,2}, Natalia A. Plotnikova¹, Svetlana V. Litvinova¹, Tatiana V. Filippova¹, Irina I. Sinitsina¹

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

Abstract

Functional disorders occupy one of the leading places in the clinical practice of doctors of various specialties. As in comorbid conditions, functional disorders can alter each other's clinical manifestations, and in addition are capable of mimicking various organic pathologies, including acute conditions. Such patients often face many difficulties at the stage of diagnosis and treatment. The lack of specific markers of functional disorders forces the doctor to resort to expensive examination methods, such as magnetic resonance imaging, computed tomography, endoscopic examinations and others. The pathogenesis of functional disorders is considered within the framework of a biopsychosocial model. The development of functional symptoms is influenced by a number of factors such as provoking, predisposing, mediating and supporting. Psychological factors play a leading role in health assessment within the biopsychosocial model, and stress is seen as one of the important triggers associated with the development of multiple chronic diseases and conditions. The cardiovascular system is the primary target of the stress response. Data from epidemiological studies demonstrate an association between stress and the development of myocardial infarction, as well as between stress and acute cerebrovascular accidents. In addition, psychological stress leads to changes in heart rate, heart rate variability, and alters circadian rhythm. Symptomatic therapy for functional disorders of the cardiovascular system helps to alleviate the patient's condition and has a significant psychotherapeutic effect. Its action is aimed

at quick relief of the leading symptom, which prevents the chronization of the process. In patients with functional disorders, it is important to follow the rules for prescribing different groups of drugs, taking into account their clinical effects, interaction characteristics, timing of use and individual sensitivity of patients.

Keywords: comorbid conditions, symptomatic therapy, functional symptoms, stress, psychological stress

For citation: Ebzeeva EYu, Ostroumova OD, Plotnikova NA, Litvinova SV, Filippova TV, Sinitsina II. Functional disorders in primary care physician practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):214–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-174>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время функциональные заболевания – это расстройства, при которых не выявляются органические нарушения, объясняющие симптомы данного состояния даже при тщательном обследовании [1]. С такими пациентами в своей практике сталкиваются врачи разных специальностей [2], что подчеркивает высокую распространенность этой проблемы в клинической практике. Симптомы, характерные для функциональных заболеваний, могут варьироваться от острых до хронических и от легких до тяжелых. Они способны существенно ухудшить качество жизни пациента, привести к снижению трудоспособности, вплоть до инвалидизации, а также внести значительный вклад в общее глобальное бремя болезней [3, 4].

Согласно исследованиям J. Hamilton et al. [5], примерно каждая четвертая консультация (20–25%) на уровне первичной медико-санитарной помощи связана с наличием функциональных соматических жалоб. В условиях стационарного лечения этот показатель еще выше – около трети всех госпитализированных пациентов (35%) имеют подобные симптомы [5]. Следует отметить, что качество жизни пациентов с функциональными расстройствами страдает значительно больше, чем у больных с органическими изменениями: они чаще обращаются за медицинской помощью, проходят многочисленные диагностические исследования, и, как правило, назначаемая терапия у них неэффективна [6].

Диагноз «функциональное расстройство» того или иного органа или системы часто ставится методом исключения после проведения множества инструментальных и лабораторных исследований, которые не выявляют каких-либо патологических изменений [6]. Сложности в диагностике функциональных расстройств связаны с несколькими ключевыми факторами: отсутствием объективных диагностических критериев, недостаточными знаниями медицинских работников о функциональных расстройствах или недооценке их влияния на состояние пациента. Это, в свою очередь, может приводить к назначению необоснованных обследований, усложнению процесса постановки диагноза и неэффективному лечению [6].

Термин «функциональные заболевания» был предложен в 80-х годах XX в. [7]. В разных направлениях медицины создаются научные организации, изучающие клинические проявления и патогенез отдельных функциональных расстройств. [6]. Среди наиболее известных выделяют «Римский фонд», являющийся ведущей организацией в отношении функциональных заболеваний

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [8, 9] ассоциацию Функционально-неврологических расстройств (Functional Neurological Disorders Society) и другие сообщества и группы. Детальные исследования разных функциональных расстройств выявили множество общих закономерностей в их патогенезе и клинических проявлениях. Симптомы могут проявляться одновременно или последовательно, создавая сложную картину для диагностики и лечения [10].

Так, на приеме у врачей разных специальностей встречаются следующие функциональные симптомы: в аллергологии – множественная химическая чувствительность; в гастроэнтерологии – синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная (неязвенная) диспепсия; в гинекологии – хронические тазовые боли, предменструальный синдром; после инфекционных заболеваний – синдром хронической усталости; в кардиологии – некардиальные боли в грудной клетке; в неврологии – головная боль напряжения, боли в спине, функциональное головокружение и др.; в пульмонологии – гипервентиляционный синдром; в ревматологии – фибромиалгия; в стоматологии – атипичные лицевые боли; в урологии – интерстициальный цистит, абактериальный простатит [11].

Хронические болевые синдромы и разнообразные субъективные ощущения, такие как головокружение, нехватка воздуха, утомляемость, ощущение кома в горле, преобладают в клинической картине большинства перечисленных заболеваний. Наряду с субъективными симптомами, выявляются и объективно регистрируемые нарушения (изменения частоты и характера стула, тахикардия, подъемы артериального давления, изменения паттерна дыхания, отечность, признаки неспецифического нарушения иммунитета и др.) [11, 12]. Преобладание функциональных симптомов выявляется на уровне популяции, приема врача общей практики и среди больных, направленных на консультацию к специалисту [13]. Наиболее часто функциональная патология проявляется кардиологическими и гастроэнтерологическими жалобами. Углубленное обследование пациентов, проходивших лечение в течение нескольких лет в поликлинике по поводу стенокардии, показало, что в трети случаев заболевание отсутствует, и в основе их симптомов лежит функциональная патология [3].

ТЕРМИНОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

В отечественной медицине в терапевтической практике функциональные расстройства чаще всего обозначают как «нейроциркуляторная дистония», в гастроэнтерологии

существует СРК, в неврологии используют термины «синдром вегетативной дистонии» или «астено-невротические реакции» [11, 14], которые не имеют коды в МКБ-10. В международной практике в настоящее время термины «синдром вегетативной дистонии» и «нейроциркуляторная дистония» практически не употребляются. Со временем данные понятия стали восприниматься как обобщенные и недостаточно точные для описания клинических состояний. Как правило, врачи предпочитают использовать конкретные термины, отражающие специфику симптомов и предполагаемые механизмы их возникновения [11].

Патогенез функциональных расстройств рассматривается в рамках биопсихосоциальной модели. Ряд таких факторов, как провоцирующие (физические и/или психофизиологические события), предрасполагающие (жизненные события, эмоциональные расстройства и личностные черты), опосредующие (ощущение реальности болезни и ожидание последствий) и поддерживающие (внимание, направленное на себя) оказывают влияние на развитие функциональных симптомов [15]. Психологические факторы играют ведущую роль в оценке состояния здоровья в рамках биопсихосоциальной модели. Основной характеристикой функциональных расстройств является их полисистемность [15]. Функциональные расстройства обусловлены нарушениями в работе центральных регуляторных систем организма, таких как вегетативная нервная система и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (т. е. высвобождение кортикотропин-рилизинг-фактора, адренкортикотропного гормона, глюкокортикоидов) [16, 17]. Эти системы контролирует множество функций организма, включая пищеварение, сердечно-сосудистую деятельность, иммунную реакцию и др. Дисфункция в одной из этих систем приведет к появлению симптомов, затрагивающих разные органы, чем и объясняется полисистемность [11, 15]. Кроме того, для них типичны стрессирующий характер симптомов, эмоционально-мотивационные расстройства, когнитивные искажения, расстройства поведения, реакция на отвлечение, а также личностные особенности и психогенные ситуации в каждом конкретном случае [15].

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА КАК ОСНОВНАЯ МИШЕНЬ СТРЕССОВОЙ РЕАКЦИИ

Канадский физиолог Ганс Селье впервые использовал термин «стресс» для описания ряда общих симптомов у пациентов, страдающих различными заболеваниями [18, 19]. С 1936 г. он начал изучение влияния психологического стресса на организм человека и описал физиологию стресса в рамках общего адаптационного синдрома. Он включает три стадии: тревогу или мобилизацию, сопротивление и истощение [20].

Психоземotionalный стресс оказывает воздействие на все системы организма. Сердечно-сосудистая система является основной мишенью стрессовой реакции [21, 22]. Данные эпидемиологических исследований демонстрируют ассоциацию между стрессом и развитием инфаркта миокарда [23], а также между стрессом и острыми нарушениями мозгового кровообращения [24, 25].

Исследователи определяют значительную роль вегетативной нервной системы в регуляции артериального давления. Нарушение в ее работе влияет на вариабельность артериального давления и вариабельность сердечного ритма [26]. Высокая вариабельность и повышение скоростных показателей артериального давления приводят к ускорению кровотока в периферических сосудах и создают предпосылки их моделированию в молодом возрасте [27].

Исследования ученых продемонстрировали, что повышенная нагрузка на работе у сотрудников офиса приводит к умеренному увеличению систолического артериального давления [28], а уровень повышения артериального давления в рабочее время четко коррелирует с частотой развития поражения органов-мишеней [29].

Психологический стресс приводит к изменениям частоты сердечных сокращений и вариабельности сердечного ритма [30, 31]. Кроме того, стресс может вызывать ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма и оказывать воздействие на сердечный выброс, приводя к снижению фракции выброса левого желудочка [24, 32–34].

При стрессе меняется циркадный ритм [35, 36]. В исследовании итальянских ученых показано недостаточное снижение артериального давления у пациентов под воздействием стресса. После разделения на группы, в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, у пациентов было выявлено, что только у лиц с нормальным уровнем артериального давления определялось снижение ночного артериального давления, связанное со стрессовыми жизненными событиями [37].

Низкая стрессоустойчивость и избыточная тревога ведут к формированию психовегетативного синдрома, клинические проявления которого сопровождаются психическими и вегетативными симптомами, такими как усиленное или учащенное сердцебиение, потливость, холодные и влажные ладони, ощущение нехватки воздуха, сухость во рту, ощущение кома в горле, боль или дискомфорт в груди (кардиалгия), тошнота (рвота), диарея или другие желудочно-кишечные расстройства, ощущение головокружения, неустойчивости или приближающегося обморока, парестезии, озноб или приливы жара, учащенное мочеиспускание, тремор и другие симптомы [38].

Когда речь идет о кардиальной патологии, то важно уметь отличить боль в области сердца органической природы от боли функционального характера (психогенного или невротического). При кардиалгии локализация болей в области сердца наиболее часто проецируется на область верхушки сердца и прекардиальную область. Может наблюдаться как «миграция» болей, так и устойчивая локализация боли. Разнообразен характер болевых ощущений. Преимущественно это ноющие, колющие, давящие, жгучие, сжимающие или пульсирующие боли, чаще всего волнообразного характера. Боль сохраняется после прекращения физической нагрузки или при употреблении нитроглицерина. Кардиалгии невротического (психогенного) генеза прекращаются после приема седативных средств [3]. По длительности боли в области сердца чаще всего продолжительные, беспокоят больного в течение

многих лет, иногда с юношеского возраста, что косвенно подтверждает их неорганический характер, но могут быть и кратковременные боли. Для невротических (психогенных) болей иррадиация в шею и нижнюю челюсть нехарактерна и типична для стенокардии. Боли могут распространяться на левую руку, левое плечо, под левую лопатку или подреберье, что достаточно закономерно для невротических болей, а также в правую половину грудной клетки и даже в поясничную область [3]. Однако даже в тех случаях, когда врач наблюдает типичные признаки кардиалгии у пациента, важно исключить наличие ишемической болезни сердца, в частности стенокардии, и в этой ситуации всегда требуется дополнительное обследование, вплоть до коронароангиографии [3].

Таким образом, воздействие стресса может оказывать существенное влияние на психологическое благополучие человека и являться фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и других заболеваний.

ТЕРАПИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Симптомы функциональных расстройств схожи с проявлениями органических заболеваний, поэтому пациенты часто обращаются за помощью к врачам общей практики, терапевтам или неврологам. Несмотря на преобладание в клинической картине таких симптомов, как боль и вегетативные расстройства, лечение функциональных расстройств сегодня основано на комплексной терапевтической стратегии, включающей как психофармакотерапию, так и психотерапию. Основными задачами терапии ФР являются: купирование ведущего симптома или синдрома; воздействие на вторичные синдромы (тревогу, фобии, в т. ч. агорафобию, депрессию, астению); профилактика рецидивов и дальнейшего прогрессирования болезни [6].

Для достижения этой цели применяется симптоматическая, патогенетическая и профилактическая терапия. Разъяснительная беседа врача и использование плацебо-терапии могут играть значимую роль в улучшении состояния пациентов с функциональными расстройствами. Исследования показали, что у 35–42% больных, страдающих функциональными расстройствами, удалось добиться существенного улучшения состояния только с помощью плацебо-терапии [6].

Симптоматическая терапия играет ключевую роль и направлена на быстрое купирование ведущего симптома, что способствует облегчению состояния больного и оказывает значительный психотерапевтический эффект, поскольку снимает страх угрожаемого заболевания. Важно отметить, что купирование ведущего симптома предотвращает хронизацию процесса [6]. В качестве симптоматической терапии для большинства функциональных расстройств применяются фармакологические препараты – т. н. «лечение по требованию». Это лечение действует по принципу «здесь и сейчас» и является кратковременной терапией, которая в последующем будет отменена [6].

Патогенетическая терапия функциональных расстройств направлена на устранение первопричин заболевания

и предотвращение повторных обострений, что отличает ее от симптоматической терапии, нацеленной лишь на временное облегчение симптомов. В многочисленных мультицентровых плацебо-контролируемых исследованиях показано, что базовыми препаратами в лечении функциональных расстройств являются антидепрессанты [6]. При выборе лекарственного препарата ключевыми факторами являются клиническая картина болезни и особенности действия препарата [6].

В рамках общесоматической практики специалисты разного профиля применяют препарат Валокардин, основными показаниями к назначению которого являются функциональные расстройства сердечно-сосудистой системы (кардиалгия и синусовая тахикардия), неврозы, сопровождающиеся раздражительностью, беспокойством, страхом; бессонница (затруднение засыпания); состояния возбуждения, сопровождающиеся выраженными вегетативными реакциями¹ [39].

В состав Валокардина (капли для приема внутрь) входит фенобарбитал 18,40 мг и этилбромизовалерианат 18,40 мг, мятное масло, хмелевое масло, этанол 96%, калия гидроксид и вода очищенная². Фенобарбитал обладает седативным и мягким снотворным эффектом, что способствует снижению возбуждения ЦНС и облегчает наступление естественного сна. Этилбромизовалерианат оказывает седативное, снотворное и спазмолитическое действие. Масло мяты усиливает терапевтический эффект основных компонентов и оказывает легкое спазмолитическое и обезболивающее действие [40].

Препарат выпускается в форме капель для приема внутрь и применяется до еды с небольшим количеством жидкости. Взрослым назначают по 22–30 капель 3 раза в день. При нарушениях засыпания дозу можно увеличить до 45 капель. Дозировка и длительность применения препарата устанавливаются индивидуально врачом³. Следует отметить, что при кратковременном применении препарата отсутствует эффект привыкания и низкая вероятность развития когнитивных нарушений.

Назначение Валокардина требует особой осторожности в ряде случаев. Одновременное применение с нейролептиками и транквилизаторами усиливает, а со стимуляторами центральной нервной системы ослабляет действие каждого из компонентов препарата. Алкоголь усиливает эффекты препарата Валокардин и может повышать его токсичность, что необходимо учитывать при назначении. При длительном применении препарата возможно формирование лекарственной зависимости, а также накопление брома в организме и развитие отравления⁴.

Было показано, что применение валокардина в составе комплексной терапии эффективно при вегетативных расстройствах, ассоциированных с острым и хроническим стрессом [39]. При использовании валокардина коротким курсом в терапевтической дозировке 15 капель 3 раза в день отмечалось заметное уменьшение клинических

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата валокардин для медицинского применения. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/valokordin-674>.

² Там же.

³ Там же.

⁴ Там же.

проявлений соматоформной вегетативной дисфункции, при этом препарат не оказывал негативного влияния на когнитивные функции, обладал хорошей переносимостью и не вызывал привыкания [39].

Препарат Валокордин эффективно купирует различные стресс-индуцированные реакции, в т. ч. стресс, тревожные расстройства, симптомы вегетативной дисфункции и нарушения засыпания, а также хорошо переносится и удобен в применении, что повышает приверженность пациентов к терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность у пациентов общесоматического профиля подразумевает наличие у одного пациента нескольких заболеваний, которые могут взаимно усугублять

течение друг друга, а также усложнять диагностику и лечение. Сочетание стресса, тревожных расстройств и нарушений сна способствует развитию и усугублению соматической патологии.

Валокордин® (Krewel Meuselbach GmbH, Германия) является препаратом выбора при функциональных расстройствах сердечно-сосудистой системы, проявляющихся кардиалгией и синусовой тахикардией, способствует регрессу вегетативных и аффективных симптомов при тревожных состояниях, сглаживает вегетативные проявления постстрессовых реакций, стрессогенные ситуации и нарушения сна. Препарат рекомендован к широкому применению в общей врачебной практике.



Поступила / Received 21.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025

Принята в печать / Accepted 11.04.2025

Список литературы / References

- Reuber M, Mitchell AJ, Howlett SJ, Crimlisk HL, Grünwald RA. Functional symptoms in neurology: questions and answers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):307–314. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.048280>.
- Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet*. 1999;354(9182):936–939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08320-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08320-2).
- Поздняков ЮМ, Волков ВС. Функциональные болезни сердца – новые реалии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(7):95–101. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1650>.
- Pozdnyakov YuM, Volkov VS. Functional heart diseases – new realities. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2009;8(7):95–101. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1650>.
- Rice AS, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. *Pain*. 2016;157(4):791–796. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000454>.
- Hamilton J, Campos R, Creed F. Anxiety, depression and management of medically unexplained symptoms in medical clinics. *J R Coll Physicians*. 1996;30(1):18–21. [https://doi.org/10.1016/S0035-8819\(25\)00471-4](https://doi.org/10.1016/S0035-8819(25)00471-4).
- Дюкова ГМ. Функциональные расстройства в общей медицинской практике: диагностика и терапия. *Лечащий врач*. 2021. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437975>.
- Dyukova GM. Functional disorders in general medical practice: diagnostics and therapy. *Lechaschi Vrach*. 2021. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/partners/velaxin/15437975>.
- Trimble MR. Functional diseases. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6357):1768–1770. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6357.1768>.
- Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1997;112(6):2120–2137. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.agast972120>.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008>.
- Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med*. 2001;134(9):868–881. https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_part_2-200105011-00011.
- Дюкова ГМ, Голубев ВЛ, Погромов АП, Мнацаканян МГ. Функциональные расстройства: систематика клинических проявлений и патогенез. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):137–144. <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121137-144>.
- Dyukova GM, Golubev VL, Pogromov AP, Mnatsakanyan MG. Functional disorders: pathogenesis and systematic of clinical presentation. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(12):137–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116121137-144>.
- Аверко НН. Функциональная сердечно-сосудистая патология. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010;14(2):62–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnaya-serdechno-sosudistaya-patologiya>.
- Averko NN. Functional cardiovascular pathology. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2010;14(2):62–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnaya-serdechno-sosudistaya-patologiya>.
- Burton CD. *The ABC of Medically Unexplained Symptoms*. BMJ Books, Wiley-Blackwell; 2013. 70 p.
- Дюкова ГМ, Голубев ВЛ. *Функциональные неврологические расстройства: диагностика и терапия*. М.: МЕДпресс-информ; 2022. 756 с. Режим доступа: https://static.insales-cdn.com/files/1/942/23479214/original/funkc_nevrologicheskie_rasstoistva_sod_i_primeri_str.pdf.
- Дюкова МГ. Эмоциональные и поведенческие расстройства при органических заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(1):22–30. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/emotsionalnye_i_povedencheskie_rasstroystva_pri_organicheskikh_zabolevaniyakh_v_yubileynaya_rossiysk.html.
- Dyukova GM. Emotional and behavioral disorders in organic diseases. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(1):22–30. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/emotsionalnye_i_povedencheskie_rasstroystva_pri_organicheskikh_zabolevaniyakh_v_yubileynaya_rossiysk.html.
- Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. Stress in cardiovascular diseases. *Med Sci Monit*. 2002;8(5):RA93–RA101. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12011786/>.
- Golbidi S, Frisbe JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(12):H1476–1498. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00859.2014>.
- Rogers HL. Heart disease and the stress hypothesis in the mid-twentieth century: a historical review. *Psicol Refl Crit*. 2016;29:47. <https://doi.org/10.1186/s41155-016-0053-5>.
- Selye H. *The story of the adaptation syndrome*. Canada: Medical Publishers; 1952. 225 p.
- Холодова ИН, Зайденварг ГЕ. Стресс: как уменьшить его влияние на качество жизни человека. *РМЖ*. 2018;2(II):113–117. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Stress_kak_umenyshity_ego_vliyaniye_na_kachestvo_gizni_cheloveka/.
- Kholodova IN, Zaydenvarg GE. Stress: how to reduce its impact on a person's quality of life. *RMJ*. 2018;2(II):113–117. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Stress_kak_umenyshity_ego_vliyaniye_na_kachestvo_gizni_cheloveka/.
- Порядин ГВ. *Стресс и патология*. М.: РГМУ; 2009. 24 с. Режим доступа: <https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/pathophysiology/stress.pdf>.
- Esler M. Mental stress and human cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt B):269–276. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.011>.
- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA et al. INTERHEART investigators. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17019-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17019-0).
- Kivimäki M, Jokela M, Nyberg ST, Singh-Manoux A, Franssön EI, Alfredsson L et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet*. 2015;386(10005):1739–1746. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60295-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60295-1).
- Männistö T, Mendola P, Vääräsmäki M, Järvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, Savanto E. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013;127(6):681–690. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128751>.
- Земцовский ЭВ, Тихоненко ВМ, Реева СВ, Демидова ММ. *Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы*. СПб.: ИНКАРТ; 2004. 80 с.

27. Феськова АА, Перцев НВ, Резова НВ. Вариабельность артериального давления у лиц молодого возраста. *Молодой ученый*. 2017;139(5):92–95. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/139/39130/>.
28. Feskova AA, Pertsev NV, Rezova NV. Variability of blood pressure in young people. *Young Scientist*. 2017;139(5):92–95. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/139/39130/>.
29. Guimont C, Brisson C, Dagenais GR, Milot A, Vézina M, Mâsse B et al. Effects of job strain on blood pressure: a prospective study of male and female white-collar workers. *Am J Public Health*. 2006;96(8):1436–1443. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.057679>.
30. Антропова ОН, Осипова ИВ, Лобанова НА, Шахматова КИ. Особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(2):10–14. Режим доступа: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1649/1314>.
31. Antropova ON, Osipova IV, Lobanova NA, Shakhmatova KI. Target organ damage in stress-induced arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2009;8(2):10–14. (In Russ.) Available at: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1649/1314>.
32. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investig*. 2018;15(3):235–245. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>.
33. Punita P, Saranya K, Kumar SS. Gender difference in heart rate variability in medical students and association with the level of stress. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016;5(6):431–437. <https://doi.org/10.5455/njppp.2016.6.0102325042016>.
34. Wokhlu A, Pepine CJ. Mental Stress and Myocardial Ischemia: Young Women at Risk. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(9):e004196. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004196>.
35. Child N, Hanson B, Bishop M, Rinaldi CA, Bostock J, Western D et al. Effect of mental challenge induced by movie clips on action potential duration in normal human subjects independent of heart rate. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):518–523. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.000909>.
36. Buckley U, Shivkumar K. Stress-induced cardiac arrhythmias: The heart-brain interaction. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(1):78–80. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.05.001>.
37. Crowthers R, Thi Mong Nguyen T, Martinez D. Circadian disruptions and their role in the development of hypertension. *Front Neurosci*. 2024;18:1433512. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1433512>.
38. Agorastos A, Nicolaides NC, Bozikas VP, Chrousos GP, Pervanidou P. Multilevel Interactions of Stress and Circadian System: Implications for Traumatic Stress. *Front Psychiatry*. 2020;10:1003. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01003>.
39. Fallo F, Barzon L, Rabbia F, Navarrini C, Conterno A, Veglio F et al. Circadian blood pressure patterns and life stress. *Psychother Psychosom*. 2002;71(6):350–356. <https://doi.org/10.1159/000065996>.
40. Шавловская ОА. Терапия тревожных состояний. *Медицинский совет*. 2019;(6):42–46. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.
41. Shavlovskaya OA. Anxiety therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(6):42–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-42-46>.
42. 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>.
43. 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>.
44. Cases J, Ibarra A, Feuillere N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of Melissa officinalis L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab*. 2011;4(3):211–218. <https://doi.org/10.1007/s12349-010-0045-4>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова, Н.А. Плотникова, С.В. Литвинова, И.И. Синицина

Написание текста – Е.Ю. Эбзеева, Н.А. Плотникова

Обзор литературы – Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова, Н.А. Плотникова, С.В. Литвинова, Т.В. Филиппова, И.И. Синицина

Анализ материала – Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова, Н.А. Плотникова, С.В. Литвинова, Т.В. Филиппова, И.И. Синицина

Редактирование – Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова, Н.А. Плотникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.Ю. Эбзеева, О.Д. Остроумова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Olga D. Ostroumova, Natalia A. Plotnikova, Svetlana V. Litvinova, Irina I. Sinitsina

Text development – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Natalia A. Plotnikova

Literature review – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Olga D. Ostroumova, Natalia A. Plotnikova, Svetlana V. Litvinova, Tatiana V. Filippova, Irina I. Sinitsina

Material analysis – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Olga D. Ostroumova, Natalia A. Plotnikova, Svetlana V. Litvinova, Tatiana V. Filippova, Irina I. Sinitsina

Editing – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Olga D. Ostroumova, Natalia A. Plotnikova

Approval of the final version of the article – Elizaveta Yu. Ebzeeva, Olga D. Ostroumova

Информация об авторах:

Эбзеева Елизавета Юрьевна, 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/0000-0001-6573-4169>; veta-veta67@mail.ru

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 медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; ostroumova.olga@mail.ru

Плотникова Наталья Андреевна, к.м.н., 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/0000-0001-5454-9339>; na_tasah_90@mail.ru

Литвинова Светлана Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>; batyukina.svetlana@yandex.ru

Филиппова Татьяна Владимировна, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0004-7241-0938>; atv-tess@mail.ru

Синицина Ирина Ивановна, д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>; sinitsina-irina@mail.ru

Information about the authors:

Elizaveta Yu. Ebzeeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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; <https://orcid.org/0000-0001-6573-4169>; veta-veta67@mail.ru

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, Chair 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

Natalia A. Plotnikova, 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; <https://orcid.org/0000-0001-5454-9339>; na_tasah_90@mail.ru

Svetlana V. Litvinova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1316-7654>; batyukina.svetlana@yandex.ru

Tatiana V. Filippova, 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; <https://orcid.org/0009-0004-7241-0938>; atv-tess@mail.ru

Irina I. Sinitsina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>; sinitsina-irina@mail.ru

Особенности эхокардиографических изменений у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и углеводными нарушениями после поражения легких при COVID-19

И.Н. Редькина^{1,2}, Л.А. Суплотова^{1✉}, suplovala@mail.ru, М.И. Бессонова², Е.И. Ярославская², К.С. Авдеева², Т.И. Петелина², Е.П. Гультьева², Д.А. Романенко²

¹ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

² Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Резюме

Введение. Вирус SARS-CoV-2 оказывает выраженное негативное влияние на кардиомиоциты как при остром заболевании, так и в постковидном периоде. Пациенты с высоким кардиоваскулярным риском и углеводными нарушениями, такими как преддиабет или сахарный диабет 2-го типа, особенно подвержены осложнениям после острого COVID-19. Ограниченность научных данных о последствиях SARS-CoV-2 у пациентов высокого кардиоваскулярного риска с углеводными нарушениями обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель. Изучить особенности изменений миокарда по данным ЭхоКГ и ЭКГ у пациентов высокого кардиоваскулярного риска с нарушениями углеводного обмена в постковидном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены 206 пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, перенесшие поражение легких при COVID-19 в 2020–2021 гг. и наблюдавшиеся на базе ТКНЦ, из них 62 пациента имели нарушения углеводного обмена (НУО). У всех пациентов проведен подробный сбор анамнеза, оценены антропометрические данные, артериальное давление, частота сердечных сокращений, выполнено инструментальное обследование: ЭКГ и ЭхоКГ.

Результаты. Пациенты с высоким кардиоваскулярным риском и НУО на исходной точке и через 12 мес. наблюдения имели большие значения передне-заднего размера левого предсердия (ЛП), конечно-диастолического объема (КДО) ЛП и конечно-систолического объема (КСО) ЛП. При динамическом наблюдении пациентов с НУО через 3 и 12 мес. после перенесенного поражения легких при COVID-19 значительно увеличились абсолютные и индексированные значения КСО ЛП и КДО ЛП. Уровень гликированного гемоглобина через 12 мес. после COVID-19 имел заметную корреляционную связь с индексом КДО ЛП, индексом КСО ЛП и индексом массы миокарда левого желудочка (ЛЖ). Показатели ЭКГ в конечной точке не отличались.

Заключение. У пациентов с НУО, перенесших поражение легких при COVID-19, наиболее значимые связи показали индексированные систолический и диастолический объемы ЛП, а также индекс массы миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: постковидные изменения, высокий кардиоваскулярный риск, левое предсердие, нарушения углеводного обмена

Для цитирования: Редькина ИН, Суплотова ЛА, Бессонова МИ, Ярославская ЕИ, Авдеева КС, Петелина ТИ, Гультьева ЕП, Романенко ДА. Особенности эхокардиографических изменений у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и углеводными нарушениями после поражения легких при COVID-19. *Медицинский совет.* 2025;19(6):222–228. <https://doi.org/10.21518/ms2025-033>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in echocardiography in patients with high cardiovascular risk and hyperglycemia in the post-COVID period

Irina N. Redkina^{1,2}, Lyudmila A. Suplotova^{1✉}, suplovala@mail.ru, Marina I. Bessonova², Elena I. Yaroslavskaya², Ksenia S. Avdeeva², Tatyana I. Petelina², Elena P. Gultyeva², Dmitriy A. Romanenko²

¹ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

² Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

Abstract

Introduction. The SARS-CoV-2 virus damages cardiomyocytes both in acute disease and in the post-COVID period. Patients with high cardiovascular risk and hyperglycemia often have complications after COVID-19. The study of the consequences of SARS-CoV-2 in patients with high cardiovascular risk and hyperglycemia is important today.

Aim. To study myocardial changes according to echocardiography and electrocardiography data in patients with high cardiovascular risk with hyperglycemia in the post-COVID period.

Materials and methods. The study included 206 patients with high cardiovascular risk who had COVID-19 pneumonia in 2020–2021 and were observed at the Tyumen Cardiology Research Center. Of which 62 patients with hyperglycemia – pre-diabetes and diabetes mellitus. All patients had anamnesis, anthropometric data, blood pressure, heart rate were measured, ECG and EchoCG were performed.

Results. Patients with high cardiovascular risk and hyperglycemia had higher values of left atrial (LA) size, end-diastolic volume and end-systolic volume of the LA after 3 and 12 months of observation. After 3 and 12 months of post-COVID dynamic observation, the LA volume index increased in patients with hyperglycemia. The level of Hb1AC in 12 months after COVID-19 had a noticeable correlation with the LA systolic and diastolic volume indices and left ventricle (LV) myocardial mass index. ECG parameters did not have difference between groups after 12 months of observation.

Conclusion. In patients with hyperglycemia, after COVID-19, the most significant were the LA systolic and diastolic volumes indices, as well as the LV myocardial mass index.

Keywords: post-COVID changes, high cardiovascular risk, left atrium, hyperglycemia

For citation: Redkina IN, Suplotova LA, Bessonova MI, Yaroslavskaya EI, Avdeeva KS, Petelina TI, Gultyayeva EP, Romanenko DA. Changes in echocardiography in patients with high cardiovascular risk and hyperglycemia in the post-COVID period. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):222–228. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-033>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время убедительно доказано негативное влияние вируса на кардиомиоциты при остром COVID-19 [1]. Это повреждение реализуется через множество механизмов, в том числе вирусный эндотелиит, протромботические и гуморальные изменения, а также за счет системного воспалительного ответа [1–3]. Достаточно часто приводит к развитию аритмий, стрессовой кардиомиопатии, миокардиту, микро- и макроэмболии, у части пациентов – к инфаркту миокарда. Кроме острого поражения миокарда, все большее значение приобретает отсроченное влияние вируса на кардиомиоциты [2, 4]. Как минимум треть пациентов отмечают у себя развитие и/или сохранение симптомов через 3 и более месяцев после острого COVID-19, включающих в себя выраженную утомляемость, одышку и боли в груди [2, 5]. Среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и высоким кардиоваскулярным риском лица с углеводными нарушениями, такими как предиабет или сахарный диабет (СД) 2-го типа, особенно уязвимы к неблагоприятным исходам COVID-19, включающим миокардит, сердечную недостаточность и нарушения сердечного ритма [1, 4, 5]. Учитывая ограниченность научных данных о долгосрочных последствиях COVID-19, изучение функции миокарда у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и углеводными нарушениями является актуальной задачей современного здравоохранения.

Цель исследования – изучить особенности изменений миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и электрокардиографии (ЭКГ) у пациентов высокого кардиоваскулярного риска с нарушениями углеводного обмена (НУО) в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации цели нашего исследования выполнен анализ базы данных пациентов Тюменского кардиологического научного центра (ТКНЦ) (n = 350), перенесших

поражение легких при COVID-19 в 2020–2021 гг. и наблюдавшихся на базе ТКНЦ в период с 10 апреля 2020 г. по 11 июля 2022 г. В базу данных были включены пациенты, имевшие документированный диагноз «COVID-19-ассоциированная пневмония» и желающие участвовать в наблюдении. Критериями исключения стали: неудовлетворительная визуализация по ЭхоКГ, беременность, онкологические заболевания, отказ от участия. После определения кардиоваскулярного риска у всех наблюдавшихся пациентов в дальнейший анализ были включены участники, имеющие высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний согласно шкале SCORE. Общее число пациентов составило 206 человек, из них 62 пациента имели углеводные нарушения (СД – 43, нарушенный тест толерантности к глюкозе – 8, нарушенная гликемия натощак – 11). Средний возраст участников составил $58 \pm 2,52$ года. У всех пациентов проведен подробный сбор анамнеза, определены антропометрические данные, артериальное давление (АД): систолическое (САД), диастолическое (ДАД), измерена частота сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, выполнено инструментальное обследование: ЭКГ и ЭхоКГ.

Запись ЭКГ проведена на электрокардиографе с системой вакуумной аппликации Custo-cardio 200 в 12 основных отведениях (отведения стандартные: I, II, III; усиленные от конечностей: avR, avL, avF; грудные: V1–6), на скорости 50/мм, амплитуде 10 мВ, 15-секундная запись. Фильтры 50 Гц, дрейф изолинии. ЭхоКГ выполнялась с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Vivid S70, матричного датчика M5Sc-D (1,5–4,6 МГц) с сохранением и обработкой данных в формате DICOM. Данные ЭхоКГ проанализированы на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular с программой TomTec (Philips, США). Использовались общепринятые стандарты проведения ЭхоКГ. Линейные размеры полостей и объемы камер сердца оценивали в соответствии с действующими рекомендациями с учетом индексации к площади поверхности тела (ППТ). Масса миокарда (ММ)

левого желудочка (ЛЖ) рассчитывалась по формуле ASE (американского эхокардиографического общества) с поправкой Ренн. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывалась по формуле: $ФВ = (КДО - КСО)/КДО$.

Первичное обследование участников было выполнено через 3 мес. после COVID-19, что явилось стартовой точкой наблюдения, контрольный осмотр производился через 12 мес. после перенесенного COVID-19. В зависимости от наличия НУО пациенты высокого кардиоваскулярного риска были разделены на группы: 144 человека без НУО и 62 с НУО.

Исследование соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Одобрено локальным этическим комитетом, протокол №159 от 23.07.2020 г., зарегистрировано в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (No. NCT04501822).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS, Statistics 21 (IBM Corp., США). В зависимости от распределения при сравнении показателей в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. При нормальном распределении данные представляли как среднее (М) и стандартное отклонение (SD). При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. Парным критерием Стьюдента или критерием Уилкоксона рассчитывали динамику между связанными группами. Использовались методы корреляционного анализа Спирмена и Пирсона (в зависимости от типа распределения данных).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы пациентов были сопоставимы по полу (мужчины составили 46,2% (n = 77); 36,5% (n = 31) соответственно (p = 0,648)), возрасту ($57,78 \pm 8,7$ года; $58,35 \pm 7,58$ года соответственно (p = 0,59)), весу (медиана веса 87,0 [75,0–97,0] кг; 90,0 [81,5–100,5] кг соответственно (p = 0,063) и курению (курящие – 40,9% (n = 59); 41,9% (n = 26) соответственно (p = 0,711)), а также сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Пациенты с НУО имели достоверно более высокие показатели индекса массы тела (ИМТ) (медиана ИМТ 29,84 [26,56–33,62]; 32,38 [29,1–36,2] соответственно (p = 0,001)), частоты сердечных сокращений (ЧСС) (среднее значение ЧСС – $73,2 \pm 10,12$; $76,97 \pm 11,24$ соответственно (p = 0,019), а также в данной группе чаще регистрировался отягощенный наследственный анамнез по СД (p = 0,000). Подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *табл. 1*.

Несмотря на исходные различия по ИМТ, у пациентов с НУО и без в течение наблюдения ППТ не отличалась, но у пациентов с НУО в динамике ППТ выросла, что обусловлено выросшей в динамике ИМТ у этих пациентов. Пациенты с высоким кардиоваскулярным риском и НУО на исходной точке наблюдения имели большие

параметры левого предсердия (ЛП) – его передне-задний размер, конечно-диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) ЛП, причем эти же различия прослеживались и через 12 мес. после поражения легких при COVID-19. Это же можно сказать о толщине межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ. При этом ММ ЛЖ исходно между группами не различалась, но стала больше в абсолютных значениях через 12 мес. после поражения легких при COVID-19. Индекс ММ ЛЖ в течение наблюдения был выше в группе пациентов с НУО. ФВ ЛЖ у всех пациентов исследования находилась в пределах нормы и статистически значимо в исследуемых группах не отличалась.

Если говорить о динамическом наблюдении пациентов с НУО через 3 и 12 мес. после перенесенного поражения легких при COVID-19, в этой группе, помимо ППТ, значительно увеличились КСО ЛП и КДО ЛП как в абсолютных значениях, так и индексированные к ППТ (*табл. 2*).

Показатели ЭКГ у пациентов с НУО отличались от показателей пациентов с нормогликемией на старте исследования более низким интервалом R-R, высокими значениями P, QTc и PR. Через 12 мес. после COVID-19-ассоциированной пневмонии у больных с НУО сохранялась тенденция к более высоким параметрам P и PR в сравнении с пациентами без углеводных нарушений. Результаты представлены в *табл. 3*.

В ходе статистического анализа инструментально-го обследования выявлена прямая взаимосвязь глюкозы плазмы натощак исходно с индексом ЛП ($r_x = 0,288$, $p < 0,01$), индексом КДО ЛП ($r_x = 0,266$, $p < 0,01$), индексом КСО ЛП ($r_x = 0,216$, $p < 0,01$) и индексом ММ ЛЖ ($r_x = 0,246$; $p < 0,01$) через 12 мес. после COVID-19. На контрольном

● **Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика пациентов при включении в динамическое наблюдение
● **Table 1.** Clinical and anamnesic characteristics of patients at enrolment in the case follow-up

Показатель	Без нарушений углеводного обмена, n = 144	С нарушениями углеводного обмена, n = 62	p
Мужчины, n (%)	80 (55,5)	31 (50)	0,648
Возраст, годы	$57,78 \pm 8,7$	$58,35 \pm 7,58$	0,599
Вес, кг	87,0 [75,0–97,0]	90,0 [81,5–100,5]	0,063
ИМТ, кг/м ²	29,84 [26,56–33,62]	32,38 [29,1–36,2]	0,001
Курение, n (%)	60 (41,6)	26 (41,9)	0,711
АГ, n (%)	122 (84,7)	58 (93,5)	0,129
ИБС, n (%)	37 (25,7)	22 (35,4)	0,480
Наследственность СД, n (%)	15 (10,4)	21 (33,8)	0,000
САД, мм рт. ст.	$135,68 \pm 16,76$	$136,81 \pm 16,48$	0,657
ДАД, мм рт. ст.	$89,04 \pm 12,29$	$87,16 \pm 11,35$	0,301
ЧСС, уд/мин	$73,2 \pm 10,12$	$76,97 \pm 11,24$	0,019

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; САД – систолическое атмосферное давление; ДАД – диастолическое атмосферное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

● **Таблица 2.** Динамическое сравнение антропометрических и эхокардиографических показателей пациентов с нарушениями углеводного обмена и без на старте наблюдения и через 12 мес.

● **Table 2.** Dynamic comparison of anthropometric and echocardiographic parameters of patients with and without carbohydrate metabolism disorders at baseline and after 12 months

Показатель	Старт наблюдения				p	Контрольный осмотр через 12 мес. после COVID-19				p	p НУО Исходно/ 12 мес.
	без НУО, n = 144		с НУО, n = 62			без НУО, n = 121		с НУО, n = 60			
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃		Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃		
ФВ ЛЖ, %	67	64–71	67	62,8–69,3	0,21	68	65–70	67	63–70	0,272	0,49
ММ ЛЖ, г	155	129,8–182	160	133–195,5	0,24	150	130–188	168	145–190	0,06	0,68
Индекс ММ ЛЖ, г/м²	72,6	61,1–84,2	77,9	67,2–92,7	0,02	74,8	66,5–81,8	80,6	71,2–94,8	<0,01	0,69
ППТ, м²	2,0	1,815–2,1	1,98	1,87–2,14	0,77	2,01	1,84–2,12	2,0	1,89–2,12	0,682	0,01
ИМТ, кг/м²	29,06	25,5–33,1	32,4	29,0–36,2	0,01	29,32	25,7–33,3	32,4	28,5–36,2	0,01	0,39
Передне-задний размер ЛП, мм	37	35–39	38	35,8–40,3	0,04	37	35–39	38	36,25–41	<0,01	0,16
Индекс передне-заднего размера ЛП, мм/м²	18,4	17,3–19,5	18,9	17,7–20,3	0,04	18,3	17,1–19,4	19,1	17,9–20,3	<0,01	0,95
КДР ЛЖ, мм	48	46–50	47	46–51	0,99	48	46–50	48	46,0–50,8	0,31	0,79
МЖП, мм	11	10–12	11	10–13	<0,01	11	10–12	11	10–13	0,03	0,48
ЗСЛЖ, мм	10	9–10	10	10–11	0,02	10	9–10	10	10–11	0,01	0,11
ПЖ, мм	26	24–27	26	25–28	0,17	26	24–27,5	26	24,25–28	0,2	0,84
КДО ЛЖ, мл	85	70–105,8	90	72–108	0,29	88	72–106,5	87	77,3–106,5	0,64	0,69
Индекс КДО ЛЖ, мл/м²	43,7	37,7–53	44,3	39,8–52,3	0,63	44,01	38,6–51,4	43,8	38,1–51,1	0,76	0,68
КСО ЛЖ, мл	27	22–35	29	22,8–36	0,17	28	23–34,5	29	23–35,5	0,41	0,68
Индекс КСО ЛЖ, мл/м²	13,7	11,5–16,8	14,3	12–17,8	0,17	13,5	11,7–15,9	14,4	11,8–17,3	0,19	0,85
КДО ЛП, мл	48	38–58	52	40,4–67	0,07	49	42–60	54	46,5–67,25	0,02	0,22
Индекс КДО ЛП, мл/м²	23,4	20,1–27,8	25,5	21–32,5	0,01	23,7	20,8–28,2	27,2	22,6–32,0	<0,01	0,34
КСО ЛП, мл	20	15–23	23	16,8–28,3	0,01	20,5	17–26	24	20–31,5	<0,01	<0,01
Индекс КСО ЛП, мл/м²	8,9	7,1–11,1	10,8	8,4–14,2	<0,01	9,7	7,6–12,3	12,1	9,8–15,7	<0,01	0,01
КДО ПП, мл	30	24–38	30,5	23,5–40,5	0,96	35	28–43	37	30–43,5	0,553	<0,01
Индекс КДО ПП, мл/м²	18,3	17,1–19,4	19,1	17,9–20,3	0,92	16,7	14,4–20,1	17,7	14,7–20,8	0,432	<0,01

Примечание. НУО – нарушения углеводного обмена; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; ММ – масса миокарда; ППТ – площадь поверхности тела; ИМТ – индекс массы тела; ЛП – левое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗС – толщина задней стенки; ПЖ – правый желудочек; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ПП – правое предсердие.

● **Таблица 3.** Результаты электрокардиографии пациентов с нарушениями углеводного обмена и без на старте наблюдения и через 12 мес.

● **Table 3.** Electrocardiographic findings of patients with and without carbohydrate metabolism disorders at baseline and after 12 months

Показатель	Старт наблюдения				P	Через 12 мес.				p	P НУО Исходно/ 12 мес.
	без НУО, n = 139		с НУО, n = 61			без НУО, n = 73		с НУО, n = 37			
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃		Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃		
R_R, mc	937	845–1016	869	764–983	<0,01	923	839–1043	937	815,5–1034	0,53	0,41
P, mc	110	105–117,3	117	105–123	0,01	110	101–121	114	107,5–121	0,07	0,84
PR(PQ), mc	155	140–167,3	160,5	145–177,5	0,05	160	140–177	168	148,5–175,5	0,09	0,05
QRS, mc	95	89–102	95	91,5–102	0,63	95	90–101	96	89–102	0,91	0,36
QT, mc	396	380–417	402	378–421	0,81	403	382–425	402	383–430,2	0,84	0,41
QTc, mc	414,5	400,25–427,8	426,5	406,5–446,5	<0,01	416	404,5–428,5	416	407–431	0,74	0,31

Примечание. НУО – нарушения углеводного обмена.

осмотре через 12 мес. после перенесенного COVID-19 выявлена прямая корреляционная связь глюкозы плазмы натощак с индексом КДО ЛП ($r_x = 0,211$, $p < 0,01$), индексом КСО ЛП ($r_x = 0,277$, $p < 0,01$), индексом правого предсердия ($r_x = 0,240$, $p = 0,01$) и индексом ММ ЛЖ ($r_x = 0,275$, $p = 0,02$); кроме того, уровень гликированного гемоглобина на контрольной точке в 12 мес. имел заметную связь с индексом КДО ЛП ($r_x = 0,349$, $p < 0,01$), индексом КСО ЛП ($r_x = 0,394$, $p < 0,01$) и индексом ММ ЛЖ ($r_x = 0,325$, $p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм кардиотоксического действия хронической гипергликемии в постковидном периоде является многокомпонентным. Центральную роль в этом процессе играют конечные продукты гликирования (AGE) [6–8]. При хронической гипергликемии глюкоза спонтанно связывается с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, образуя AGE. Эти модифицированные молекулы обладают высокой устойчивостью к протеолизу и накапливаются в различных тканях, включая миокарды [8–10]. AGE вызывают возникновение побочных радикалов, усиливая окислительный стресс. Это приводит к повреждению клеточных мембран, белков и ДНК кардиомиоцитов. AGE активируют рецепторы RAGE (рецепторы конечных продуктов гликирования), что приводит к усилению воспалительного процесса, способствует развитию фиброза миокарда и нарушению его функции [7, 8]. Конечные продукты гликирования индуцируют апоптоз кардиомиоцитов, что приводит к уменьшению их количества и снижению сократительной способности миокарда. AGE способствуют развитию атеросклероза, снижают эластичность сосудистой стенки и нарушают микроциркуляцию [8–10]. Сочетание хронической гипергликемии и вируса SARS-CoV-2 увеличивает зону деструкции в миокарде. AGE снижают иммунный ответ, делая клетки более восприимчивыми к вирусу [8, 11–13]. Хроническая гипергликемия усиливает воспалительный процесс при COVID-19 и сама по себе оказывает прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, а активация полиольного пути превращения глюкозы способствует накоплению сорбитола и фруктозы, которые нарушают внутриклеточное осмотическое состояние и снижают функциональную активность кардиомиоцитов [8, 9, 11]. Гипергликемия и COVID-19 приводят к формированию тромбов, вазоконстрикции, ухудшают микроциркуляцию в миокарде, что в итоге вызывает ишемию миокарда [9, 14–17].

В нашем исследовании параметры ЛП продемонстрировали высокую значимость. Причины нарушения функции ЛП после COVID-19 остаются неясными. Прямое вирусное воздействие, «цитокиновый шторм», повышенное тромбообразование, дисбаланс в поступлении кислорода в клетки, а также воспаление эндотелия – возможные механизмы повреждения ЛП при SARS-CoV-2 и хронической гипергликемии [6, 7]. Ведущая роль в патогенезе постковидных нарушений отводится эндотелиальной дисфункции, она может существенно влиять на процесс ремоделирования ЛП и, независимо от работы

желудочков, нарушать функцию ЛП. В свою очередь, хроническое ремоделирование ЛП на заключительных этапах может приводить к дилатации ЛП и прогрессирующую ХСН [6, 7, 12, 18].

Ряд авторов отметили изменение размеров и функциональных характеристик ЛП после COVID-19 [18–22]. H.A. Barman et al. обнаружили увеличение размеров ЛП у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [23]. R.M. Hamdy et al. показали, что у пациентов в постковидном периоде наблюдается значительное увеличение диаметров ЛП и индекса объема ЛП по сравнению с контрольной группой, что в комплексе с другими параметрами может быть ассоциировано со снижением функциональных показателей физической выносливости и продолжающейся одышкой после COVID-19 [24]. Схожие результаты продемонстрировали E. Ergül et al. [25]. В исследовании было показано, что у пациентов, выздоровевших после COVID-19, увеличился максимальный объем ЛП, объемы ЛП в фазах систолы и диастолы. Кроме того, при динамическом наблюдении пациентов после COVID-19 функция ЛП продолжала ухудшаться [24–26].

Хроническая гипергликемия и COVID-19 могут вызывать различные изменения на ЭКГ, включая изменения интервалов P и PR. Удлинение интервала P может наблюдаться у пациентов с постковидным синдромом (ПКС), что может быть ассоциировано с миокардитом или перикардитом [6, 27]. Неспецифические изменения формы зубца P, такие как заострение или расщепление, также встречаются у пациентов с ПКС и гипергликемией. Удлинение интервала PR в постковидном периоде связано с формированием атриовентрикулярной блокады [28]. Кроме того, у пациентов с ПКС и гипергликемией регистрируются удлинение интервала QT, аритмия, блокада ножек пучка Гиса, а также преждевременные желудочковые комплексы [6, 27, 28]. Кардиальные осложнения COVID-19 в ряде случаев проявляются инверсией зубца T и неспецифическими нарушениями сегмента ST [27–29]. У некоторых пациентов развиваются *de novo* фрагментированные комплексы QRS [6, 30–33]. Однако у пациентов в нашем исследовании значимых различий по показателям ЭКГ в конечной точке выявлено не было.

Для дальнейшего изучения значимости КДО ЛП у пациентов с НЮ и высоким кардиоваскулярным риском после COVID-19 целесообразно дополнительно оценивать параметры диастолической дисфункции при динамическом наблюдении.

ВЫВОДЫ

У пациентов с углеводными нарушениями, перенесших поражение легких при COVID-19, наиболее значимые связи с уровнем гликированного гемоглобина на контрольной точке в 12 мес. показали индексированные систолический и диастолический объемы ЛП, а также индекс массы миокарда ЛЖ.



Поступила / Received 11.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2025
Принята в печать / Accepted 12.02.2025

Список литературы / References

- Yamaoka-Tojo M. Vascular Endothelial Glycocalyx Damage in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9712. <https://doi.org/10.3390/ijms21249712>.
- Kersten J, Schellenberg J, Jerg A, Kirsten J, Persch H, Liu Y, Steinacker JM. Strain Echocardiography in Acute COVID-19 and Post-COVID Syndrome: More than Just a Snapshot. *Biomedicines*. 2023;11(4):1236. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041236>.
- Bizjak DA, John L, Matits L, Uhl A, Schulz SVW, Schellenberg J et al. SARS-CoV-2 Altered Hemorheological and Hematological Parameters during One-Month Observation Period in Critically Ill COVID-19 Patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15332. <https://doi.org/10.3390/ijms232315332>.
- Vollenberg R, Tepas PR, Ochs K, Floer M, Strauss M, Rennebaum F et al. Indications of Persistent Glycocalyx Damage in Convalescent COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Viruses*. 2021;13(11):2324. <https://doi.org/10.3390/v13112324>.
- Gaibazzi N, Bergamaschi L, Pizzi C, Tuttolomondo D. Resting global longitudinal strain and stress echocardiography to detect coronary artery disease burden. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2023;24(5):e86–e88. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead046>.
- Altersberger M, Goliasch G, Khafaga M, Schneider M, Cho BA Y, Winkler R et al. Echocardiography and Lung Ultrasound in Long COVID and Post-COVID Syndrome, a Review Document of the Austrian Society of Pneumology and the Austrian Society of Ultrasound in Medicine. *J Ultrasound Med*. 2023;42(2):269–277. <https://doi.org/10.1002/jum.16068>.
- Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2645–2655. <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>.
- Singh AK, Khunti K. COVID-19 and Diabetes. *Annu Rev Med*. 2022;73:129–147. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042220-011857>.
- Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(3):345–357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>.
- Weckbach LT, Curta A, Bieber S, Kraechan A, Brado J, Hellmuth JC et al. Myocardial inflammation and dysfunction in COVID-19-associated myocardial injury. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(1):e012220. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011713>.
- Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepas PR, Fobker M et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021;24(1):145–157. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09753-7>.
- Adegate EA, Eid N, Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. *Heart Fail Rev*. 2021;26(2):363–369. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10037-x>.
- Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35(1):4–11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>.
- Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2228008. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28008>.
- D'Andrea A, Cante L, Palermi S, Carbone A, Ilardi F, Sabatella F et al. COVID-19 Myocarditis: Prognostic Role of Bedside Speckle-Tracking Echocardiography and Association with Total Scar Burden. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):5898. <https://doi.org/10.3390/ijerph19105898>.
- Iorio A, Lombardi CM, Specchia C, Merlo M, Nuzzi V, Ferraro I et al. Combined Role of Troponin and Natriuretic Peptides Measurements in Patients With COVID-19 (from the Cardio-COVID-Italy Multicenter Study). *Am J Cardiol*. 2022;167:125–132. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.11.054>.
- Adeboye A, Alkhatib D, Butt A, Yedlapati N, Garg N. A Review of the Role of Imaging Modalities in the Evaluation of Viral Myocarditis with a Special Focus on COVID-19-Related Myocarditis. *Diagnostics*. 2022;12(2):549. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020549>.
- Xie Y, Wang L, Li M, Li H, Zhu S, Wang B et al. Biventricular Longitudinal Strain Predict Mortality in COVID-19 Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:632434. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.632434>.
- Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(7):735–743. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.08.014>.
- Frydas A, Morris DA, Belyavskiy E, Radhakrishnan AK, Kropf M, Tadic M et al. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):1956–1965. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12820>.
- Cameli M, Incampo E, Mondillo S. Left atrial deformation: Useful index for early detection of cardiac damage in chronic mitral regurgitation. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2017;17:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2017.08.003>.
- Carpenito M, Fanti D, Mega S, Benfari G, Bono MC, Rossi A et al. The Central Role of Left Atrium in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:704762. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.704762>.
- Barman HA, Atici A, Tekin EA, Baycan OF, Alici G, Meric BK et al. Echocardiographic features of patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(3):825–834. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02051-9>.
- Hamdy RM, Abdelaziz OH, Shamseldain HE, Eltrawy HH. Functional outcomes in post COVID-19 patients with persistent dyspnea: multidisciplinary approach. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39(6):1115–1122. <https://doi.org/10.1007/s10554-023-02819-9>.
- Ergül E, Özyildiz AG, Emlek N, Özyildiz A, Duman H, Çetin M. Effect of Coronavirus Disease-2019 Infection on Left Atrial Functions. *J Cardiovasc Echogr*. 2022;32(2):89–94. https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_83_21.
- Cau R, Bassareo P, Saba L. Cardiac Involvement in COVID-19-Assessment with Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(7):845–851. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00344-7>.
- Esfandiari M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:127–155. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151534>.
- Naem A, Tabassum S, Gill S, Khan MZ, Mumtaz N, Qaiser Q et al. COVID-19 and Cardiovascular Diseases: A Literature Review From Pathogenesis to Diagnosis. *Cureus*. 2023;15(3):e35658. <https://doi.org/10.7759/cureus.35658>.
- Bihan H, Heidar R, Beloeuvre A, Allard L, Ouedraogo E, Tatulashvili S et al. Epicardial adipose tissue and severe Coronavirus Disease 19. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01329-z>.
- Stavileci B, Özdemir E, Özdemir B, Ereren E, Cengiz M. De-novo development of fragmented QRS during a six-month follow-up period in patients with COVID-19 disease and its cardiac effects. *J Electrocardiol*. 2022;72:44–48. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2022.02.012>.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(5):1003–1008. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Mehraen E, Seyed Alinaghi SA, Nowrozi A, Dadras O, Alilou S, Shobeiri P et al. A systematic review of ECG findings in patients with COVID-19. *Indian Heart J*. 2020;72(6):500–507. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.11.007>.
- Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrief T, Singh M, Gottlieb M. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;41:96–103. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.060>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина

Концепция и дизайн исследования – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Е.П. Гульяева, Д.А. Романенко

Написание текста – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Е.П. Гульяева

Сбор и обработка материала – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Е.П. Гульяева, Д.А. Романенко

Обзор литературы – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина

Анализ материала – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Е.П. Гульяева

Статистическая обработка – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина

Редактирование – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Е.П. Гульяева, Д.А. Романенко

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова, Е.И. Ярославская, К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Е.П. Гульяева, Д.А. Романенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina

Study concept and design – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva,

Tatyana I. Petelina, Elena P. Gulyaeva, Dmitriy A. Romanenko

Text development – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina, Elena P. Gulyaeva

Collection and processing of material – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina, Elena P. Gulyaeva, Dmitriy A. Romanenko

Literature review – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina

Material analysis – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina, Elena P. Gulyaeva

Statistical processing – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina

Editing – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina, Elena P. Gulyaeva, Dmitriy A. Romanenko

Approval of the final version of the article – Irina N. Redkina, Lyudmila A. Suplotova, Marina I. Bessonova, Elena I. Yaroslavskaya, Ksenia S. Avdeeva, Tatyana I. Petelina, Elena P. Gulyaeva, Dmitriy A. Romanenko

Информация об авторах:

Редькина Ирина Николаевна, эндокринолог, аспирант кафедры терапии с курсом эндокринологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; врач-эндокринолог, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; <https://orcid.org/0000-0003-0466-7059>; irina.redk@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; suplotoval@mail.ru

Бессонова Марина Игоревна, к.м.н., заслуженный врач РФ, директор, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>; priemnaya@infarkta.net

Ярославская Елена Ильинична, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией инструментальной диагностики, учебно-методического отдела, врач ультразвуковой диагностики, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>; yaroslavskayae@gmail.com

Авдеева Ксения Сергеевна, к.м.н., заведующая лабораторией реабилитации и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>; avdeevaks@infarkta.net

Петелина Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор кафедры учебно-методической работы, заведующая лабораторией клинической диагностики и молекулярно-генетических исследований, заместитель директора по научной работе, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>; petelina@infarkta.net

Гуляева Елена Павловна, к.м.н., врач-кардиолог, заведующая консультативным отделением, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; <https://orcid.org/0000-0002-5061-9210>; gulyaeva@infarkta.net

Романенко Дмитрий Андреевич, ординатор по специальности «кардиология», лаборант-исследователь, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; <https://orcid.org/0000-0002-1655-3705>; dmitrijromanenko99@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Redkina, Endocrinologist, Postgraduate Student of the Department of Therapy with a Course in Endocrinology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Endocrinologist of Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0466-7059>; irina.redk@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Course in Endocrinology of the Department of Therapy, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>; suplotoval@mail.ru

Marina I. Bessonova, Cand. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Director, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>; priemnaya@infarkta.net

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Educational and Methodological Department, Ultrasound Diagnostics Physician, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1436-8853>; yaroslavskayae@gmail.com

Ksenia S. Avdeeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Rehabilitation and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2134-4107>; avdeevaks@infarkta.net

Tatyana I. Petelina, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Educational and Methodological Work, Head of the Laboratory of Clinical Diagnostics and Molecular Genetic Research, Deputy Director for Research, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6251-4179>; petelina@infarkta.net

Elena P. Gulyaeva, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of the Consultative Department, Senior Researcher of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5061-9210>; gulyaeva@infarkta.net

Dmitriy A. Romanenko, Resident in the Specialty "Cardiology", Research Assistant, Tyumen Cardiology Research Center – Branch of the Tomsk National Research Medical Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1655-3705>; dmitrijromanenko99@gmail.com

Сердечно-сосудистый риск у молодых мужчин в зависимости от характера распределения жировой ткани

В.В. Веретюк¹, <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>, varvara@veretyuk.ru

О.В. Цыганкова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, oksana_c.nsk@mail.ru

О.В. Тимошенко², <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, lentis@yandex.ru

¹ Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. Ожирение является одним из ключевых факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск (ССР) у молодых мужчин.

Цель. Оценить ССР у молодых мужчин в зависимости от наличия или отсутствия абдоминального ожирения (АО) и типа распределения жировой ткани (ЖТ).

Материалы и методы. В одномоментное клиническое исследование включены 150 мужчин 20–45 лет, средний возраст 36 [32; 41] лет. Участники набирались в три группы по 50 человек на основе антропометрии и биоимпедансного анализа (БИА) состава тела: 1-я группа – без АО, 2-я группа – с АО и преимущественно подкожным типом распределения ЖТ, 3-я группа – с АО и преимущественно висцеральным типом распределения ЖТ. Для оценки доли ЖТ и ее распределения использовались антропометрия, калиперометрия, БИА, ультразвуковое исследование. Для оценки ССР использовались шкалы SCORE2, Framingham 2008, PREVENT, QRISK3, Framingham-30, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator.

Результаты. У мужчин без АО по всем рассчитанным шкалам показатель ССР был статистически значимо ниже, чем в группе мужчин с АО и преимущественно висцеральным типом жировотложения. При корреляционном анализе количество баллов по шкалам Framingham 2008, QRISK3, Framingham-30, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator имело положительные связи со всеми изучаемыми параметрами, отражающими состав тела ($r_s = 0,275–0,678$; $p < 0,001$), и отрицательную связь со скоростью базального метаболизма ($r_s = (-0,777) – (-0,285)$; $p < 0,001$).

Выводы. У молодых мужчин без АО отмечается более низкий ССР в сравнении с мужчинами с АО и висцеральным типом жировотложения. Мужчины с АО имеют сравнимый ССР при преимущественно подкожном или висцеральном типах распределения ЖТ, за исключением относительного риска QRISK3 и оценки по шкале Framingham-30. Величина ССР положительно коррелирует с антропометрическими и ультразвуковыми показателями, отражающими количество висцеральной ЖТ.

Ключевые слова: ожирение, калиперометрия, биоимпедансный анализ, висцеральное ожирение, шкалы оценки сердечно-сосудистого риска

Благодарности. Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № FWNР-2024-0004.

Для цитирования: Веретюк ВВ, Цыганкова ОВ, Тимошенко ОВ. Сердечно-сосудистый риск у молодых мужчин в зависимости от характера распределения жировой ткани. *Медицинский совет.* 2025;19(6):230–240. <https://doi.org/10.21518/ms2025-057>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiovascular risk assessment and its association with body fat distribution pattern in young men

Varvara V. Veretyuk¹, <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>, varvara@veretyuk.ru

Oksana V. Tsygankova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timoshchenko², <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, lentis@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. Obesity is one of the key factors affecting cardiovascular risk (CVR) in young men.

Aim. To assess CVR in young men depending on the presence or absence of abdominal obesity (AO) and the type of adipose tissue (AT) distribution.

Materials and methods. The cross-sectional clinical study included 150 men aged 20–45 years, average age 36 [32; 41] years. Participants were recruited into three groups of 50 men each, based on anthropometry and bioimpedance analysis (BIA) of body composition: Group 1 – without AO, Group 2 – with AO and predominantly subcutaneous type of AT distribution, Group 3 – with AO and predominantly visceral type of AT distribution. Anthropometric measurements, caliperometry, BIA, and

ultrasound were used to assess body fat mass and AT distribution. Risk scores SCORE2, Framingham 2008, PREVENT, QRISK3, Framingham-30, and Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator were used to assess the CVR.

Results. In men without AO, the CVR was statistically significantly lower for all the calculated scores than in the group of men with AO and predominantly visceral fat deposition. In a correlation analysis, the number of points of CVR scores Framingham 2008, QRISK3, Framingham-30, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator had positive connections with all the studied parameters of body composition ($r_s = 0.275-0.678$; $p < 0.001$) and a negative relationship with the basal metabolic rate ($r_s = (-0.777) - (-0.285)$; $p < 0.001$).

Conclusions. Young men without AO have a lower CVR compared to men with AO and visceral fat distribution. Men with AO with predominantly subcutaneous or visceral types of AT distribution have comparable CVR, with the exception of the QRISK3 relative risk assessment and the Framingham-30 score. The CVR value positively correlates with anthropometric and ultrasound parameters reflecting the amount of visceral AT.

Keywords: obesity, visceral obesity, caliperometry, bioelectrical impedance analysis, cardiovascular risk scores

Acknowledgments. The work was partially completed under the State assignment within the framework of budget topic No. FWNR-2024-0004.

For citation: Veretyuk VV, Tsygankova OV, Timoshchenko OV. Cardiovascular risk assessment and its association with body fat distribution pattern in young men. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(6):230–240. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-057>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение рассматривается как пандемия 21 в., являясь не только самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска (ССР), но и катализатором развития других заболеваний и состояний, эскалирующих ССР [1, 2]. Рекомендации ведущих российских, европейских и американских экспертных сообществ подчеркивают важность эффективной диагностики и лечения ожирения для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике, особенно у лиц молодого и среднего возраста [3–5], с акцентом на висцеральный тип жиротложения [6, 7].

Согласно действующим национальным рекомендациям «Кардиоваскулярная профилактика 2022», информирование о ССР и подробное обсуждение терапевтических решений с пациентом является неотъемлемым компонентом его ведения (класс I, уровень C) [5]. Своевременная и адекватная оценка ССР принципиально важна для персонализированного подхода к охране здоровья молодых мужчин, поскольку появление факторов ССР в раннем возрасте с учетом высокой ожидаемой продолжительности жизни связано с более ранним развитием ССЗ и их длительной «экспозицией», что, в свою очередь, приводит к ранней инвалидизации и смертности [8].

При работе с молодыми пациентами более информативной может быть оценка пожизненного риска, поскольку как 10-летний риск смертельного ССЗ (SCORE), так и 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (SCORE2) может быть невысоким даже при наличии множественных факторов риска и принципиально зависит от географического региона проживания [9]. Другим существенным недостатком большинства распространенных шкал, в том числе SCORE и SCORE2, является то, что минимальный возрастной ценз в них – 40 лет. Лишь несколько рискометров можно использовать для прогнозирования ССР у лиц до 40-летнего возраста: Framingham 2008, PREVENT (с 30 лет), шкала QRISK3 (с 25 лет), Framingham-30 и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator (с 20 лет) [5, 9].

Цель исследования – оценить ССР у молодых мужчин в зависимости от наличия или отсутствия абдоминального ожирения (АО) и типа распределения жировой ткани с использованием шкал 10-летнего (SCORE2, Framingham 2008, PREVENT, QRISK3) и 30-летнего (Framingham-30, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator) риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное сравнительное клиническое исследование включены 150 мужчин в возрасте 20–45 лет, средний возраст 36 [32; 41] лет, из них 28 участников (18,7%) в возрасте младше 30 лет, которые обратились за амбулаторной помощью в медицинские центры «Инновации и здоровье», «Медпарк Новые технологии» и центр семейной медицины «Здравица» г. Новосибирска с 10.10.2023 по 30.12.2023 (протокол этического комитета ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ №153 от 21.09.2023; регистрационный номер исследования в регистре НАРНИС РНИ.75.003). Первичный скрининг прошли 586 мужчин.

Критерии включения: лица мужского пола в возрастном диапазоне 20–45 лет; для лиц с артериальной гипертензией (артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст.) – отсутствие предшествующей гипотензивной терапии в течение как минимум 1 мес. до включения в исследование; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; дополнительный критерий для 2-й и 3-й групп – наличие АО (окружность талии (ОТ) ≥ 94 см, согласно рекомендациям ВНОК, 2009).

Критерии не включения: эндокринные заболевания (кроме предиабета и ожирения); вторичное (синдромальное) ожирение; установленные атеросклероз-ассоциированные ССЗ (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, любые процедуры реваскуляризации артерий, острые нарушения мозгового кровообращения, заболевание периферических артерий); хроническая сердечная недостаточность; семейная гиперхолестеринемия; СКФ по CKD-EPI менее 60 мл/мин/1,73 м²; прием гормональных препаратов или их модуляторов,

сахароснижающих, липидкорректирующих средств, препаратов для снижения веса; активные изменения образа жизни с целью снижения веса (низкокалорийное питание, систематическая интенсивная физическая активность) в период за 6 мес. и менее до включения в исследование; тяжелые нарушения функции внутренних органов; онкологические заболевания; наличие имплантированного устройства (электрокардиостимулятор, кардиовертер-дефибриллятор), препятствующего проведению биоимпедансного анализа (БИА); острые инфекционные заболевания или сопутствующие заболевания в стадии обострения (за 1 мес. и менее до включения в исследование); курение или отказ от курения (за 3 мес. и менее до включения в исследование), алкоголизм, наркомания.

У всех участников проводилось стандартное общеклиническое обследование с оценкой гемодинамических показателей (систолическое и диастолическое АД, частота сердечных сокращений), антропометрией (индекс массы тела (ИМТ), ОТ, окружность бедер (ОБ)). Оценивался общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (в том числе липидный профиль, глюкоза, гликированный гемоглобин), определялся тиреотропный гормон и инсулин в плазме.

Пациентам проводилась оценка композиционного состава тела с использованием многочастотного полисегментарного БИА на аппарате InBody 270 (Южная Корея) с определением доли жировой массы (для мужчин диапазон нормы составляет 10–20%), процентного превышения содержания жира в теле и скелетно-мышечной массы от среднего значения половозрастной нормы, процентного отклонения от половозрастной нормы жировой и тощей масс в центральном сегменте, уровня висцерального жира (УВЖ), скорости базального метаболизма (ккал). При показателе УВЖ ≥ 10 единиц ожирение классифицировалось как висцеральное (ВО), < 10 – ожирение с преимущественно подкожным типом распределения жировой ткани, согласно предлагаемому производителем «руководству пользователя»¹. Также проводился расчет скорости базального метаболизма относительно массы тела (ккал/кг) [10].

Согласно показателям ОТ и УВЖ (БИА), участники исследования набирались в три группы по 50 человек: 1-я группа – без АО (ОТ < 94 см и УВЖ по БИА < 10); 2-я – с АО и преимущественно подкожным типом распределения жировой ткани (ОТ ≥ 94 см и УВЖ < 10), 3-я – с АО и преимущественно висцеральным типом распределения жировой ткани (ОТ ≥ 94 см и УВЖ ≥ 10).

Дополнительно было оценено процентное содержание жира в организме с помощью калиперометрии. Применялся метод Durnin и Womersley, который предусматривает измерение толщины кожно-жировой складки в четырех точках: бицепс, трицепс, подлопаточная область, подвздошная область и использование этих измерений в уравнении Durnin – Womersley для расчета доли жировой массы (для мужчин диапазон нормы составляет 10–20%) [11]. Также определяли индекс жира брюшной стенки по данным ультразвукового исследования с расчетом отношения максимальной толщины преперитонеального жира к минимальной толщине

подкожного жира по методике R. Suzuki, где висцеральный тип преимущественного накопления жировой ткани устанавливается при величине индекса > 1 , а подкожный – при его значениях < 1 [3, 12]. Оценка толщины эпикардальной жировой ткани проводилась по результатам эхокардиографии по методике G. Iacobellis в модификации Т.Ю. Кузнецовой, Г.А. Чумаковой (патологическим значением у лиц моложе 45 лет считалось ≥ 5 мм) [14].

Оценка ССР осуществлялась с использованием следующих шкал: для лиц 40 лет и старше – SCORE2; для лиц 30 лет и старше – Framingham 2008 с оценкой абсолютного риска и сосудистого возраста, PREVENT с оценкой общего риска ССЗ за 10 лет; для лиц 25 лет и старше – QRISK3 с оценкой абсолютного риска и риска относительно здорового человека; для лиц 20 лет и старше – Framingham-30 на основе липидов и ИМТ с указанием абсолютного риска и риска относительно здорового человека и Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator. Аналитическая сравнительная характеристика представленных шкал опубликована нами ранее [9].

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа SPSS 27.0. Распределение признаков проверялось на соответствие нормальному закону с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для представления количественных признаков в зависимости от характера их распределения использовали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиану с квартилями ($Me [Q_1; Q_3]$). Для определения статистической значимости различий при межгрупповом сравнении использовали критерий Краскела – Уоллиса с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. При проведении корреляционного анализа использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Как статистически значимые различия рассматривались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники всех групп были сопоставимы по возрасту ($p = 0,061$) (табл. 1). Уровни систолического и диастолического АД у мужчин 3-й группы (АО с преимущественно ВО) оказались статистически значимо выше, чем у мужчин в 1-й (без АО) и 2-й (АО) группах с преимущественно подкожным типом распределения жировой ткани. Напротив, самые низкие показатели систолического и диастолического АД зафиксированы среди пациентов 1-й группы (120 [110; 120] мм рт. ст.), в сравнении со 2-й (125 [120; 130] мм рт. ст.) и 3-й (130 [125; 135] мм рт. ст.) группами ($p_{1-2} = 0,002$ и $p_{1-3} < 0,001$ соответственно). При сравнительном анализе антропометрических данных выявлены межгрупповые различия по ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ между группами ($p < 0,001$ для всех показателей): ожидаемо более высокие значения были характерны для пациентов с наиболее неблагоприятным композиционным составом тела (3-я группа). В 1-й группе средний показатель ИМТ находился в пределах нормы и составил $23,7 \pm 2,4$ кг/м², никто из участников не имел ИМТ ≥ 30 кг/м², во 2-й группе

¹ InBody 270 User's manual. InBody Co., Ltd. Korea, 2017. Available at: <https://image.tigermmedical.com/Manuals/INBI9F900004-20220616041648422.pdf>.

средние параметры ИМТ находились в диапазоне избыточной массы тела – $27,7 \pm 1,8$ кг/м², а 7 (14%) участников имели его значения, характерные для ожирения. Значения ИМТ в 3-й группе – $32,7 \pm 3,8$ кг/м² соответствовали ожирению I степени, при этом 38 (76%) мужчин этой группы имели общее ожирение. Параметры ОТ и ОТ/ОБ были статистически значимо выше у мужчин 2-й и 3-й групп, наибольшие значения ОТ отмечены в 3-й группе ($p_{1-3, 2-3} < 0,001$).

Пациенты 3-й группы имели более высокую долю жировой массы тела, оцененную с помощью калиперометрии и БИА, чем мужчины 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$) (табл. 2). У мужчин с АО и преимущественно ВО процентное содержание жира в теле превышало в 2,9 раза средние значения половозрастной нормы, у мужчин во 2-й группе этот показатель был превышен в 1,8 раза ($p < 0,001$ для всех межгрупповых сравнений). Интересно отметить, что в 1-й группе (мужчины без АО) также обнаружено повышенное содержание жира в теле (116% от половозрастной нормы или превышение в 1,2 раза) при референсных значениях доли жировой массы тела по калиперометрии и БИА. Во всех изучаемых группах не обнаружено саркопении – доля скелетно-мышечной массы была не ниже половозрастных нормативов. У пациентов с более высокими значениями ИМТ (3-я группа), соответственно, обнаружены и более высокие показатели скелетно-мышечной

массы, чем у мужчин 1-й и 2-й групп, где значения ИМТ были значимо ниже ($p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$).

При межгрупповом анализе композиционного состава тела в центральном сегменте (жировая и тощая масса в % от нормы) выявлено максимальное накопление жировой массы у мужчин 3-й группы (367 [312; 430]%) в сравнении со значениями во 2-й и 1-й группах, которые в то же время также превышали референс – 248 [230; 259] и 117 [108; 179]% соответственно, $p < 0,001$ для всех межгрупповых сравнений. Представительство тощей массы в центральном сегменте превышало рекомендованные показатели на 9–11%, но не имело статистически значимых межгрупповых различий, $p = 0,069$. Прогнозируемо, учитывая принцип деления на группы, самые высокие значения УВЖ, оцененного методом БИА, получены у мужчин 3-й группы – 13,0 [11,0; 16,0], $p < 0,001$ для всех межгрупповых сравнений. У мужчин 1-й и 2-й группы медианные значения данного показателя соответствовали референсу 6,0 [4,0; 7,0] и 9,0 [8,0; 9,0].

Показатель «уровень базального метаболизма», отражающий потребность организма в минимальном количестве калорий (энергии) в состоянии покоя, был самым высоким у пациентов в 3-й группе, самым низким – в 1-й группе (2048 [1812; 2168] и 1712 [1611; 1815] ккал, $p_{1-3} < 0,001$), что связано с использованием значения тощей массы тела при его расчете. Скорость базального

● **Таблица 1.** Клиническая и антропометрическая характеристика молодых мужчин, включенных в исследование ($M \pm SD$ или $Me [Q_1; Q_3]$)

● **Table 1.** Clinical and anthropometric characteristics of young men enrolled in the study ($M \pm SD$ or $Me [Q_1; Q_3]$)

Показатель	Пациенты				p
	Все n = 150	1-я группа n = 50	2-я группа n = 50	3-я группа n = 50	
Возраст, лет	31,75 [32,0; 41,0]	35,0 [31,0; 39,0]	39,5 [32,75; 43,0]	36,0 [29,75; 41,0]	0,061
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	125 [120; 130]	120 [110; 120]	125 [120; 130]	130 [125; 135]	$<0,001$ $p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,002$
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [75; 85]	77,5 [70; 80]	80 [75; 85]	85 [80; 90]	$<0,001$ $p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Частота сердечных сокращений, уд/мин	74 [68; 80]	72 [68; 78]	74,5 [68; 78]	78 [68; 82,5]	0,186
Индекс массы тела, кг/м ²	$28,0 \pm 4,6$	$23,7 \pm 2,4$	$27,7 \pm 1,8$	$32,7 \pm 3,8$	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , n (%)	45 (30%)	0 (0%)	7 (14%)	38 (76%)	$<0,001$ $p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Окружность талии, см	96 [88; 102]	86 [81; 88]	96,5 [95,0; 99,0]	106 [100; 114]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Окружность талии / окружность бедер	0,93 [0,89; 0,96]	0,88 [0,87; 0,91]	0,94 [0,91; 0,96]	0,96 [0,93; 0,98]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,192$

● **Таблица 2.** Показатели состава тела молодых мужчин, оцененные с помощью калиперометрии и биоимпедансного анализа ($M \pm SD$ или $Me [Q_1; Q_3]$)

● **Table 2.** Body composition parameters of young men assessed by the caliper method and bioimpedance analysis ($M \pm SD$ or $Me [Q_1; Q_3]$)

Показатель	Пациенты				p
	Все n = 150	1-я группа n = 50	2-я группа n = 50	3-я группа n = 50	
Доля жировой массы тела по калиперометрии, % (референс 10–20%)	23,9 [20,6; 26,6]	19,2 [16,2; 20,8]	24,0 [23,0; 25,6]	27,8 [25,6; 30,1]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Доля жировой массы тела по БИА, % (референс 10–20%)	22,3 [19,5; 25,6]	17,3 [15,4; 20,4]	22,1 [21,4; 23,2]	28,5 [24,7; 32,7]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Содержание жира в теле, % от половозрастной нормы	182 [140; 238]	116 [102; 144]	180 [170; 190]	288 [230; 341]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Скелетно-мышечная масса, % от половозрастной нормы	115 [110; 122]	112 [104; 117]	116 [111; 122]	122 [114; 136]	$<0,001$ $p_{1-2} = 0,005$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
Жировая масса в центральном сегменте, % от нормы	249 [175; 317]	117 [108; 179]	248 [230; 259]	367 [312; 430]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Тощая масса в центральном сегменте, % от нормы	$110 \pm 5,91$	$109 \pm 5,62$	$110 \pm 5,20$	$111 \pm 6,61$	0,069
Уровень висцерального жира (референс 1–9)	9,0 [7,0; 10,8]	6,0 [4,0; 7,0]	9,0 [8,0; 9,0]	13,0 [11,0; 16,0]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Уровень базального метаболизма, ккал	1840 [1744; 1993]	1712 [1611; 1815]	1885 [1758; 1973]	2048 [1812; 2168]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,051$
Скорость базального метаболизма, ккал/кг (референс 21–28 ккал/кг)	21 [19,9; 22,4]	23 [22,1; 23,8]	21 [20,7; 21,5]	19,3 [18,1; 20,0]	$<0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание. БИА – биоимпедансный анализ; p – уровень статистической значимости в целом между группами; p_{1-2} – уровень статистической значимости между 1-й и 2-й группами; p_{1-3} – уровень статистической значимости между 1-й и 3-й группами; p_{2-3} – уровень статистической значимости между 2-й и 3-й группами.

метаболизма, рассчитанная на массу тела, была, напротив, более низкая у мужчин 3-й группы (с АО и преимущественно ВО), в сравнении с участниками 2-й и 1-й групп (с АО и преимущественно подкожным типом распределения жировой ткани и без АО) – 19,3 [18,1; 20,0], 21 [20,7; 21,5] и 23 [22,1; 23,8] ккал/кг, $p < 0,001$ между всеми группами).

Наряду с описанными выше методиками, нами оценивались также ультразвуковые маркеры ВО (табл. 3). Показатели толщины преперитонеальной и эпикардиальной жировой ткани были статистически значимо выше у пациентов 3-й группы, чем у мужчин 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$ для всех межгрупповых сравнений), что актуализирует роль АО как универсального маркера, отражающего избыточное количество висцерального жирового компартмента различных локализаций в организме человека. Самые высокие значения минимальной

толщины подкожного жира – 9 [8; 11] мм – также выявлены в 3-й группе ($p < 0,001$ для всех межгрупповых сравнений). В то же время значения индекса жира брюшной стенки у пациентов двух групп с АО (2-я и 3-я группы) не различались, несмотря на различный тип преимущественного распределения жировой ткани по данным БИА, и составили $1,37 \pm 0,35$ и $1,36 \pm 0,26$ соответственно, $p_{2-3} = 0,975$. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы (без АО) величина индекса более 1 оказалась у 26 (52%) человек, что соответствует преимущественно висцеральному накоплению жировой ткани. Толщина эпикардиальной жировой ткани в изучаемых группах не превышала референсные значения, однако значимо возрастала от 1-й группы к 3-й, где достигла максимальной величины – 4,7 [4,3; 5,1] мм.

Результаты оценки ССР с использованием шкал SCORE2, Framingham 2008, PREVENT, QRISK3, Framingham-30, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator приведены в табл. 4.

● **Таблица 3.** Ультразвуковые характеристики представителей висцеральных и подкожных жировых депо [14–16]
 ● **Table 3.** Ultrasound characteristics of visceral and subcutaneous fat depots [14–16]

Показатель	Пациенты				p
	Все n = 150	1-я группа n = 50	2-я группа n = 50	3-я группа n = 50	
Толщина преперитонеального жира, мм (референс ≤ 12 мм) [15]	9,7 [6,8; 11,4]	6,4 [4,8; 7,4]	10,2 [8,5; 10,8]	12,5 [10,9; 14,2]	<0,001 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Минимальная толщина подкожного жира, мм (референс ≤ 11 мм) [15]	7 [6; 8]	6 [5; 7]	7 [6; 8]	9 [8; 11]	<0,001 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Индекс жира брюшной стенки (референс ≤ 1) [16]	1,25 ± 0,35	1,02 ± 0,32	1,37 ± 0,35	1,36 ± 0,26	<0,001 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,975$
Толщина эпикардиальной жировой ткани, мм (референс < 5 мм) [14]	4,1 [3,4; 4,6]	3,2 [2,8; 3,6]	4,1 [3,6; 4,4]	4,7 [4,3; 5,1]	<0,001 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$

При оценке по всем представленным шкалам отмечены статистически значимые отличия в уровне ССР в зависимости от наличия АО и типа распределения жировой ткани. Следует отметить, что оценить риск для всех участников исследования позволяли только шкала Framingham-30 (оба представленных варианта) и основанная на ней шкала клиники Mayo (Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator). У мужчин без АО (1-я группа) по всем рассчитанным нами шкалам наблюдался более низкий показатель ССР в сравнении с мужчинами 3-й группы ($p_{1-3} < 0,001$ для всех шкал за исключением шкалы SCORE2, где $p_{1-3} = 0,018$).

Распределение участников по категориям ССР с использованием различных оценочных шкал приведено в табл. 5. Следует отметить, что шкала PREVENT явно недооценивает уровень ССР по сравнению с другими, что согласуется и с данными исследования T.S. Anderson et al., в котором выявлено, что шкала PREVENT снижала средний расчетный 10-летний риск ССЗ практически в два раза по сравнению с принятой в США шкалой ASCVD у лиц в возрасте 40–75 лет [17].

При сравнении риска между группами с АО и различным типом ожирения не выявлено статистически значимых различий в уровне ССР по всем шкалам оценки абсолютного риска, и, напротив, различия имели место при стратификации по трем шкалам, представляющим уровни относительного риска (QRISK, Framingham-30 на основе липидов, Framingham-30 на основе ИМТ), $p_{2-3} < 0,001$. Вероятно, это связано с тем, что по представленным шкалам большинство мужчин входило в группу низкого и умеренного ССР, что ожидаемо, учитывая принадлежность участников исследования к группе лиц молодого возраста. Однако отмечается статистически значимое увеличение доли лиц с более высоким ССР в группе с АО и преимущественно ВО.

При корреляционном анализе выявлено, что значения шкалы оценки как абсолютного (SCORE2, Framingham 2008, QRISK3, Framingham-30 на основе ИМТ

либо липидов, PREVENT 10-летний риск, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator), так и относительного риска (QRISK3, Framingham 2008 сосудистый возраст, Framingham-30 на основе ИМТ либо липидов) имели слабую, умеренную или сильную положительную корреляцию со всеми изучаемыми нами параметрами, отражающими состав тела (антропометрия $r_s = 0,275–0,843$, калиперометрия $r_s = 0,423–0,771$, БИА $r_s = 0,269–0,833$, УЗИ $r_s = 0,256–0,758$) и отрицательные ассоциации со скоростью базального метаболизма (БИА ($r_s = (-0,777) – (-0,285)$)). Меньше всего корреляционных связей выявлено для значений шкалы SCORE2 (прямые с антропометрическими показателями: ИМТ ($r_s = 0,284$, $p = 0,041$), ОТ ($r_s = 0,275$, $p = 0,048$); с параметрами биоимпеданса: долей жировой массы тела ($r_s = 0,335$, $p = 0,015$), процентным превышением жира в теле ($r_s = 0,311$, $p = 0,025$), жировой массой в центральном сегменте ($r_s = 0,301$, $p = 0,030$), УВЖ ($r_s = 0,678$, $p < 0,001$); ультразвуковыми характеристиками: минимальной толщиной подкожного жира ($r_s = 0,297$, $p = 0,033$), толщиной эпикардиальной жировой ткани ($r_s = 0,507$, $p = 0,003$); обратная корреляционная связь – со скоростью базального метаболизма ($r_s = -0,285$, $p = 0,041$)), что, возможно, связано с наименьшим количеством человек, к которым применим расчет ССР по данной шкале.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами одномоментном сравнительном исследовании выявлены значимые различия в композиционном составе тела у мужчин, который оценивался путем калиперометрии, БИА и УЗИ. В группе без АО (ОТ < 94 см), несмотря на нормальный ИМТ ($23,7 \pm 2,4$ кг/м²), почти половина пациентов, согласно ультразвуковому индексу жира брюшной стенки, имела преимущественно висцеральное накопление жировой ткани. Таким образом, несмотря на нормальные антропометрические показатели, в том числе отсутствие общего ожирения (ИМТ < 30 кг/м²),

- **Таблица 4.** Данные оценки шкал сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин исследуемых групп (Me [Q₁; Q₃])
- **Table 4.** Cardiovascular risk screening scores in young men of the study groups (Me [Q₁; Q₃])

Шкала риска	Пациенты				p
	Все n = 150	1-я группа n = 50	2-я группа n = 50	3-я группа n = 50	
Абсолютный риск, %					
SCORE2	4,3 [3,4; 5,6] n = 51	4,2 [3,1; 5,3] n = 11	4,1 [3,2; 5,0] n = 25	5,3 [4,4; 6,3] n = 15	0,015 p ₁₋₂ = 0,956 p ₁₋₃ = 0,018 p ₂₋₃ = 0,082
Framingham 2008	3,9 [2,3; 5,6] n = 122	2,8 [1,9; 3,3] n = 40	3,9 [2,8; 5,6] n = 44	4,7 [3,3; 6,7] n = 38	<0,001 p ₁₋₂ = 0,004 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,611
PREVENT, 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний	1,2 [0,8; 1,9] n = 122	0,9 [0,6; 1,3] n = 40	1,4 [0,9; 1,9] n = 44	1,8 [1,1; 2,2] n = 38	<0,001 p ₁₋₂ = 0,013 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,192
QRISK3	1,2 [0,5; 2,5] n = 143	0,8 [0,5; 1,6] n = 46	1,6 [0,6; 2,5] n = 49	2,2 [0,6; 4,0] n = 48	0,002 p ₁₋₂ = 0,024 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,335
Framingham-30 на основе индекса массы тела	18 [12; 26] n = 150	14 [10; 18] n = 50	21 [13; 26] n = 50	21 [13; 30] n = 50	<0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,538
Framingham-30 на основе липидов	16 [10; 24] n = 150	13 [8; 17,0] n = 50	17 [14; 24] n = 50	19 [13; 27] n = 50	<0,001 p ₁₋₂ = 0,014 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,689
Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator	16 [10; 25] n = 150	13 [8; 17] n = 50	17,5 [14; 24] n = 50	21 [13; 28] n = 50	<0,001 p ₁₋₂ = 0,021 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,405
Относительный риск					
Framingham 2008 Сосудистый возраст, годы	40 [34; 45] n = 122	36 [32; 38] n = 40	40 [36; 45] n = 44	42 [38; 48] n = 38	<0,001 p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,461
QRISK3	1,4 [1,1; 2,2] n = 143	1,1 [0,9; 1,4] n = 46	1,2 [1,1; 1,9] n = 49	2,3 [1,6; 2,9] n = 48	<0,001 p ₁₋₂ = 0,085 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Framingham-30 на основе индекса массы тела	1,5 [1,3; 1,7] n = 150	1,2 [1,1; 1,3] n = 50	1,4 [1,3; 1,6] n = 50	1,8 [1,7; 2,0] n = 50	<0,001 p ₁₋₂ < 0,001 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001
Framingham-30 на основе липидов	1,9 [1,5; 2,4] n = 150	1,7 [1,3; 2,0] n = 50	1,9 [1,6; 2,3] n = 50	2,4 [1,9; 2,7] n = 50	<0,001 p ₁₋₂ = 0,065 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001

перераспределение жировой ткани в организме молодых мужчин имело «нездоровый» характер, что подтверждается также показателями БИА (превышение жировой массы тела у 26%) и калиперометрии (превышение жировой массы у 36%).

Неблагоприятный характер подобных изменений продемонстрирован на японской когорте в возрасте 44 ± 13 лет, где ультразвуковая оценка распределения жира в брюшной полости, особенно индекс жира

брюшной стенки и максимальная толщина преперитонеального жира, явились независимыми предикторами атерогенных метаболических нарушений (снижения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемии, гиперинсулинемии), независимо от ИМТ [18]. Также в работе N. Tadokoro et al. показано, что у мужчин с ишемической болезнью сердца с показателем ИМТ 22,9 ± 2,3 кг/м² (n = 77, возраст 56,1 ± 10,7 года) толщина преперитонеального жира значимо положительно

● **Таблица 5.** Распределение участников по категориям сердечно-сосудистого риска с использованием различных шкал оценки
 ● **Table 5.** Distribution of subjects by cardiovascular risk category using different screening scales

Шкала оценки	Категория риска	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
QRISK3	Всего (человек)	46	49	48	0,018
	Низкий риск	41 (89%)	38 (77,6%)	31 (64,6%)	$p_{1-3} = 0,015$
	Умеренный риск	5 (11%)	11 (22,4%)	17 (35,4%)	$p_{1-3} = 0,015$
	Высокий риск	–	–	–	–
Framingham 2008	Всего (человек)	40	44	38	0,865
	Низкий риск	39 (97,5%)	42 (95,5%)	36 (94,7%)	
	Умеренный риск	1 (2,5%)	2 (4,5%)	2 (5,3%)	
	Высокий риск	–	–	–	
Framingham-30 на основе индекса массы тела	Всего (человек)	50	50	50	<0,001
	Низкий риск	12 (24%)	5 (10%)	6 (12%)	–
	Умеренный риск	28 (56%)	16 (32%)	14 (28%)	$p_{1-2} = 0,023$ $p_{1-3} = 0,014$
	Высокий риск	10 (20%)	29 (58%)	30 (60%)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$
Framingham-30 на основе липидов	Всего (человек)	50	50	50	0,003
	Низкий риск	14 (28%)	6 (12%)	8 (16%)	–
	Умеренный риск	28 (56%)	23 (46%)	17 (34%)	–
	Высокий риск	8 (16%)	21 (42%)	25 (50%)	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} = 0,001$
PREVENT 10-летний риск	Всего (человек)	40	44	38	1,000
	Низкий риск	40 (100%)	44 (100%)	38 (100%)	
	Умеренный и высокий риск	–	–	–	
SCORE2	Всего (человек)	11	25	15	0,467
	Низкий-умеренный риск	2 (18%)	2 (8%)	–	
	Высокий риск	9 (82%)	22 (88%)	14 (93,3%)	
	Очень высокий риск	–	1 (4%)	1 (6,7%)	

Примечание. Количество наблюдений указано в абсолютных значениях и в % от числа лиц, подлежащих оценке с использованием данной шкалы оценки ССР в каждой из групп.

коррелировала с показателями липидного профиля и степенью коронарного стеноза, оцененного по МСКТ-коронарографии [19]. Следует отметить, что толщина премезентериального жира у всех участников нашего исследования из 1-й группы оставалась в пределах референса (≤ 12 мм). В 1-й и 2-й группах толщина подкожного жира по данным УЗИ также была в пределах референса у всех участников, а в 3-й группе превышала нормативные значения только у 16%.

Возможно, это связано с особенностями влияния мужских половых гормонов на распределение жировой ткани со склонностью к «висцерализации» ее депонирования и реализации атерогенного потенциала [20, 21]. Так, в исследовании M. Kong et al. с участием здоровых лиц молодого и среднего возраста ($n = 1787$, возраст $45,3 \pm 15,2$ года, мужчин 50,6%) было продемонстрировано, что у мужчин по сравнению с женщинами были значимо больше показатели висцеральной жировой ткани (оценивались по компьютерной томографии): площадь висцеральной жировой ткани ($120,9$ против $67,2$ см²), индекс висцеральной жировой

ткани ($39,1$ против $25,6$ см²/м²), процент висцерального жира ($60,8$ против $30,4\%$), $p < 0,001$ [22]. Причем среди мужчин с нормальным ИМТ распространенность ВО увеличивалась с возрастом, составив 22,8% в возрастной группе 20–29 лет, 50,5% – 30–39 лет и 57,1% – в группе 40–49 лет [22].

Мы определили, что у молодых мужчин без АО по всем изучаемым нами шкалам наблюдался статистически значимо более низкий показатель ССР, чем в 3-й группе, где его значения были максимальными как для абсолютного, так и для относительного риска. Наши данные подтверждают результаты метаанализа, включавшего 31 исследование и 669 560 участников. У мужчин риск ССЗ увеличивался на 4,0% при увеличении ОТ на 10 см и на 4,0% при увеличении на 0,1 единицу ОТ/ОБ, причем эффект АО на риск ССЗ был более выражен для лиц моложе 60 лет – ОР 1,45 (95% ДИ 1,26–1,66, $p < 0,001$) в сравнении с мужчинами от 60 лет и старше – ОР 1,32 (95% ДИ 0,98–1,78, $p = 0,068$) [23]. Крупное исследование NHANES, проведенное в США, в котором приняли участие 1 547 человек (средний возраст $56,5 \pm 10,1$ года, 60% мужчин), определило, что

более высокие значения индекса ВО (расчетный показатель, вычисляемый по антропометрическим параметрам (ОТ, ИМТ) и данным липидного профиля (триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности) соответствовали повышенному 10-летнему риску ССЗ [24]. Таким образом, при оценке риска ССЗ у молодых мужчин подчеркивается важность учета распределения жировой ткани [20, 25].

В нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий между значениями абсолютного ССР, рассчитанными по всем изучаемым нами шкалам, у мужчин с АО в зависимости от характера распределения жировой ткани, однако различие в относительном ССР (шкалы QRISK3, Framingham-30) было статистически значимым между 2-й и 3-й группами, где он был максимальным ($p < 0,001$). Полученные данные можно объяснить тем, что шкалы относительного риска являются более чувствительными, чем абсолютного, и молодые лица со значительным бременем факторов риска могут иметь низкую оценку абсолютного 10-летнего риска [26]. Кроме того, отсутствие значимых различий в оценке ССР у молодых мужчин с АО и различными типами распределения жировой ткани может являться еще одним доказательством несостоятельности концепции «метаболически здорового» ожирения, которое является лишь переходным этапом к метаболическому «нездоровью» [27].

При корреляционном анализе значения шкал Framingham 2008, QRISK3, Framingham-30 на основе ИМТ и липидов, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator имели наибольшее число положительных корреляционных связей со всеми изучаемыми нами антропометрическими и ультразвуковыми параметрами, отражающими состав тела, и отрицательную связь со скоростью базального метаболизма. Одной из возможных причин множественности положительных ассоциаций может быть присутствие в указанных шкалах антропометрических (ИМТ в Framingham-30 ИМТ, Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator, QRISK3) либо метаболических показателей (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности во всех указанных шкалах, кроме Framingham-30 ИМТ). Отрицательная корреляция со скоростью базального метаболизма объясняется природой данного показателя – он представляет собой отношение базального метаболизма (который определяется в основном тощей массой как совокупностью энергетически более активных тканей) к массе тела [10]. Так, сильная корреляционная связь отмечена между значениями шкал относительного риска и показателями, характеризующими распределение жировой ткани, в частности шкалы QRISK3 и долей жировой массы по калиперометрии ($r_s = 0,771$, $p < 0,001$), шкалы QRISK и показателями БИА: долей жировой массы ($r_s = 0,764$, $p < 0,001$), % превышения содержания жира в теле от нормы ($r_s = 0,809$, $p < 0,001$), % жировой массы в центральном сегменте от нормы ($r_s = 0,807$, $p < 0,001$), а также данной шкалы с показателем ультразвуковой липометрии – толщиной преперитонеального жира ($r_s = 0,703$, $p < 0,001$). Высокая степень связи отмечена между показателями шкалы относительного ССР Framingham-30 и УВЖ, оцененного по БИА

($r_s = 0,833$, $p < 0,001$), скоростью базального метаболизма ($r_s = -0,777$, $p < 0,001$), толщиной эпикардальной жировой ткани ($r_s = 0,758$, $p < 0,001$).

Шкала SCORE2 показала меньшее число достоверных корреляций с изучаемыми композиционными показателями тела, что, возможно, связано с расчетом абсолютного риска, а также с возрастным ограничением в ее применении (лица старше 40 лет) и, соответственно, небольшим числом наблюдений, в то же время обнаруженные связи касаются как антропометрических, так и ультразвуковых, а также биоимпедансных характеристик. Есть данные, что в группе мужчин в возрасте 40–89 лет (медиана 62,71 года [53,33; 71,8]) данные шкалы SCORE2 значительно коррелировали с показателями АО, определенного по ОТ [28]. В исследовании с участием 2 212 мужчин (средний возраст $59,4 \pm 8,5$ года, средний ИМТ $27,0 \pm 4,5$ кг/м²) ССР по SCORE2 также коррелировал с показателем центрального ожирения (определялось как $ОТ \geq 102$ см), при этом не обнаруживалось корреляции ССР со стеатозом печени в общей когорте и у пациентов с метаболическим синдромом после корректировки по возрасту, полу и ОТ [29].

Следует отметить, что исследований со столь комплексным подходом к оценке висцерального жирового компартмента (антропометрия, калиперометрия, БИА, УЗИ) в связи со шкалами ССР у лиц молодого возраста ранее не проводилось. Так, в исследовании PREVEND у части включенных лиц ($n = 6486$, мужчины 49,2%, возраст $53,8 \pm 12,3$ года) оценивалась взаимосвязь ИМТ, ОТ, параметров жировой ткани, определенных по БИА, с оценкой ССР по шкале Framingham 2008, а также сердечно-сосудистыми событиями за медианный период наблюдения 8,3 года [30]. Исследователи продемонстрировали, что доля жировой массы, измеренная с помощью БИА, была независимо связана с будущими сердечно-сосудистыми событиями, и это показатель может быть более значимым для прогнозирования ССР, чем ИМТ или ОТ. В исследовании M. Bellan et al. ($n = 162$, средний возраст 58 лет, мужчин 37%) ультразвуковая липометрия превосходила ИМТ в качестве предиктора таких показателей ССР, как оценка по шкале Framingham 2008 и толщина комплекса интима-медиа [31].

Оценка ССР у молодых мужчин (до 45 лет) является непростой задачей, т. к. не все имеющиеся шкалы включают лиц в возрасте < 40 лет, а шкал, валидизированных на российской популяции, для данной возрастной категории нет. Дополнительную сложность в оценке представляет высокая ожидаемая продолжительность жизни, предопределяющая в большинстве случаев невысокую категорию ССР. С учетом все возрастающей распространенности общего и висцерального ожирения, отдельный интерес представляет разработка шкал с включением ОТ и данных композиционного состава тела [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мужчин 20–45 лет без АО отмечается более низкий ССР, рассчитанный по шкалам относительного (Framingham 2008, QRISK3, Framingham-30) и абсолютного (SCORE2, Framingham 2008, QRISK3, Framingham-30,

Mayo Clinic Heart Disease Risk Calculator) риска, в сравнении с мужчинами с АО и висцеральным типом распределения жировой ткани. Мужчины с АО до 45 лет имеют сравнимый ССР при преимущественно подкожном и висцеральном типах распределения жировой ткани, за исключением оценки относительного ССР по шкалам QRISK3 и Framingham-30. Отсутствие значимых различий в оценке ССР у молодых мужчин с АО и различными типами распределения жировой ткани может являться еще одним аргументом против концепции «метаболически здорового» ожирения, в том числе у лиц молодого возраста.

Такие показатели распределения жировой ткани, как доля жировой массы по калиперометрии, данным БИА (доля жировой массы, % превышения содержания жира в теле от нормы, % жировой массы в центральном сегменте от нормы, УВЖ), ультразвуковой липометрии (толщина преперитонеального жира, толщина эпикардиальной

жировой ткани), имели наибольшее количество и силу корреляционных связей с показателями оценки ССР, выполненной по различным изученным шкалам, преимущественно по шкалам относительного ССР.

Величина ССР, определенная по всем изученным шкалам, коррелирует с антропометрическими и ультразвуковыми показателями распределения жировой ткани, а также биоимпедансными показателями состава тела. У мужчин 20–45 лет без установленных атеросклероз-ассоциированных ССЗ БИА состава тела и ультразвуковая оценка компартментов абдоминального жира доступны и могут быть более полезны для оценки распределения жировой ткани и оценки ССР, чем классические антропометрические показатели – ИМТ и ОТ.



Поступила / Received 31.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2025

Принята в печать / Accepted 20.02.2025

Список литературы / References

- GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2162–2203. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00933-4).
- Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, Blüher M, Gorter TM, Hanssen H et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur Heart J*. 2024;45(38):4063–4098. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae508>.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
- Бойцов СА, Погосова НВ, Аншелес АА, Бадтиева ВА, Балахоннова ТВ, Барбараш ОЛ и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, Badatieva VA, Balakhonova TV, Barbarash OL et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>.
- Preda A, Carbone F, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(5):901–919. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09813-5>.
- Mohammadian Khonsari N, Khashayar P, Shahrestanaki E, Kelishadi R, Mohammadpoor Nami S, Heidari-Beni M et al. Normal Weight Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2022;13:857930. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.857930>.
- Jacobs DR Jr, Woo JG, Sinaiko AR, Daniels SR, Ikonen J, Juonala M et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2022;386(20):1877–1888. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109191>.
- Веретюк ВВ, Цыганкова ОВ, Аметов АС. Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин. *Доктор.Ру*. 2023;22(4):7–17. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17>.
- Veretyuk VV, Tsygankova OV, Ametov AS. Evaluation of a Cardiovascular Risk in Young Men. *Doctor.Ru*. 2023;22(4):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17>.
- Human energy requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, Rome 17–24 October 2001. Rome: United Nations University, World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2004. Available at: <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/65875dc7-f8c5-4a70-b0e1-f429793860ae/content>.
- Kasper AM, Langan-Evans C, Hudson JF, Brownlee TE, Harper LD, Naughton RJ et al. Come Back Skinfolts, All Is Forgiven: A Narrative Review of the Efficacy of Common Body Composition Methods in Applied Sports Practice. *Nutrients*. 2021;13(4):1075. <https://doi.org/10.3390/nu13041075>.
- Kawamoto R, Oka Y, Tomita H, Kodama A, Ootsuka N. Association between abdominal wall fat index on ultrasonography and carotid atherosclerosis in non-obese men. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12(2):85–91. <https://doi.org/10.5551/jat.12.85>.
- Пиманов СИ, Бондаренко ВМ, Макаренко ЕВ. Выбор оптимальной ультразвуковой методики измерения количества висцеральной жировой ткани. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;(4):105–113. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-4-21>.
- Pimanov SI, Bondarenko VM, Makarenko EV. Choosing the Optimal Ultrasound Method for the Measurement of the Amount of Visceral Adipose Tissue. *Health and Ecology Issues*. 2019;(4):105–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-4-21>.
- Кузнецова ТЮ, Чумакова ГА, Дружилов МА, Веселовская НГ. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):81–87. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>.
- Kuznetsova TYu, Chumakova GA, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment of epicardial fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):81–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-81-87>.
- Драпкина ОМ, Ангарский РК, Рогожкина ЕА, Максимова ОА, Иванова АА, Зятенкова ЕВ, Джигоева ОН. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. Ультразвук-ассистированная оценка толщины висцеральной и подкожной жировой ткани. Методические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3552. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3552>.
- Drapkina OM, Angarsky RK, Rogozhkina EA, Maksimova OA, Ivanova AA, Ziatenkova EV, Dzhiyeva ON. Ultrasound-assisted assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue thickness. Methodological guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(3):3552. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3552>.
- Рябиков АН, Гулиев ЗЗ, Малутина СК, Рагино ЮИ. Новый ультразвуковой маркер – толщина премезентерального жира: связь с метаболическими индикаторами и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеросклероз*. 2013;9(2):11–19. Режим доступа: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/672>.
- Ryabikov AN, Guliev ZZ, Malyutina SK, Ragino Yul. Novel ultrasonic marker of the thickness of premesenteric fat: the relationship with metabolic indicators and risk factors of cardiovascular diseases. *Ateroskleroz*. 2013;9(2):11–19. (In Russ.) Available at: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/672>.
- Anderson TS, Wilson LM, Sussman JB. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimates Using the Predicting Risk of Cardiovascular Disease Events Equations. *JAMA Intern Med*. 2024;184(8):963–970. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.1302>.
- Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med*. 1993;95(3):309–314. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90284-v](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90284-v).
- Tadokoro N, Murano S, Nishide T, Suzuki R, Watanabe S, Murayama H et al. Preperitoneal fat thickness determined by ultrasonography is correlated with coronary stenosis and lipid disorders in non-obese male subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(4):502–507. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801187>.
- Цыганкова ОВ, Николаев КЮ, Федорова ЕЛ, Бондарева ЗГ. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;(1):17–24. Режим доступа: <https://jad.noaterra.ru/index.php/jad/article/view/92/91>.

- Cigankova OV, Nikolaev KY, Fedorova EL, Bondareva ZG. Sex hormones metabolism in men through the prism of cardiovascular risk. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;(1):17–24. (In Russ.) Available at: <https://jad.noaterra.ru/index.php/jad/article/view/92/91>.
21. Bazzocchi A, Ponti F, Diano D, Moio A, Albinini U, Pasquali R, Battista G. Abdominal adiposity by ultrasonography: a "pocket" database for reference standard in Italian people. *Prim Care Diabetes*. 2014;8(4):358–364. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2014.02.003>.
 22. Kong M, Xu M, Zhou Y, Geng N, Lin N, Song W et al. Assessing Visceral Obesity and Abdominal Adipose Tissue Distribution in Healthy Populations Based on Computed Tomography: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. *Front Nutr*. 2022;9:871697. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.871697>.
 23. Xue R, Li Q, Geng Y, Wang H, Wang F, Zhang S. Abdominal obesity and risk of CVD: a dose-response meta-analysis of thirty-one prospective studies. *Br J Nutr*. 2021;126(9):1420–1430. <https://doi.org/10.1017/S0007114521000064>.
 24. Zheng L, Sun A, Han S, Qi R, Wang R, Gong X, Xue M. Association between visceral obesity and 10-year risk of first atherosclerotic cardiovascular diseases events among American adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1249401. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1249401>.
 25. Цыганкова ОВ, Николаев КЮ, Федорова ЕЛ, Бондарева ЗГ, Рагино ЮИ, Платонов ДЮ, Пустоветова МГ. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. взгляд на женщину. *Атеросклероз*. 2014;10(1):44–55. Режим доступа: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/698>.
Tsygankova OV, Nikolaev KY, Fedorova EL, Bondareva ZG, Ragino Yul, Platonov DY, Pustovetova MG. Risk factors of cardiovascular diseases. Look at the woman. *Atheroscler*. 2014;10(1):44–55. (In Russ.) Available at: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/698>.
 26. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*. 2010;121(15):1768–1777. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849166>.
 27. Tanriover C, Copur S, Gaipov A, Ozlusen B, Akcan RE, Kuwabara M et al. Metabolically healthy obesity: Misleading phrase or healthy phenotype? *Eur J Intern Med*. 2023;111:5–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.025>.
 28. Suwata S, Junik R. Body Mass Index and Waist Circumference as Predictors of Above-Average Increased Cardiovascular Risk Assessed by the SCORE2 and SCORE2-OP Calculators and the Proposition of New Optimal Cut-Off Values: Cross-Sectional Single-Center Study. *J Clin Med*. 2024;13(7):1931. <https://doi.org/10.3390/jcm13071931>.
 29. Semmler G, Balcar L, Wernly S, Völcker A, Semmler L, Hauptmann L et al. Insulin resistance and central obesity determine hepatic steatosis and explain cardiovascular risk in steatotic liver disease. *Front Endocrinol*. 2023;14:1244405. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1244405>.
 30. Byambasukh O, Eisenga MF, Gansevoort RT, Bakker SJ, Corpeleijn E. Body fat estimates from bioelectrical impedance equations in cardiovascular risk assessment: The PREVENT cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(9):905–916. <https://doi.org/10.1177/2047487319833283>.
 31. Bellan M, Menegatti M, Ferrari C, Carnevale Schianca GP, Pirisi M. Ultrasound-assessed visceral fat and associations with glucose homeostasis and cardiovascular risk in clinical practice. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(6):610–617. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.01.006>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Веретюк, О.В. Цыганкова
 Концепция и дизайн исследования – О.В. Цыганкова, В.В. Веретюк
 Написание текста – В.В. Веретюк, О.В. Цыганкова, О.В. Тимошенко
 Сбор и обработка материала – В.В. Веретюк, О.В. Тимошенко
 Обзор литературы – В.В. Веретюк
 Анализ материала – В.В. Веретюк, О.В. Тимошенко
 Статистическая обработка – В.В. Веретюк, О.В. Тимошенко
 Редактирование – О.В. Цыганкова
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Цыганкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Varvara V. Veretyuk, Oksana V. Tsygankova
 Study concept and design – Oksana V. Tsygankova, Varvara V. Veretyuk
 Text development – Varvara V. Veretyuk, Oksana V. Tsygankova, Olga V. Timoshchenko
 Collection and processing of material – Varvara V. Veretyuk, Olga V. Timoshchenko
 Literature review – Varvara V. Veretyuk
 Material analysis – Varvara V. Veretyuk, Olga V. Timoshchenko
 Statistical processing – Varvara V. Veretyuk, Olga V. Timoshchenko
 Editing – Oksana V. Tsygankova
 Approval of the final version of the article – Oksana V. Tsygankova

Информация об авторах:

Веретюк Варвара Васильевна, ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; varvara@veretyuk.ru
Цыганкова Оксана Васильевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; oksana_c.nsk@mail.ru
Тимошенко Ольга Владимировна, к.м.н., научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; lentis@yandex.ru

Information about the authors:

Varvara V. Veretyuk, Assistant of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; varvara@veretyuk.ru
Oksana V. Tsygankova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; Senior Researcher of the 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
Olga V. Timoshchenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Sector of Analytical and Methodological Problems of Therapeutic Diseases, Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic 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; lentis@yandex.ru

Обоснование современных подходов к ведению пациентов с ATTR-амилоидной кардиомиопатией

Г.Е. Егорова¹✉, glasha.egorova@yandex.ru, Д.И. Калинин¹, С.В. Юрьева^{1,2}, А.В. Комелькова¹, А.С. Ипатов¹, Д.А. Коковина¹, А.И. Юрьева³

¹ Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51

² Архангельская городская клиническая поликлиника №1; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 99

³ Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, улица Долгоруковская, д. 4

Резюме

ATTR-амилоидная кардиомиопатия (АК) – сложное и недостаточно изученное состояние, которое в последние годы привлекает все большее внимание медицинского сообщества. Это обусловлено углублением знаний о механизмах развития болезни, расширением данных о ее проявлениях и появлением более точных методов диагностики. Тем не менее АК остается одной из причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), особенно часто встречающейся у пожилых пациентов. При этом одной из основных трудностей является поздняя диагностика, что вызвано как неспецифичностью симптомов, так и недостаточной настороженностью врачей, как следствие, это приводит к прогрессированию заболевания и ухудшению прогноза. В связи с этим своевременное выявление как кардиальных, так и экстракардиальных симптомов ATTR-амилоидоза имеет решающее значение для повышения точности диагностики и начала терапии. Лечение амилоидоза включает патогенетическую (антиамилоидную) и симптоматическую терапию. На сегодняшний день тафамидис является первым препаратом, применяемым для лечения ATTR-амилоидоза, рекомендованным для пациентов как с наследственным, так и с «диким типом» заболевания. Амилоидная кардиомиопатия представляет собой междисциплинарную проблему, требующую повышенной настороженности не только со стороны кардиологов, но и врачей общей практики, а также специалистов смежных направлений. Оптимизация диагностических алгоритмов и применение инновационных подходов к терапии являются ключевыми задачами для снижения времени до постановки диагноза и своевременного начала лечения. Обсуждаемые в статье рекомендации могут послужить основой для улучшения качества оказания помощи пациентам с АК.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ранняя диагностика, тафамидис, распространенность, клинические исходы

Для цитирования: Егорова ГЕ, Калинин ДИ, Юрьева СВ, Комелькова АВ, Ипатов АС, Коковина ДА, Юрьева АИ.

Обоснование современных подходов к ведению пациентов с ATTR-амилоидной кардиомиопатией. *Медицинский совет.* 2025;19(6):241–248. <https://doi.org/10.21518/ms2025-035>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rationale for contemporary domestic and international approaches to managing patients with ATTR-amyloid cardiomyopathy

Glafira E. Egorova¹✉, glasha.egorova@yandex.ru, Denis I. Kalinin¹, Svetlana V. Yureva^{1,2}, Anastasia V. Komelkova¹, Alexey S. Ipatov¹, Daria A. Kokovina¹, Anastasia I. Yureva³

¹ Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia

² Arkhangelsk City Clinical Polyclinic No. 1; 99, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia

³ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Abstract

ATTR amyloid cardiomyopathy (AC) is a complex and under-recognized condition that has been attracting increasing attention from the medical community in recent years. This is due to a deeper understanding of the disease's pathogenesis, an expansion of data on its clinical presentation, and the emergence of more accurate diagnostic tools. Nevertheless, AC remains one of the causes of chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), especially prevalent among elderly patients. Moreover, one of the main challenges is late diagnosis, caused by both the non-specificity of symptoms and insufficient vigilance among physicians. As a consequence, this leads to disease progression and a poorer prognosis. Therefore, timely identification of both cardiac and extracardiac symptoms of ATTR amyloidosis is crucial for improving diagnostic accuracy and initiating appropriate therapy. The treatment of amyloidosis includes pathogenetic (anti-amyloid) and symptomatic therapies. Currently, tafamidis is the first drug used for the treatment of ATTR amyloidosis and is recommended for patients with both hereditary and “wild-type” forms of the disease. Amyloid cardiomyopathy is an interdisciplinary problem that requires heightened awareness not only from cardiologists but also from general practitioners and specialists in related fields. The optimi-

zation of diagnostic algorithms and the implementation of innovative therapeutic approaches are key objectives for reducing the time to diagnosis and initiating timely treatment. The recommendations discussed in this article can serve as a basis for improving the quality of care provided to patients with AC.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, chronic heart failure, early diagnosis, tafamidis, prevalence, clinical outcomes

For citation: Egorova GE, Kalinin DI, Yureva SV, Komelkova AV, Ipatov AS, Kokovina DA, Yureva AI. Rationale for contemporary domestic and international approaches to managing patients with ATTR-amyloid cardiomyopathy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):241–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-035>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Транстриетиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-AK) – это заболевание, вызванное отложением в интерстициальной межмышечной соединительной ткани сердца аномально агрегированного белка транстриетина. ATTR-амилоидная кардиомиопатия (AK) в последние годы стала объектом усиленного внимания исследователей, что связано с накоплением новых данных о механизмах ее развития и клинических проявлениях. Эпидемиологические данные подтверждают устойчивый рост выявляемости заболевания, однако АК остается недооцененной проблемой, особенно среди пожилых пациентов. Диагностика осложняется отсутствием специфических симптомов и вариабельностью клинической картины, что нередко приводит к позднему обнаружению заболевания и, как следствие, к его прогрессированию. Сопутствующие клинические проявления, в частности синдром запястного канала и стеноз поясничного отдела позвоночного канала, могут оказывать существенное влияние на сужение дифференциально-диагностического ряда при подозрении на амилоидоз [1]. Примерно 10% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в возрасте 75 лет и старше страдают ATTR-амилоидозом, хотя точная распространенность остается неясной, поскольку данные аутопсийных исследований не систематизированы [2].

Различные типы амилоидоза встречаются с разной частотой, что усложняет оценку его распространенности. Дикий тип ATTR (ATTRwt) остается значимо недооцененным, особенно среди пожилых пациентов. У госпитализированных с ХСНсФВ в 13% случаев впоследствии диагностируется АК, в то время как у 20–25% людей старше 80 лет патологоанатомические исследования выявляют признаки заболевания. В возрастной группе старше 97 лет этот показатель достигает 37%. Наследственный ATTR (ATTRh), напротив, встречается реже и составляет менее 1 случая на 100 000 человек в неэндемичных регионах (например, Сицилия) и 1 случай на 1 000 – в эндемичных зонах (например, Португалия) [3].

Российские данные указывают на частоту ATTR-амилоидоза, сопоставимую со среднеевропейскими показателями для неэндемичных зон [4]. Пациенты, как правило, не имеют семейных или эпидемиологических связей с эндемичными регионами, представляя типичную для России этническую группу.

ATTR-амилоидоз характеризуется инфильтрацией тканей фибриллярным гликопротеином амилоидом, который формируется вследствие агрегации нестабильных белков-предшественников. Отложение амилоидных фибрилл в тканях сердца приводит к развитию АК, которая является основной причиной смертности при системном амилоидозе. У пациентов с ATTR-кардиомиопатией продолжительность жизни после постановки диагноза варьирует от 2 до 3,5 лет [5].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ATTR-АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Клинические проявления АК включают как кардиальные, так и экстракардиальные симптомы. Типичным проявлением является развитие ХСНсФВ. По мере прогрессирования заболевания наблюдается снижение фракции выброса левого желудочка, что усугубляет течение сердечной недостаточности. Часто встречаются нарушения проводимости сердца (атриовентрикулярные, синоатриальные и внутрисердечные блокады), а также аритмии, включая фибрилляцию предсердий, которые имеют до 70% пациентов с ATTR-КМП [6, 7], и желудочковые тахикардии. При АКМП (амилоидная кардиомиопатия) может наблюдаться поражение аортального клапана, представленное дегенеративным аортальным стенозом [8].

ATTR-амилоидоз подразделяется на наследственную форму (ATTRh), обусловленную мутацией гена транстриетина (TTR), и дикий тип (ATTRwt), при котором генетические мутации отсутствуют. Известно более 130 вариантов TTR, ассоциированных с ATTRv-амилоидозом. Клиническая картина зависит от типа мутации. Однако обычно поражаются периферическая нервная система и сердце [9]. Главная опасность и отличительная черта патологических изменений при этих обеих формах (как и при других типах амилоидоза сердца) – быстрое прогрессирование тяжелой дисфункции сердца [5, 10]. Несмотря на различия в патогенезе, оба типа характеризуются инфильтрацией амилоидных фибрилл в ткани сердца, что приводит к сходным клиническим проявлениям и тяжелым осложнениям.

Средняя продолжительность жизни пациентов с ATTRwt после появления первых симптомов составляет около шести лет [11]. ATTRwt наблюдается у пожилых людей и в основном проявляется фенотипом КМП [12]. Несмотря на развитие современных диагностических методов, таких как визуализация и молекулярно-генетический

анализ, заболевание остается недостаточно изученным. Увеличение чувствительности и специфичности этих методов способствует выявлению большего числа пациентов, что имеет решающее значение для своевременной диагностики и начала терапии.

ATTR-амилоидоз представляет собой серьезную междисциплинарную проблему, требующую совместных усилий кардиологов, генетиков и врачей общей практики для оптимизации диагностики и улучшения прогноза пациентов. Информация представлена в *табл. 1*.

В современной клинической практике принято выделять два основных фенотипа ATTR-амилоидоза: неврологический и кардиологический. Однако данное разделение является условным, т. к. по мере прогрессирования заболевания клиническая картина приобретает смешанный характер, с преобладанием поражений либо нервной, либо сердечно-сосудистой системы [14].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ATTR-кардиомиопатии требует системного подхода, учитывающего многоорганный характер заболевания. При АКМП важна ранняя и быстрая диагностика, т. к. раннее начало терапии может предотвратить дальнейшее отложение амилоида и повреждение органов [15, 16]. Мультидисциплинарное взаимодействие играет ключевую роль в своевременном выявлении и лечении транстретинового амилоидоза. Для успешной диагностики необходима координация между специалистами лучевой диагностики, кардиологами и другими врачами, участвующими в обследовании пациентов с подозрением на амилоидоз.

Диагностический алгоритм начинается с тщательного сбора анамнеза, включающего анализ симптомов

и факторов риска, а также проведения физикального осмотра. Особое внимание уделяется клиническим признакам, характерным для ATTR-амилоидоза, и наличию внесердечных проявлений, таких как протеинурия и нефротический синдром, нейропатия мелких волокон или полинейропатия, гепатомегалия, спленомегалия, кровоподтеки на коже, макроглоссия, синдром карпального канала (СКК), особенно двусторонний, стеноз позвоночного канала и разрыв сухожилия бицепса [17–23]. Важно учитывать такие симптомы, как периферическая невропатия, синдром запястного канала или спонтанные разрывы сухожилий, которые могут указывать на наличие системного амилоидоза [24]. При периферической амилоидной полиневропатии вследствие нарушения трофики мышц наблюдается выраженная потеря массы тела, которая может достигать 9–18 кг [3, 24, 25].

Кардиальные и экстракардиальные симптомы ATTR-амилоидоза представлены в *табл. 2*. Такой структурированный подход позволяет не только повысить точность диагностики, но и своевременно начать лечение, что является ключевым фактором в улучшении прогноза у пациентов с ATTR-амилоидозом.

Диагностика амилоидоза представляет собой поэтапный процесс, включающий три ключевых этапа, каждый из которых направлен на последовательное уточнение диагноза и выбор адекватной стратегии лечения.

1. Подозрение на заболевание. На первом этапе проводится комплексный анализ косвенных данных, которые могут указывать на наличие амилоидоза. Врачам рекомендуется обращать внимание на т. н. «красные флаги» заболевания, включая характерные кардиальные и экстракардиальные проявления, представленные в *табл. 2, 3*. Эти признаки часто становятся отправной точкой для углубленного диагностического поиска.

● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика ATTRwt с ATTRh-амилоидозом [13]

● **Table 1.** Comparative characteristics of ATTRwt and ATTRh-amyloidosis [13]

Клинические особенности	ATTRwt	ATTRh
Белок-предшественник	Транстретин	Мутантный транстретин
Причина нарушений	Возрастные нарушения секреции транстретина печени	Мутация в гене транстретина
Поражение органа	Сердце	Нервная система, сердце
Пол и возраст	Чаще мужчины старше 70 лет	Чаще мужчины старше 40 лет
Клиническая картина	Снижение толерантности к физическим нагрузкам, потеря веса, желудочно-кишечные нарушения. Лево- и правожелудочковая застойная сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией с явной диастолической дисфункцией, аритмией. Семейный анамнез ТЗС (туннельный запястный синдром)	

● **Таблица 2.** Кардиальные и экстракардиальные симптомы ATTR-амилоидоза [13]

● **Table 2.** Cardiac and extracardiac symptoms of ATTR-amyloidosis [13]

Кардиальные симптомы	Экстракардиальные симптомы
- Общая слабость - Утомляемость - Одышка (может варьировать от одышки при физической нагрузке до одышки в покое) - Головокружение - Перебои в работе сердца - Синкопальные и пресинкопальные состояния - Отеки нижних конечностей - Нарушения проводимости сердца - Ортостатическая гипотензия - Стеноз аортального клапана	- Дисфагия - Диспепсические проявления (поносы, запоры) - Кожные высыпания - Протеинурия - Онемение пальцев рук и стоп - Макроглоссия - Синдром сухого глаза - Разрыв сухожилия бицепса - Симптомный стеноз спинномозгового канала поясничного отдела - Двусторонний синдром запястного канала или стеноз позвоночного канала - Сенсомоторная полинейропатия, прогрессирующая по типу «от дистального к проксимальному» - Вегетативная дисфункция, включая желудочно-кишечные расстройства и чувство быстрого насыщения, или необъяснимая потеря веса - Глухота - Помутнение хрусталика

2. Подтверждение диагноза. Второй этап включает использование высокоточных инструментальных методов, позволяющих визуализировать изменения в структуре и функции сердца. Основными методами являются эхокардиография с применением тканевой доплерографии и спекл-трекинг эхокардиографии (ЭхоКТГ) для оценки деформации миокарда [26, 27], магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием для выявления характерных инфильтративных изменений, но данное исследование не является необходимым во всех случаях и недостаточно для постановки диагноза «АКМП» в качестве самостоятельного метода [28–30]. Также проводят гистологическое исследование биоптатов, окрашенных Конго красным с использованием поляризованного света для подтверждения амилоидных отложений. Детальная информация о диагностических возможностях инструментальных методов представлена в *табл. 3*.

3. Определение типа амилоидоза. На заключительном этапе проводится уточнение подтипа амилоидоза, что имеет решающее значение для выбора терапии. Основными методами являются иммунохимические исследования сыворотки крови и мочи, скинтиграфия миокарда с использованием ^{99m}Tc -пирофосфата (PYP), а также иммуногистохимическое исследование биоптатов с использованием панели антисывороток, специфичных к белкам – предшественникам амилоида. Эти методы позволяют не только подтвердить диагноз, но и установить первичный источник амилоидогенеза.

Комплексный подход, основанный на последовательном применении указанных диагностических шагов, позволяет повысить точность постановки диагноза, своевременно начать терапию и улучшить прогноз пациентов с амилоидозом.

Ложноположительное поглощение радиоизотопа возможно и при других состояниях, например при болезни Данона (болезнь накопления гликогена IIb-типа), гипертрофической КМП или сердечной токсичности гидроксихлорохина [31, 32]. Если скинтиграфия миокарда с пирофосфатом (PYP) не выявляет данных, подтверждающих наличие амилоидоза, следующим диагностическим шагом становится выполнение биопсии миокарда, но в настоящее время результат скинтиграфии сердца с поглощением радиоизотопа 2-й или 3-й степени по Perugini при отсутствии моноклонального белка позволяет установить диагноз «ATTR-КМП» без ее подтверждения [33]. Эндокардиальная биопсия признана «золотым стандартом» верификации диагноза амилоидоза пораженного органа. Полученные биоптаты подвергаются гистологическому исследованию с использованием поляризованного света и окрашиванием Конго красным, что позволяет обнаружить характерные амилоидные отложения [34].

Однако, несмотря на высокую диагностическую ценность эндомикардиальной биопсии, она проводится менее чем в 20% случаев даже в ведущих специализированных центрах мира. Одной из основных причин этого является ограниченная доступность скинтиграфии миокарда с использованием ^{99m}Tc -пирофосфата, что препятствует выполнению полного диагностического алгоритма [35].

● **Таблица 3.** Инструментальные исследования ATTR-амилоидоза и критерии «за амилоидоз»

● **Table 3.** Instrumental studies of ATTR amyloidosis and “for amyloidosis” criteria

Исследование	Критерии
ЭхоКТГ	Утолщение межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка более 12 мм Увеличение обоих предсердий Рестриктивное нарушение диастолической функции левого желудочка Фракция выброса часто наблюдается нормальной Пиковая ранняя диастолическая скорость снижается на самых ранних стадиях заболевания Нарушение базальной продольной деформации с относительным сохранением апикальной деформации сердца – очень высока распространенность тромбоза левого предсердия, даже среди пациентов с синусовым ритмом Отложение амилоида может происходить и в клапанном аппарате сердца, что приводит к дисфункции клапанов Перикардиальный выпот
ЭКГ	Низкий вольтаж комплексов QRS или непропорционально низкий вольтаж степени при существующей гипертрофии ЛЖ Псевдоинфарктные изменения при отсутствии зон нарушений локальной сократимости по данным эхокардиографии Нарушения проводимости (синоатриальной, атриовентрикулярной, внутрижелудочковой – широкий комплекс QRS)
МРТ	Трансмуральное или субэндокардиальное позднее контрастное усиление области, диффузное предсердное позднее контрастное усиление, ПЖ позднее контрастное усиление, субоптимальное обнуление Увеличение значений T1, увеличение фракции экстрацеллюлярного объема, отек миокарда (T2) Можно наблюдать накопление и задержку вымывания контрастного вещества (гадолиния) по причине депозиции амилоида в миокарде При отсроченном контрастировании определяется циркулярное субэндокардиальное накопление контрастного препарата в миокарде ЛЖ, а также в некоторых случаях правого желудочка и обоих предсердий
Скинтиграфия	В передней проекции оценивается отношение интенсивности счета в области сердца по отношению к контралатеральной стороне, значение $\geq 1,5$ является характерным для ATTR-амилоидоза. Интенсивное накопление РФП (радиофармпрепарат) в миокарде специфично для ATTR-амилоидоза. Градация изображений оценивается по следующим признакам: грейд 0: миокард не копил радиофармпрепарат, накопление в костях в соответствии с нормой (не ATTR-амилоидоз (чувствительность 99%)); грейд 1: накопление в сердце меньше, чем накопление в ребрах (необходимо ЭМБ); грейд 2: накопление в сердце равно накоплению в ребрах (ATTR-амилоидоз подтвержден (специфичность 100%)); грейд 3: накопление в миокарде превосходит накопление в ребрах (ATTR-амилоидоз подтвержден (специфичность 100%))

Для повышения точности выявления пациентов с высоким риском ATTR-амилоидоза предлагается использование специальной клинической шкалы, представленной в *табл. 4*. Эта шкала позволяет структурировать данные о симптомах и признаках заболевания, что способствует своевременному направлению пациентов на дополнительные диагностические процедуры.

Интерпретация клинической шкалы риска показывает, что итоговая сумма баллов ≥ 6 свидетельствует о высоком риске транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП), что подтверждено чувствительностью 93% и специфичностью 62%. Общая сумма баллов может варьироваться от -1 до 10. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) и результатом ≥ 6 рекомендуется скintiграфия миокарда с пиродифосфатом технеция для подтверждения или исключения ATTR-КМП. При положительном результате скintiграфии необходимо провести гематологическое исследование для исключения AL-амилоидоза [36, 38, 39].

Диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия» у пожилых пациентов должен побудить к поиску АКМП [37].

На основании полученных данных диагностика амилоидной кардиомиопатии остается сложным процессом, требующим внимания специалистов различных направлений и комплексного подхода.

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении амилоидоза сердца выделяют два ключевых аспекта: патогенетическую антиамилоидную терапию и симптоматическое лечение.

До недавнего времени трансплантация печени была основным методом терапии ATTR-амилоидоза. Этот подход основан на прекращении синтеза амилоидогенного предшественника в печени, которая является основным источником транстретина. Трансплантация печени показала эффективность в замедлении прогрессирования

● **Таблица 4.** Клиническая шкала для выявления пациентов с сердечной недостаточностью с фракцией выброса (СНсФВ), которые входят в группу повышенного риска ATTR-КМП [36, 37]
 ● **Table 4.** Clinical scale for identifying patients with HFpEF who are at increased risk for ATTR-CM [36, 37]

Клинический параметр	Значение	Баллы
Возраст	60–69 лет	+2
	70–79 лет	+3
	≥ 80 лет	+4
Пол	Мужской	+2
АГ	Есть	-1
Фракция выброса	Меньше 60%	+1
Толщина задней стенки левого желудочка	Больше или равно 12 мм	+1
Относительная толщина стенки	Больше 0,57	+2

заболевания, особенно в отношении нейропатии. Однако ее применение ограничено рядом факторов, включая возраст пациентов и многоорганное поражение.

Трансплантация сердца при системном амилоидозе возможна, но редко используется из-за ограничений, связанных с возрастом и сопутствующими поражениями других органов. Большинство пациентов с ATTR-амилоидозом не соответствуют строгим критериям для проведения данной процедуры.

Современные подходы к терапии ATTR-амилоидоза направлены на модификацию заболевания, что позволяет существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Эффективность данной терапии максимальна на ранних стадиях заболевания, когда начинают проявляться первые неврологические и кардиологические симптомы.

Модифицирующая терапия направлена на снижение уровня мутированного и общего транстретина или стабилизацию его молекул, предотвращая их диссоциацию и образование амилоидогенных фрагментов. Интенсивные исследования в области фармакологии направлены на разработку препаратов, способных удалять амилоидные фибриллы из тканей.

Первым препаратом, примененным для лечения ATTR-амилоидоза, стал тафамидис, который связывается с тетрамерной формой транстретина, предотвращает его диссоциацию на мономеры и замедляет амилоидогенез [40, 41]; в дозировке 20 мг использовался для лечения полинейропатии. Позднее его применение было расширено на пациентов с амилоидной кардиомиопатией, однако требуемая доза для лечения АК составляет 80 мг (эквивалентно 61 мг) [17].

Тафамидис рекомендован для пациентов как с наследственной формой ATTR (ATTRh), так и с «диким типом» (ATTRwt), при условии значительной ожидаемой продолжительности жизни.

21 сентября 2017 г. в Москве прошел симпозиум, посвященный терапии транстретинового амилоидоза, на котором российским специалистам был представлен препарат тафамидис. Это первое и единственное лекарственное средство для лечения транстретиновой семейной амилоидной полинейропатии (TTP-CAP), зарегистрированное в Европе, Японии и Латинской Америке, и теперь доступное в России [42].

Интересно, что тафамидис не является научной новинкой последних лет. Его химическая формула была синтезирована в 2003 г. Джеффри В. Келли из Исследовательского института Скриппса (США) [43].

Тафамидис является первым и пока единственным препаратом, зарегистрированным в России для лечения транстретинового амилоидоза у взрослых пациентов с кардиомиопатией, включая как наследственную форму (ATTRh), так и «дикий тип» заболевания (ATTRwt). Клинические исследования убедительно продемонстрировали его способность снижать смертность от всех причин и частоту госпитализаций, связанных с осложнениями сердечно-сосудистой системы [44]. Тафамидис – селективный стабилизатор, влияющий на белок транстретин (ТТ). Он связывается с двумя тироксин-связывающими сайтами

тетрамерного ТТ (четырёхкомпонентного) с отрицательной кооперативностью. Это взаимодействие блокирует распад тетрамера на мономеры и тем самым замедляет процесс образования амилоидных отложений. Именно ингибирование диссоциации белка ТТ делает тафамидис перспективным для замедления развития транстиретинового амилоидоза, в частности семейной транстиретиновой амилоидной полинейропатии.

Исследование ATTR-АСТ включало 441 пациента с ATTR-амилоидозом сердца, медианный возраст которых составлял 75 лет, а около 90% участников составляли мужчины. У 24% пациентов была диагностирована наследственная форма ATTR-амилоидоза. Большинство участников исследования (более 90%) имели хроническую сердечную недостаточность II–III функционального класса по классификации NYHA [44].

Результаты исследования показали, что по обоим первичным показателям эффективности тафамидис значительно превосходил плацебо. В группе тафамидиса смертность от любых причин составила 29,5%, тогда как в группе плацебо этот показатель достиг 42,9%. Частота госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых осложнений также была ниже: 0,48 случаев в год в группе тафамидиса против 0,70 случаев в группе плацебо. По данным регрессионного анализа, лечение тафамидисом привело к снижению риска смерти на 30% (отношение рисков 0,70, 95% ДИ 0,51–0,96) и риска госпитализации на 32% (отношение рисков 0,68, 95% ДИ 0,56–0,81) [44].

Тафамидис демонстрировал преимущества перед плацебо во всех подгруппах пациентов независимо от типа ATTR-амилоидоза (наследственный или ненаследственный), функционального класса NYHA (I–II или III) и дозировки препарата (80 или 20 мг). Препарат улучшал толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов с амилоидной кардиомиопатией. В группе тафамидиса снижение пройденной дистанции за 6 мин и уменьшение индекса качества жизни по шкале KCCQ-OS

были достоверно менее выраженными ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Дополнительно тафамидис показал положительное влияние на биомаркеры NT-proBNP и эхокардиографические показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амилоидоз сердца остается актуальной проблемой современной медицины, особенно в России. Сложности диагностики и неблагоприятный прогноз при отсутствии специфической терапии подчеркивают необходимость создания четких диагностических и терапевтических алгоритмов. Практикующие врачи должны быть обеспечены актуальной информацией по всем аспектам ведения пациентов с амилоидной кардиомиопатией, включая диагностические критерии, методы инструментальной оценки и современные подходы к лечению.

Эффективность лечебно-диагностических мероприятий во многом зависит от двух факторов: во-первых, от клинической настороженности специалистов первичного звена к возможности наличия амилоидоза сердца и, во-вторых, от своевременного направления пациентов на специализированные этапы обследования.

Создание Единого Центра Амилоидоза Сердца (ЭЦАС) на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» стало важным шагом в решении ряда проблем, связанных с диагностикой и лечением амилоидной кардиомиопатии. ЭЦАС обеспечивает раннее выявление больных благодаря наличию высококвалифицированных специалистов и современных методов диагностики. Кроме того, центр функционирует как платформа для внедрения новейших знаний в клиническую практику региональных медицинских учреждений, что повышает качество оказания помощи и улучшает прогноз для пациентов с АКМП.

Поступила / Received 17.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2025

Принята в печать / Accepted 07.02.2025

Список литературы / References

1. Вайханская ТГ. Транстиретин-амилоидная кардиомиопатия: критерии неинвазивной диагностики, клиническое наблюдение. *Кардиология в Беларуси*. 2023;15(4):492–510. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.4.006>. Vaihanskaya TG. Transthyretin-Amyloid Cardiomyopathy: Criteria for Non-Invasive Diagnosis, Clinical Case Report. *Kardiologija v Belarusi*. 2023;15(4):492–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.4.006>.
2. Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*. 2019;27(11):525–536. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-1299-1>.
3. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387(10038):2641–2654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X).
4. Рамеев ВВ, Мясников РП, Виноградов ПП, Козловская ЛВ, Моисеев СВ, Фомичева ЕИ и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(3):349–358. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-349-358>.
5. Rowczenio D, Quarta CC, Fontana M, Whelan CJ, Martinez-Naharro A, Trojer H et al. Analysis of the TTR gene in the investigation of amyloidosis: A 25-year single UK center experience. *Hum Mutat*. 2019;40(1):90–96. <https://doi.org/10.1002/humu.23669>.
6. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: A systematic review and efficacy of rhythm control strategies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;5(5):772–779. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12308>.
7. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Elshazly MB, Puri R, Saliba W et al. Atrial fibrillation in transthyretin cardiac amyloidosis: Predictors, prevalence, and efficacy of rhythm control strategies. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(9):1118–1127. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.04.019>.
8. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chandalavada S et al. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2020;41(29):2759–2767. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa170>.
9. Manganelli F, Fabrizi GM, Luigetti M, Mandich P, Mazzeo A, Pareyson D. Hereditary transthyretin amyloidosis overview. *Neurol Sci*. 2022;43(Suppl. 2):595–604. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04889-2>.
10. Golbus JR, Wells JM, Dickinson MG, Hummel SL. Importance of Genetic Testing in the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Med*. 2018;131(7):e303–e304. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.02.005>.
11. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Failure*. 2019;6(6):1128–1139. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12518>.

12. Patel KS, Hawkins PN. Cardiac amyloidosis: Where are we today? *J Intern Med*. 2015;278(2):126–144. <https://doi.org/10.1111/joim.12383>.
13. Терещенко СН, Насонова СН, Жиров ИВ, Саидова МА, Аншелес АА, Шария МА и др. *Амилоидоз сердца*. М.; 2022. 36 с. Режим доступа: https://scardio.ru/content/activities/2024/04102024_10.pdf.
14. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(9):1036–1043. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308724>.
15. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709–716. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.010>.
16. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872–2891. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>.
17. Belfeki N, Ghriess N, Monchi M, Moini C. State of the Art of cardiac amyloidosis. *Biomedicines*. 2023;11(4):1045. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041045>.
18. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ et al. Cardiac amyloidosis: Evolving diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7–e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>.
19. Gościński P, Baron T, Milczarek S, Kostkiewicz M, Machaliński B. Updates for the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Adv Clin Exp Med*. 2022;31(2):175–185. <https://doi.org/10.17219/acem/142252>.
20. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040–2050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.092>.
21. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(3):507–515. <https://doi.org/10.1002/ehf.1742>.
22. Eldhagen P, Berg S, Lund LH, Sörensson P, Suhr OB, Westermarck P. Transthyretin amyloid deposits in lumbar spinal stenosis and assessment of signs of systemic amyloidosis. *J Intern Med*. 2021;289(6):895–905. <https://doi.org/10.1111/joim.13222>.
23. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318(10):962–963. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9236>.
24. Alqarni A, Aljizeeri A, Bakhsh AM, El-Zeftawy HAM, Farghaly HR, Alqadhi MAM et al. Best Practices in Nuclear Imaging for the Diagnosis of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM) in KSA: The Eagle Eyes of Local Experts. *Diagnostics*. 2024;14(2):212. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020212>.
25. Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol*. 1979;6(1):1–7. <https://doi.org/10.1002/ana.410060102>.
26. Kyle R, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45–59. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7878478/>.
27. Dorbala Sh, Ando Yu, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26:2065–2123. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01760-6>.
28. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(4):909–920. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>.
29. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2019;6(5):1041–1051. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12511>.
30. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. *J Am Coll Cardiol Img*. 2020;13(6):1368–1383. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.015>.
31. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A et al. Cardiac structural and functional consequences of amyloid deposition by cardiac magnetic resonance and echocardiography and their prognostic roles. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(5):823–833. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.02.016>.
32. Antukh D, Shchekochikhin D, Rosina T, Merschina E, Larina O, Pasha S et al. Scintigraphy false-positive results for cardiac amyloidosis in a patient with Danon disease. *Clin Case Rep*. 2021;9(8):e04652. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4652>.
33. Chimenti C, Alfarano M, Maestrini V, Galea N, De Vincentis G, Verardo R et al. False-positive bone scintigraphy denoting transthyretin amyloid in elderly hypertrophic cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2021;8(4):3387–3391. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13339>.
34. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7–e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>.
35. Wisniewski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):312–321. <https://doi.org/10.1159/000508022>.
36. Nativi-Nicolau J, Sarswat N, Fajardo J, Finkel M, Abdulsattar Y, Castañó A et al. Best Practices in Specialized Amyloidosis Centers in the United States: A Survey of Cardiologists, Nurses, Patients, and Patient Advocates. *Clin Med Insights Cardiol*. 2021;15:11795468211015230. <https://doi.org/10.1177/11795468211015230>.
37. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>.
38. Davies DR, Redfield MM, Scott CG, Minamisawa M, Grogan M, Dispenzieri A et al. A simple score to identify increased risk of transthyretin amyloid cardiomyopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2022;7(10):1036–1044. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.1781>.
39. Redfield M, Borlaug B. Heart failure with preserved ejection fraction. A review. *JAMA*. 2023;329(10):827–838. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.2020>.
40. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>.
41. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO et al. 2023 ACC Expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>.
42. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169–1186. <https://doi.org/10.1002/ehf.1531>.
43. Лысенко ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Благова ОВ, Богданов ЭИ, Гендлин ГЕ и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13–24. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>.
44. Лысенко ЛВ, Рамеев ВВ, Моисеев СВ, Благова ОВ, Богданов ЭИ, Гендлин ГЕ et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Systemic Amyloidosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):13–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-13-24>.
45. Моисеев СВ, Рамеев ВВ. Тафамидис в лечении транстретинового амилоидоза сердца. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021;30(2):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-2-44-50>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Е. Егорова, Д.И. Калинин, С.В. Юрьева, А.В. Комелькова, А.С. Ипатов, Д.А. Коковина, А.И. Юрьева
 Написание текста – Г.Е. Егорова, Д.И. Калинин, С.В. Юрьева, А.В. Комелькова, А.С. Ипатов, Д.А. Коковина, А.И. Юрьева
 Обзор литературы – Г.Е. Егорова, Д.И. Калинин, С.В. Юрьева, А.В. Комелькова, А.С. Ипатов, Д.А. Коковина, А.И. Юрьева
 Редактирование – Г.Е. Егорова, Д.И. Калинин, С.В. Юрьева, А.В. Комелькова, А.С. Ипатов, Д.А. Коковина, А.И. Юрьева
 Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Е. Егорова, Д.И. Калинин, С.В. Юрьева, А.В. Комелькова, А.С. Ипатов, Д.А. Коковина, А.И. Юрьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Glafira E. Egorova, Denis I. Kalinin, Svetlana V. Yureva, Anastasia V. Komelkova, Alexey S. Ipatov, Daria A. Kokovina, Anastasia I. Yureva

Text development – Glafira E. Egorova, Denis I. Kalinin, Svetlana V. Yureva, Anastasia V. Komelkova, Alexey S. Ipatov, Daria A. Kokovina, Anastasia I. Yureva

Literature review – Glafira E. Egorova, Denis I. Kalinin, Svetlana V. Yureva, Anastasia V. Komelkova, Alexey S. Ipatov, Daria A. Kokovina, Anastasia I. Yureva

Editing – Glafira E. Egorova, Denis I. Kalinin, Svetlana V. Yureva, Anastasia V. Komelkova, Alexey S. Ipatov, Daria A. Kokovina, Anastasia I. Yureva

Approval of the final version of the article – Glafira E. Egorova, Denis I. Kalinin, Svetlana V. Yureva, Anastasia V. Komelkova, Alexey S. Ipatov, Daria A. Kokovina, Anastasia I. Yureva

Информация об авторах:

Егорова Глафира Евгеньевна, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0001-9018-379X>; SPIN-код: 9866-5259; glasha.egorova@yandex.ru

Калинин Денис Игоревич, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0006-3287-2470>; SPIN-код: 8177-4266; den-k02@yandex.ru

Юрѳева Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры семейной медицины, Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; врач-кардиолог, Архангельская городская клиническая поликлиника №1; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 99; <https://orcid.org/0009-0000-3799-3059>; SPIN-код: 7961-6756; silviya5@yandex.ru

Комелькова Анастасия Владимировна, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0002-1263-2091>; skvu45613@gmail.com

Ипатов Алексей Сергеевич, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0007-2834-6176>; alexipatov144@gmail.com

Кокovina Дарья Александровна, студент лечебного факультета, Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; <https://orcid.org/0009-0000-9231-9681>; kokovina.d@gmail.com

Юрѳева Анастасия Ильинична, студент лечебного факультета, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, улица Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0009-0001-5955-1195>; SPIN-код: 5142-4044; nastyaurieva02022006@gmail.com

Information about the authors:

Glafira E. Egorova, Student, Medical Faculty, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-9018-379X>; glasha.egorova@yandex.ru

Denis I. Kalinin, Student, Medical Faculty, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-3287-2470>; den-k02@yandex.ru

Svetlana V. Yureva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Family Medicine, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; Cardiologist, Arkhangelsk City Clinical Polyclinic No. 1; 99, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-3799-3059>; silviya5@yandex.ru

Anastasia V. Komelkova, Student, Medical Faculty, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-1263-2091>; skvu45613@gmail.com

Alexey S. Ipatov, Student, Medical Faculty, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-2834-6176>; alexipatov144@gmail.com

Daria A. Kokovina, Student, Medical Faculty, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9231-9681>; kokovina.d@gmail.com

Anastasia I. Yureva, Student, Medical Faculty, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-5955-1195>; nastyaurieva02022006@gmail.com

<https://doi.org/10.21518/ms2025-171>

Обзорная статья / Review article

Кардиопротективные и нефропротективные возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

К.А. Засыпкина[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9699-1210>, ksshteyn@mail.ruА.Ю. Бабенко, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Сахарный диабет (СД) повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), фибрилляции предсердий (ФП), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), а также заболеваний аорты и периферических артерий. Помимо этого, сахарный диабет 2-го типа (СД2) является ведущей причиной хронической почечной недостаточности (ХПН). Сочетание СД2 с этими кардиоренальными сопутствующими заболеваниями повышает риск сердечно-сосудистых событий (СС-событий), смертности от ССЗ и общей смертности. В основе кардиоренального повреждения при СД2 лежит инсулинорезистентность с развитием воспаления и оксидативного стресса, что приводит к формированию интерстициального фиброза в миокарде (диабетическая кардиомиопатия), крупных сосудах и почках (диабетическая нефропатия). Отложение конечных продуктов гликозилирования, липотоксичность и нарушение микроциркуляторного русла, возникающие при СД2, а также дислипидемия и гипертония, дополнительно способствуют кардиоренальному повреждению. Наличие ССЗ и хронической болезни почек (ХБП) при СД2 и общность патофизиологических изменений при этих состояниях диктуют необходимость назначения сахароснижающих препаратов, обладающих кардио- и нефропротективными свойствами, снижающих риск неблагоприятных СС-событий и почечных рисков. В настоящей статье систематизированы и проанализированы последние исследования касательно влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГЛТ-2), в частности дапаглифлозина, на течение различных ССЗ и ХБП в сочетании с СД2. Описан кардионепропротективный потенциал ИНГЛТ-2, сердечно-сосудистые и почечные преимущества при их назначении пациентам с СД2. Проанализированы исследования, подтверждающие безопасность и эффективность ИНГЛТ-2, в частности дапаглифлозина, в отношении кардио- и нефропротекции.

Ключевые слова: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, дапаглифлозин, кардиоренальные заболевания

Для цитирования: Засыпкина КА, Бабенко АЮ. Кардиопротективные и нефропротективные возможности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2025;19(6):250–255. <https://doi.org/10.21518/ms2025-171>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardioprotective and nephroprotective potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus

Kseniia A. Zasyapkina[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9699-1210>, ksshteyn@mail.ruAlina Yu. Babenko, <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>, alina_babenko@mail.ru

Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) increases the risk of developing cardiovascular diseases (CVD): coronary heart disease (CHD), heart failure (HF), atrial fibrillation (AF), acute cerebrovascular accidents (CVA), as well as aorta and peripheral arteries diseases. In addition, type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the leading cause of chronic kidney disease (CKD). The combination of T2DM with these cardiorenal comorbidities increases the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) as well as mortality from CVD and all-cause mortality. Cardiorenal damage in type 2 DM is based on insulin resistance, development of inflammation and oxidative stress, which leads to the formation of interstitial fibrosis in myocardium (diabetic cardiomyopathy), large vessels and kidneys (diabetic nephropathy). Advanced glycosylation end-products deposition, lipotoxicity, along with microcirculatory dysfunction associated with type 2 diabetes, as well as dyslipidemia and hypertension, further contribute to cardiorenal injury. The presence of CVD and CKD in T2DM and the commonality of pathophysiological changes in these conditions dictate the need to prescribe hypoglycemic drugs with cardioprotective and nephroprotective properties that reduce the risk of adverse cardiovascular events and renal risks. This article systematizes and analyzes the latest studies on the effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT-2 inhibitors), in particular dapagliflozin, on the course of various CVD and CKD in combination with T2DM.

The cardio-nephroprotective potential of SGLT-2 inhibitors, cardiovascular and renal benefits when this group of hypoglycemic drugs is prescribed to patients with type 2 diabetes are described. The article provides an analysis of studies confirming the safety and effectiveness of SGLT-2 inhibitors, in particular dapagliflozin, in terms of cardio- and nephroprotection.

Keywords: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, major adverse cardiovascular events, dapagliflozin, cardiorenal diseases

For citation: Zasyapkina KA, Babenko AY. Cardioprotective and nephroprotective potential of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):250–255. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-171>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с сахарным диабетом (СД) подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), фибрилляции предсердий (ФП) и инсульта, а также заболеваний аорты и периферических артерий. Почти половина пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) имеют хроническую болезнь почек (ХБП). По этой причине СД2 является основной причиной хронической почечной недостаточности (ХПН) [1], которая в свою очередь является триггером развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, риск развития СН увеличен при СД примерно в 1,5 раза (ОР 1,44, $p < 0,0001$) [1], а наличие ХБП при СД дополнительно удваивает риск развития СН [2]. Чрезвычайно высокая частота сочетания СД2, ХБП и СН со взаимоотягощающим эффектом на течение друг друга и наличием у этих состояний общих факторов риска и патогенетических основ привела к созданию концепции кардиоренометаболического синдрома.

Сочетание диабета с этими кардиоренальными сопутствующими заболеваниями повышает риск не только сердечно-сосудистых событий (СС-событий), но и смертности от ССЗ и общей смертности: по сравнению с людьми, не страдающими СД2 и ХБП, у пациентов, имеющих эти состояния (СД2 и ХБП), риск развития СН увеличивается с 8,6 до 52,3 случая на 100 пациенто-лет, риск развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) с 1,6 до 6,9, а риск сердечно-сосудистой смерти (СС-смерть) с 5,5 до 19,9 на 100 пациенто-лет [3].

Общность патофизиологических изменений, лежащих в основе кардиоренометаболического синдрома (КРМС), включает резистентность к инсулину, которая активирует провоспалительные пути как в тканях, так и в эндотелиальных клетках. Воспаление и оксидативный стресс, в свою очередь, способствуют повреждению тканей, нарушению процессов аутофагии и формированию интерстициального фиброза в миокарде (диабетическая кардиомиопатия), крупных сосудах и почках (диабетическая нефропатия) [4].

Факторы риска, связанные с диабетом, такие как дислипидемия или гипертония, также способствуют кардиоренальному повреждению [5]. Кроме того, вовлечена сложная взаимосвязь нескольких путей, вызывающая отложение конечных продуктов гликозилирования, липотоксичность и нарушение микроциркуляторного русла [6].

Наличие ССЗ и ХБП при СД2 диктует необходимость назначения сахароснижающих препаратов, обладающих

кардио- и нефропротективными свойствами, снижающих риск СС-событий и почечных рисков. К таким препаратам относятся ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (ИНГЛТ-2).

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА – МЕСТО В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) с участием пациентов с СД2 термин Major Adverse Cardiovascular Event (MACE – крупное неблагоприятное сердечно-сосудистое событие) был определен как первичный сердечно-сосудистый побочный эффект [7], и эта сердечно-сосудистая конечная точка включает смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Первое РКИ с ИНГЛТ-2 эмпаглифлозином у пациентов с СД2 – EMPA-REG [8] неожиданно продемонстрировало сердечно-сосудистые преимущества в снижении MACE и риска госпитализации, связанной с СН. Поэтому последующие РКИ с ИНГЛТ-2 включали госпитализацию из-за СН в качестве конечной точки. В EMPA-REG были включены пациенты с ССЗ. Дальнейшие исследования попытались оценить эффекты ИНГЛТ-2 на риск развития СН и других СС-событий у пациентов с СД2 и факторами СС-риска. Первое такое исследование с дапаглифлозином DECLARE-TIMI 58 [9] не выявило снижения MACE, но также продемонстрировало значимое снижение риска СН. Последующие РКИ все больше и больше расширяли сферу применения ИНГЛТ-2, демонстрируя эффекты данных препаратов за рамками СД2. В отношении дапаглифлозина выполнена структурированная программа исследований, продемонстрировавшая его высокую эффективность как при СН различных фенотипов, так и при ХБП. В РКИ DAPA-HF [10] было показано, что дапаглифлозин существенно снижал риск развития и декомпенсации СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) независимо от наличия СД2. Что особенно важно, исследование продемонстрировало снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин. В РКИ DELIVER [11] подобные данные были получены в отношении риска развития и декомпенсации СН с мягкой сниженной (мсФВ) и сохраненной фракцией выброса (сФВ), опять же независимо от наличия СД2. В текущих рекомендациях по лечению СН с любой фракцией выброса с высочайшим уровнем доказательности (IA) обозначено обязательное включение дапаглифлозина в блок терапии

пациентов, независимо от наличия СД [12, 13]. Для пациентов с СД2 также обозначено, что ИНГЛТ-2 снижают количество госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистую смертность вне зависимости от текущего уровня гликированного гемоглобина и сахароснижающей терапии и должны включаться в лечение пациентов с СД2 и СН вне зависимости от текущего контроля гликемии [14].

В многоцентровом РКИ PRESERVED-HF продемонстрировано, что дапаглифлозин у пациентов с СНсФВ улучшил качество жизни по сравнению с плацебо согласно опроснику кардиомиопатии Канзас-сити (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score, KCCQ-CS) и увеличил толерантность к физической нагрузке при проведении теста с 6-минутной ходьбой [15]. И уже в рекомендациях по ХСН 2022 г., АСС/АНА/НФСА [16], отмечено, что ИНГЛТ-2, в частности дапаглифлозин, улучшает качество жизни и прогноз у пациентов с СНсФВ. Как показал недавний метаанализ, дапаглифлозин в значительной степени улучшал прогноз во всем диапазоне ФВ левого желудочка, независимо от времени последней госпитализации по СН, с большей абсолютной пользой у пациентов с недавней госпитализацией – группа, в которой риск повторной декомпенсации и регоспитализации наиболее высок [17].

И наконец, в исследованиях DAPA ACT HF-TIMI 68 [18] и DICTATE-AHF [19] оценивается влияние дапаглифлозина на острую СН (ОСН). Исследование DICTATE-AHF включило 240 пациентов, госпитализированных с гиперволемической ОСН вне зависимости от наличия СД2. Его целью была довольно практическая задача – оценить, как добавление дапаглифлозина повлияет на потребность в диуретической терапии, динамику отеков и восстановление нормоволемии. В качестве первичной конечной точки (ПКТ) была взята эффективность диуретической терапии, вычисленная как отношение динамики веса к дозе диуретиков (кг/40мг в/в фуросемида или эквивалентные дозы других петлевых диуретиков), рассчитанное на 5-й день госпитализации или раньше, если выписка была раньше. В качестве вторичной конечной точки (ВКТ) оценивался риск повторной госпитализации по СН или СД в течение 30 дней после выписки. Пациенты включались в исследование в течение суток после поступления в стационар. Добавление дапаглифлозина позволило значительно снизить потребность в петлевых диуретиках (ОР по ПКТ 0,65 (95% CI 0,41–1,01); $p = 0,06$) по сравнению с плацебо, существенно увеличить натрийурез и диурез, уменьшить суммарную дозу и продолжительность в/в терапии петлевыми диуретиками, сократив как время до возвращения на пероральный прием диуретиков, так и время до выписки из стационара [19]. DAPA ACT HF-TIMI 68 включает пациентов, поступивших в стационар с острой декомпенсацией СН, которые были стабилизированы в первые 24 ч во время госпитализации по ОСН, с последующей инициацией дапаглифлозина и оценкой эффекта от его иницирования в больнице на последующие исходы: СС-смертность или ухудшение СН. Это крупное РКИ еще не завершено, в него планируется включить 2400 пациентов с острой сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса [18]. Это исследование дополнит линейку исследований

по эффектам дапаглифлозина на различные фенотипы СН. Важным моментом, на который хочется обратить внимание, является отсутствие значимого увеличения частоты специфичных для ИНГЛТ-2 побочных эффектов, таких как эугликемический кетоацидоз, гипотония, урогенитальные инфекции при лечении пациентов с СН во всей линейке процитированных исследований [9–11, 14, 15, 17].

ВЛИЯНИЕ ИНГЛТ-2 НА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В рекомендациях ESC 2023 [14] по лечению ССЗ у пациентов с диабетом была предложена новая шкала риска ССО для пациентов с СД – SCORE2-Diabetes, которая определяет выбор препаратов и их количества. Согласно рекомендациям при высоком и очень высоком риске ИНГЛТ-2 показаны как препараты первой линии для снижения риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний при СД, имея класс рекомендаций I. Стоит отметить, что не все препараты ИНГЛТ-2 относятся к группе с доказанной кардиопротекцией, а только дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин.

Важная клиническая ситуация была изучена в исследовании DAPA-MI – влияние дапаглифлозина на риск развития СС-событий, включая развитие СН после недавнего острого инфаркта миокарда (ОИМ). У пациентов с ОИМ без истории СД или СН примерно через 1 год лечения дапаглифлозином наблюдались значительные преимущества в отношении улучшения кардиометаболических исходов, хотя не было отмечено влияния на совокупность СС-смерти или госпитализации по поводу СН по сравнению с плацебо [20].

ИНГЛТ-2 И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ФИБРИЛЛЯЦИЮ И ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ

Пациенты с СД2 подвержены высокому риску развития аритмий, особенно фибрилляции предсердий (ФП) и трепетания предсердий (ТП) [21]. Метаанализ 32 когортных исследований показал, что диабет увеличивает риск ФП на 28% [22]. Учитывая, что ФП является причиной развития СН [23], препараты, обладающие положительными свойствами в отношении ФП/ТП, будут иметь преимущество при назначении сахароснижающей терапии у пациентов с СД2.

В обзоре A.J. Scheen 2022 г. отмечено, что ИНГЛТ-2, помимо их положительного влияния на СН, связаны с более выраженным и постоянным снижением частоты эпизодов ФП/ТП [24]. Эффективность и безопасность дапаглифлозина у пациентов с СНсФВ с ФП и без нее была проанализирована в исследовании DAPA-HF, включившем как пациентов с СД2, так и без него [25]. Анализ показал, что дапаглифлозин по сравнению с плацебо снижал риск ухудшения СН, СС-смерти и общей смерти, а также улучшал симптомы СН как у пациентов с ФП так и без нее. В этом исследовании не было показано снижения риска развития новых случаев ФП, однако аналогичный анализ исследования DECLARE-TIMI 58, включившего пациентов с СД2 с ССЗ или высоким риском их развития, показал снижение частоты эпизодов ФП/ТП на терапии дапаглифлозином. Этот эффект

был последовательным независимо от предыдущего анамнеза у пациента ФП, атеросклеротических ССЗ или СН [26]. Таким образом, если в отношении снижения рисков СН дапаглифлозин проявил высокую эффективность вне зависимости от наличия СД, то в отношении нарушений ритма (ФП/ТП) эффективность доказана для пациентов с СД2.

ИНГЛТ-2 И ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Среди сахароснижающих препаратов ИНГЛТ-2 продемонстрировали наилучшее воздействие на желудочковые аритмии (ЖА) и внезапную сердечную смерть (ВСС) как в РКИ/CVOT, так и в обсервационных исследованиях [27].

В исследовании DAPA-HF дапаглифлозин снизил риск возникновения любой серьезной желудочковой аритмии, остановки сердца или внезапной смерти при добавлении к традиционной терапии у пациентов с СНнФВ [28]. В двойном слепом перекрестном плацебо-контролируемом исследовании у 19 пациентов с СД2 и СНнФВ двухнедельное лечение дапаглифлозином привело к значительному снижению нагрузки желудочковой эктопии, что свидетельствует о раннем антиаритмическом эффекте, вызванном препаратом [29].

Однако стоит отметить, необходима осторожность, поскольку ни одно из этих исследований не проводилось специально для проверки этой гипотезы, и не выявлено четкого пути или механизма антиаритмических свойств ИНГЛТ-2.

ИНГЛТ-2 И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

В настоящее время в клинических рекомендациях прописан подход, основанный на безопасности. Отмечается, что перед проведением рентгеноконтрастных вмешательств следует отменить ИНГЛТ-2 и эффективность и безопасность препаратов из группы ИНГЛТ-2 при ОКС изучена недостаточно [30]. Однако накопленный массив знаний указывает на необходимость пересмотра подходов. Уже установлено, что ИНГЛТ-2 снижают риск сердечно-сосудистых исходов после инфаркта миокарда (ИМ).

В недавно проведенном метаанализе, включившем 11 исследований, ИНГЛТ-2 значительно снижали количество госпитализаций по поводу СН у пациентов с перенесенным ИМ (ОР 0,69, 95% ДИ 0,55–0,87, $p = 0,001$) и без предшествующего ИМ (ОР 0,63, 95% ДИ 0,55–0,72, $p < 0,00001$) [31]. В другом метаанализе показано, что у пациентов с острым ИМ ИНГЛТ-2 снижают риск развития MACE (ОР 0,31, 95% ДИ 0,10–0,52) и повторного ИМ (ОР 0,27: 0,13–0,54) по сравнению с группой без ИНГЛТ-2 [32]. В исследовании R.H.M. Furtado 2019 г. у пациентов с СД2 с перенесенным ИМ ($n = 3584$) дапаглифлозин снизил относительный риск развития MACE на 16%, а абсолютный риск – на 2,6% [33]. Исследование C. Li et al. 2019 г. показало, что дапаглифлозин может улучшить структуру и функцию миокарда при СД2 за счет ингибирования пути трансформирующего фактора роста

β/SMAD [34]. Также показано, что раннее применение ИНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и ЧКВ по поводу ОИМ связано со значительно более низким риском сердечно-сосудистых событий, включая смерть по любой причине, госпитализации по поводу сердечной недостаточности и серьезные неблагоприятные сердечные события [35].

В исследовании DACAM1 у пациентов без СД2, перенесших ОИМ с подъемом сегмента ST, среднее снижение NT-proBNP в группе дапаглифлозина было на 10,17% больше, чем в контрольной группе (95% ДИ -3,28–19,67, p -значение 0,034) спустя 12 нед. назначения препарата. Кроме того, снижение индекса массы левого желудочка (индекс массы ЛЖ) также было значительным в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой на 11,46% (95% ДИ с -19,37 до -3,56, p -значение 0,029) [36]. Показано, что ИНГЛТ-2 оказывают кардиопротекторное действие, ингибируя аутоз кардиомиоцитов (аутофагическую гибель клеток) независимо от диабета, а также опосредуя поляризацию M2 через ROS-зависимый STAT3-опосредованный путь [37]. Хотя кардиомиоциты не экспрессируют SGLT2, в моделях на мышах показано, что дапаглифлозин может улучшить нарушенную сердечную функцию, смягчить неблагоприятное сердечное ремоделирование у мышей с ИМ, снижает уровень оксидативного стресса миокарда и апоптоза кардиомиоцитов посредством активации, активируя сигнальный путь AMPKα [38].

ИНГЛТ-2 И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

При оценке преимуществ для почек показатель Major Adverse Renal Events (MARE – Основные неблагоприятные почечные события) использовался для определения почечных исходов в РКИ при СД. Подавляющее большинство исследований сахароснижающих препаратов рассматривают почечные исходы как вторичную конечную точку. Эти результаты определяются как (А) начало заболевания почек (установление устойчивого повреждения почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² и/или начало альбуминурии (отношение альбумин/креатинин разовой порции мочи (ОАКРПМ) > 30 мг/г)), (В) прогрессирование заболевания почек (устойчивое снижение СКФ $> 40\%$ и/или значительное увеличение ОАКРПМ), (С) необходимость начать заместительную почечную терапию (ЗПТ) и (D) почечная смерть (смерть, непосредственно связанная с заболеванием почек) [39]. В субанализе исследования DECLARE-TIMI 58 [40] проанализировали влияние дапаглифлозина на почечные исходы у пациентов с СД2. Было выявлено замедление на 46% устойчивого снижения рСКФ. Риск терминальной стадии почечной недостаточности или почечной смерти был ниже в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо. Исследование PRECARE отметило положительное влияние на альбуминурию и классы KIDGO во время 6-месячного лечения дапаглифлозином у пациентов с СД2 [41].

Недавно несколько РКИ, в частности DAPA-CKD [42], оценили почечный исход в качестве первичной конечной точки. При этом наблюдалось существенное снижение MARE в группе лечения дапаглифлозином. Важно

отметить, что в исследование DAPA-СКД включались пациенты как с СД2, так и с недиабетическим генезом ХБП. Таким образом, дапагlifлозин доказал способность снижать риск прогрессирования ХБП как диабетического, так и недиабетического генеза.

Американская диабетологическая ассоциация в руководстве по лечению ХБП при СД [43] рекомендует использование ИНГЛТ-2 пациентам с СД2 и ХБП для снижения прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых событий у лиц с рСКФ ≥ 20 мл/мин/1,73 м² и ОАКРПМ ≥ 200 мг/г в качестве первой линии терапии.

Стоит отметить, что снижение почечных событий при использовании ИНГЛТ-2 у лиц с ХБП происходит независимо от эффектов снижения уровня глюкозы [44].

ИНГЛТ-2 И КОНТРАСТ-АССОЦИИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

В выводах из регистра SGLT2-I AMI PROTECT отмечено, что частота контраст-ассоциированного острого повреждения почек (КИ-ОПП) была значительно ниже у пациентов, принимавших ИНГЛТ-2, по сравнению с пациентами,

не принимавшими ИНГЛТ-2 и, таким образом, ИНГЛТ-2 были идентифицированы как независимый предиктор снижения частоты КИ-ОПП [45].

ВЫВОДЫ

Накоплен достаточный массив данных, подтверждающих безопасность и эффективность ИНГЛТ-2 в отношении кардио- и нефропротекции. Назначение ИНГЛТ-2 снижает риск МАСЕ, СН, частоту госпитализации при СН и сердечно-сосудистую смертность. ИНГЛТ-2 рекомендованы для лечения СД2 в сочетании с АССЗ. Кроме того, ИНГЛТ-2 обладают антиаритмическими свойствами, механизм которых необходимо уточнить в будущем. ИНГЛТ-2 снижают частоту сердечно-сосудистых событий при перенесенном ОИМ, что может быть полезной опцией для лечения ОИМ. Обладая нефропротективными свойствами, ИНГЛТ-2 снижают прогрессирование ХПБ и рСКФ, почечные риски, включая смерть от почечных причин.



Поступила / Received 28.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2025

Принята в печать / Accepted 09.04.2025

Список литературы / References

- Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardiorenal Med.* 2022;12(1):1–10. <https://doi.org/10.1159/000520909>.
- Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1607–1618. <https://doi.org/10.1111/dom.14074>.
- Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, Yabe D, Node K, Murohara T, Wada J. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(12):2283–2296. <https://doi.org/10.1111/dom.14829>.
- Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation.* 2018;138(9):929–944. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814>.
- Méndez Fernández AB, Vergara Arana A, Olivella San Emeterio A, Azancot Rivero MA, Soriano Colome T, Soler Romeo MJ. Cardiorenal syndrome and diabetes: an evil pairing. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1185707. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1185707>.
- Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019;124(1):121–141. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311371>.
- Smith RJ, Goldfine AB, Hiatt WR. Evaluating the Cardiovascular Safety of New Medications for Type 2 Diabetes: Time to Reassess? *Diabetes Care.* 2016;39(5):738–742. <https://doi.org/10.2337/dc15-2237>.
- 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/NEJMoa1504720>.
- 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>.
- 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/NEJMoa1812389>.
- 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>.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023;44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>.
- Галывич АС, Терещенко СН, Ускач ТМ, Агеев ФТ, Аронов ДМ, Арутюнов ГП и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
- Галывич АС, Терещенко СН, Ускач ТМ, Агеев ФТ, Аронов ДМ, Арутюнов ГП et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6162. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6162>.
- Correction to: 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.* 2024;45(7):518. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad857>.
- Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, Kitzman DW, Shah SJ, Tang F et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med.* 2021;27(11):1954–1960. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01536-x>.
- 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. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263–e421. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
- Butt JH, Jhund PS, Docherty KF, Claggett BL, Vaduganathan M, Bachus E et al. Dapagliflozin and Timing of Prior Heart Failure Hospitalization: A Patient-Level Meta-Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JACC Heart Fail.* 2024;12(9):1586–1599. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.01.018>.
- Morillas H, Galcerá E, Alania E, Seller J, Larumbe A, Núñez J, Valle A. Sodium-glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Acute Heart Failure: A Review of the Available Evidence and Practical Guidance on Clinical Use. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(4):139. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2304139>.
- Cox ZL, Collins SP, Hernandez GA, McRae AT 3rd, Davidson BT, Adams K et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(14):1295–1306. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.009>.
- James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, de Belder M, Eriksson N et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid.* 2024;3(2):EVIDo2300286. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2300286>.
- Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2005;105(3):315–318. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.02.050>.
- Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications.* 2018;32(5):501–511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>.
- Van Deutekom C, Van Gelder IC, Rienstra M. Atrial fibrillation and heart failure temporality: does it matter? *Europace.* 2023;25(2):247–248. <https://doi.org/10.1093/europace/euac255>.
- Scheen AJ. Antidiabetic agents and risk of atrial fibrillation/flutter: A comparative critical analysis with a focus on differences between SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Metab.* 2022;48(6):101390. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101390>.
- Butt JH, Docherty KF, Jhund PS, de Boer RA, Böhm M, Desai AS et al. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(3):513–525. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2381>.

26. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation*. 2020;141(15):1227–1234. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183>.
27. Scheen AJ. Glucose-lowering agents and risk of ventricular arrhythmias and sudden cardiac death: A comprehensive review ranging from sulphonylureas to SGLT2 inhibitors. *Diabetes Metab*. 2022;48(6):101405. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101405>.
28. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3727–3738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab560>.
29. Ilyas F, Jones L, Tee SL, Horsfall M, Swan A, Wollaston F et al. Acute pleiotropic effects of dapagliflozin in type 2 diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction: a crossover trial. *ESC Heart Fail*. 2021;8(5):4346–4352. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13553>.
30. 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(2S):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
31. Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepkin O et al. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
32. He G, Yang G, Huang X, Luo D, Tang C, Zhang Z. SGLT2 inhibitors for prevention of primary and secondary cardiovascular outcomes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung*. 2023;59:109–116. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2023.02.009>.
33. Thangjai S, Ahmady A, Kiani R, Trongtorsak A, Bathini T, Shrestha B. The impact of sglt2 inhibitor on patient with myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *JACC*. 2023;81(8_S):1329. Available at: [https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/S0735-1097\(23\)01773-4](https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/S0735-1097(23)01773-4).
34. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(22):2516–2527. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>.
35. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0816-2>.
36. Kwon O, Myong JP, Lee Y, Choi YJ, Yi JE, Seo SM et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors After Acute Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Investigation. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(14):e027824. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027824>.
37. Dayem KA, Younis O, Zarif B, Attia S, AbdelSalam A. Impact of dapagliflozin on cardiac function following anterior myocardial infarction in non-diabetic patients – DACAMI (a randomized controlled clinical trial). *Int J Cardiol*. 2023;379:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.03.002>.
38. Oshima H, Miki T, Kuno A, Mizuno M, Sato T, Tanno M et al. Empagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, Reduced the Mortality Rate after Acute Myocardial Infarction with Modification of Cardiac Metabolomes and Antioxidants in Diabetic Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;368(3):524–534. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.253666>.
39. Peng Y, Guo M, Luo M, Lv D, Liao K, Luo S, Zhang B. Dapagliflozin ameliorates myocardial infarction injury through AMPK α -dependent regulation of oxidative stress and apoptosis. *Heliyon*. 2024;10(7):e29160. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29160>.
40. García-Carro C, Vergara A, Bermejo S, Azancot MA, Sánchez-Fructuoso AI, de la Nieta MDS et al. How to assess diabetic kidney disease progression? From albuminuria to GFR. *J Clin Med*. 2021;10(11):2505. <https://doi.org/10.3390/jcm10112505>.
41. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606–617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9).
42. Lazzaroni E, Lunati ME, Montefusco L, Pastore I, Chebat E, Cimino V et al. Dapagliflozin acutely improves kidney function in type 2 diabetes mellitus. The PRECARE study. *Pharmacol Res*. 2022;183:106374. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106374>.
43. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
44. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(S1):S219–S230. <https://doi.org/10.2337/dc24-S011>.
45. Bakris GL. Major Advancements in Slowing Diabetic Kidney Disease Progression: Focus on SGLT2 Inhibitors. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(5):573–575. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.009>.
46. Paolisso P, Bergamaschi L, Cesaro A, Gallinoro E, Gragnano F, Sardù C et al. Impact of SGLT2-inhibitors on contrast-induced acute kidney injury in diabetic patients with acute myocardial infarction with and without chronic kidney disease: Insight from SGLT2-I AMI PROTECT registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;202:110766. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110766>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – К.А. Засыпкина, А.Ю. Бабенко
 Написание текста – К.А. Засыпкина
 Обзор литературы – А.Ю. Бабенко, К.А. Засыпкина
 Редактирование – А.Ю. Бабенко
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Бабенко

Contribution of authors:

Concept of the article – Kseniia A. Zasyapkina, Alina Yu. Babenko
 Text development – Kseniia A. Zasyapkina
 Literature review – Alina Yu. Babenko, Kseniia A. Zasyapkina
 Editing – Alina Yu. Babenko
 Approval of the final version of the article – Alina Yu. Babenko

Информация об авторах:

Засыпкина Ксения Александровна, аспирант кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; ksshteyn@mail.ru
Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova, д. 2; alina_babenko@mail.ru

Information about authors:

Kseniia A. Zasyapkina, Postgraduate Student, Department of Endocrinology of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ksshteyn@mail.ru
Alina Yu. Babenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Endocrinology of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; alina_babenko@mail.ru

Приоритеты эффективного и безопасного контроля гликемии: алоглиптин в лечении сахарного диабета 2-го типа

Е.В. Бирюкова¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

И.В. Соловьева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2125-622X>, Inna.dell.85@mail.ru

И.А. Аверкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2600-7193>, irinadok@mail.ru

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1

Резюме

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – тяжелое заболевание, связанное с развитием серьезных хронических осложнений при отсутствии целевого гликемического контроля. Обсуждение вопросов эффективного и доступного лечения СД2 чрезвычайно актуально. В последние годы наблюдается существенное расширение арсенала сахароснижающих лекарственных препаратов, что обусловлено углублением понимания механизмов развития сахарного диабета. Раскрыто значение энтеро-инсулярной оси, инкретиновой системы (глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП)) в регуляции углеводного обмена. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), также известные как глиптины, относятся к классу сахароснижающих препаратов с инкретиновой активностью. Обсуждаются механизмы действия иДПП-4, подчеркнуты преимущества этой группы препаратов. Глиптины воздействуют на ведущий патофизиологический дефект СД2 – дисфункцию β-клеток поджелудочной железы. Наиболее важным для их сахароснижающего действия является ГПП-1. Ингибиторы ДПП-4 продлевают период полувыведения и доступность эндогенного ГПП-1, подавляя ДПП-4. Прием иДПП-4 не сопровождается развитием гипогликемии или увеличением массы тела, их назначение включено в алгоритмы лечения заболевания на ранних стадиях СД2. Статья посвящена выбору оптимального препарата из группы иДПП-4. Представлены результаты клинических исследований эффективности, переносимости и безопасности алоглиптина, приводятся данные сравнительных исследований с другими сахароснижающими препаратами. Обсуждаются терапевтические преимущества алоглиптина. Препарат показал свою эффективность в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии СД2. Рассматриваются преимущества комбинации алоглиптина и метформина. Разнонаправленное действие этих препаратов на патогенетические механизмы развития СД2 приводит к усилению фармакологических эффектов. Подчеркивается важность рациональных комбинаций сахароснижающих препаратов. Содержащаяся в обзоре информация об эффективном и безопасном контроле гликемии у пациентов с СД2 должна помочь в принятии решений специалистами сферы здравоохранения в повседневной клинической работе.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, сахароснижающая терапия, гипогликемии, ингибиторы ДПП-4, алоглиптин

Для цитирования: Бирюкова ЕВ, Соловьева ИВ, Аверкова ИА. Приоритеты эффективного и безопасного контроля гликемии: алоглиптин в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2025;19(6):256–264. <https://doi.org/10.21518/ms2025-166>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Priorities in effective and safe glycemic control: Alogliptin in type 2 diabetes mellitus treatment

Elena V. Biryukova¹✉, <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

Inna V. Solovyeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2125-622X>, Inna.dell.85@mail.ru

Irina A. Averkova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2600-7193>, irinadok@mail.ru

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a severe disease associated with the development of serious chronic complications without targeted glycemic control. Discussion of issues of effective and affordable treatment of T2DM is of the most immediate interest. Recent years have seen a significant expansion of the glucose-lowering drug arsenal, which resulted from a deeper insight into the mechanisms of diabetes mellitus development. The significance of the entero-insular axis (EIA), the incretin system (glucagon-like peptide type 1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)) in the regulation of carbohydrate metabolism has been discovered. Inhibitors of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4is), also known as "gliptins", belong to the group of incretin-based glucose-lowering drugs. The article discusses the mechanisms of action of DPP-4is and highlights the advantages of this group of drugs. Gliptins act on the major pathophysiological defect in T2DM – pancreatic β-cell dysfunction. GLP-1

is the most important for their glucose-lowering action. DPP-4s extend the half-life and availability of endogenous GLP-1 by inhibiting DPP-4. The use of DPP-4s is not accompanied by the development of hypoglycemia or weight gain, and is included in the algorithms for treating the disease in the early stages of T2DM. The article is devoted to the choice of the right drug from the DPP-4s group. It presents the results of clinical studies evaluating the efficacy, tolerability and safety of alogliptin, and data from studies comparing alogliptin with other glucose-lowering drugs. The therapeutic advantages of alogliptin are discussed. The drug has shown its effectiveness as monotherapy and as part of combination therapy in T2DM. The advantages of alogliptin and metformin combination are considered. The multi-directional action of these drugs on the pathogenetic mechanisms of T2DM leads to an increase in pharmacological effects. The importance of rational combinations of glucose-lowering drugs is emphasized. The information provided in the review concerning effective and safe glycemic control in patients with T2DM should help health professionals to make decisions in their daily clinical practice.

Keywords: glycated hemoglobin, glucose-lowering therapy, hypoglycemia, DPP-4s, alogliptin

For citation: Biryukova EV, Solovyeva IV, Averkova IA. Priorities in effective and safe glycemic control: Alogliptin in type 2 diabetes mellitus treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):256–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-166>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Глобальной медико-социальной проблемой современности, затрагивающей миллионы людей, является растущая эпидемия сахарного диабета 2-го типа (СД2) – прогрессирующего заболевания, при котором риск тяжелых осложнений (инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, микро-сосудистых нарушений и смертности) тесно связан с хронической гипергликемией [1]. Ожидается увеличение числа больных этим заболеванием, т. к. ежегодно от 5 до 10% случаев преддиабета переходят в СД2 [2]. Неэффективное лечение СД2, клиническая инерция существенно снижают качество жизни пациентов, приводя к утрате трудоспособности, преждевременной инвалидности и высокой смертности в результате развития хронических осложнений. Именно эти осложнения определяют тяжесть течения заболевания и наносят ущерб обществу в целом. Несмотря на наличие обширных научных данных, подтверждающих необходимость тщательного контроля уровня глюкозы в крови, проблема достижения адекватного метаболического контроля и предупреждения хронических осложнений диабета до сих пор остается актуальной и требует решения [1, 3]. В этом контексте особое значение приобретает обсуждение вопросов, связанных с эффективным, безопасным и доступным лечением СД2.

Ввиду сложной природы СД2 необходим комплексный фармакологический подход, направленный на одновременное воздействие на различные патофизиологические нарушения. Такой подход не только способствует достижению оптимального снижения уровня глюкозы в крови до целевых значений, но и обеспечивает долгосрочный контроль гликемии. Уменьшение функции β -клеток поджелудочной железы считается ключевым фактором, способствующим прогрессированию СД2 и ухудшению гликемического контроля; значимая часть секреторной способности β -клеток теряется уже на момент постановки диагноза [2]. Современные подходы к фармакотерапии СД2 характеризуются приоритетом стратегий, направленных на замедление прогрессирования заболевания и предотвращение нарушения функции β -клеток поджелудочной железы, достижение и удержание достигнутого снижения гликемии, кардиопротекцию,

минимизацию риска гипогликемий и контроль массы тела. Внедрение комбинированной терапии с ранних стадий заболевания, а также разработка методов преодоления клинической инерции являются ключевыми направлениями в лечении СД2 [3, 4].

ИНКРЕТИН-НАПРАВЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ

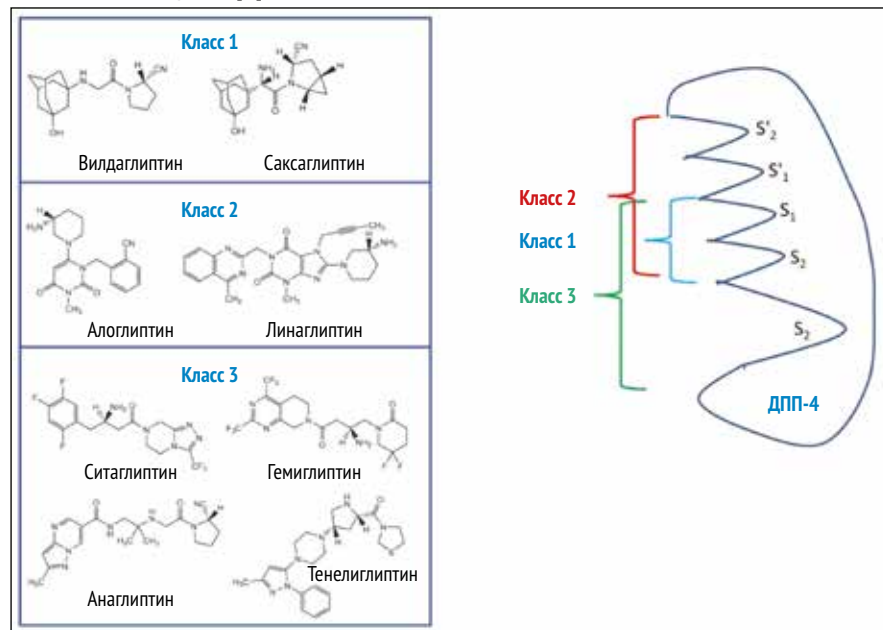
Успехи в области лечения СД2 тесно связаны с инкретин-направленной терапией, благодаря которой стало возможным достижение эффективного контроля гликемии без риска гипогликемии [5, 6]. К лекарственным средствам с инкретиновой активностью относятся ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), или глиптины.

Фермент ДПП-4 является мишенью действия этой группы сахароснижающих препаратов (ССП). ДПП-4 относится к семейству серин-пептидаз, которое также включает ДПП-8, ДПП-9 и ДПП-2, FAP- α (Fibroblast activation protein- α). Различные иДПП-4 по-разному взаимодействуют с активным центром молекулы фермента (рис. 1) [7, 8]. Высокая селективность иДПП-4 в отношении ДПП-4 рассматривается с точки зрения безопасности и минимизации риска побочных эффектов препарата. ДПП-4 экспрессируется на поверхности различных типов клеток, а также свободно циркулирует в крови. Экспрессия ДПП-4 положительно коррелирует с гликированным гемоглобином (HbA1c), размером адипоцитов, активностью воспаления, количеством висцеральной жировой ткани [8].

Глиптины воздействуют на ключевой патофизиологический дефект СД2 – дисфункцию β -клеток поджелудочной железы. Ингибирование ДПП-4 замедляет деградацию эндогенных глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП), которые играют важную роль в регуляции синтеза секреции инсулина β -клетками (рис. 2) [4, 6, 8]. Иными словами, иДПП-4 отличает двойной глюкозозависимый механизм действия (на функцию α - и β -клеток), что, безусловно, выделяет их среди других ССП.

Помимо инсулиноотропных эффектов, ГПП-1 участвует во многих важных физиологических процессах в поджелудочной железе и других тканях, где представлены инкретиновые рецепторы: в сердечно-сосудистой

- **Рисунок 1.** Структура и классификация ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в зависимости от места связывания с дипептидилпептидазой-4 [8]
 ● **Figure 1.** Structure and classification of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors according to DPP-4 binding site [8]



ДПП-4 и фармакологического усиления передачи сигналов рецептором ГПП-1R [10, 11]. Подобный механизм действия иДПП-4 обеспечивает существенные преимущества в клинической практике.

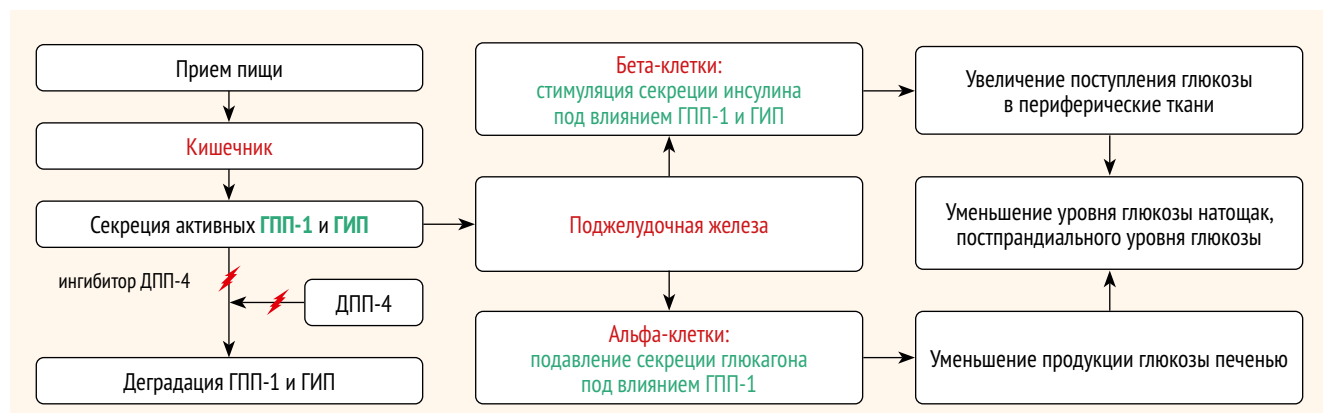
Препараты этого класса характеризуются эффективным контролем гликемии: снижение уровня HbA1c в среднем на 0,4–1,0% при моно- или комбинированной терапии с другими пероральными ССП [12, 13]. А. Саруано et al. провели метаанализ 43 контролируемых исследований, оценивающих эффективность разных иДПП-4 (n = 10 467 пациентов). Результаты показали, что на фоне приема алоглиптина 43% больных СД2 достигли целевого уровня HbA1c (в сравнении с 37% на фоне применения вилдаглиптина, 38% – ситаглиптина и 38% – саксаглиптина) [12]. С появлением группы иДПП-4 значительно расширились возможности тера-

системе, центральной нервной системе, легких, желудочно-кишечном тракте, костной ткани и др. Помимо этого, рецепторы ГПП-1 также экспрессируются в сетчатке человека и, как полагают, участвуют в профилактике нейродегенерации сетчатки [5, 7, 9].

Замедляя метаболизм инкретинов и тем самым пролонгируя их взаимодействие с собственными рецепторами и, соответственно, физиологическое действие, иДПП-4 стимулируют секрецию инсулина и подавляют секрецию глюкагона глюкозозависимым механизмом (рис. 2) [5, 8]. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения уровня инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к нормализации гликемии. Ингибирование ДПП-4 повышает уровень ГПП-1 не только во время приема пищи, но и в течение суток, включая период нощак, что важно для поддержания активности инкретиновых рецепторов (ГПП-1R): было обнаружено взаимодополняющее действие ингибирования

ДПП-4 и фармакологического усиления передачи сигналов рецептором ГПП-1R [10, 11]. Подобный механизм действия иДПП-4 обеспечивает существенные преимущества в клинической практике. Препараты этого класса характеризуются эффективным контролем гликемии: снижение уровня HbA1c в среднем на 0,4–1,0% при моно- или комбинированной терапии с другими пероральными ССП [12, 13]. А. Саруано et al. провели метаанализ 43 контролируемых исследований, оценивающих эффективность разных иДПП-4 (n = 10 467 пациентов). Результаты показали, что на фоне приема алоглиптина 43% больных СД2 достигли целевого уровня HbA1c (в сравнении с 37% на фоне применения вилдаглиптина, 38% – ситаглиптина и 38% – саксаглиптина) [12]. С появлением группы иДПП-4 значительно расширились возможности тера-

- **Рисунок 2.** Механизм действия ингибиторов дипептидилпептидазы-4 [8]
 ● **Figure 2.** Mechanism of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors [8]



терапии улучшают функцию бета-клеток, согласно результатам оценки с помощью НОМА-В [17].

Благодаря высокой эффективности, низкой вероятности развития гипогликемии, отсутствию нежелательных явлений, нейтральному воздействию на массу тела, простоте использования и дозирования данный класс ССП получил широкое применение в клинической практике [6, 8, 15]. Чаще всего иДПП-4 применяются в составе комбинированной сахароснижающей терапии (двойная или тройная комбинация), в том числе для интенсификации лечения [3, 18, 19]. Ретроспективный анализ структуры сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 показал, что в качестве препарата 1-й линии иДПП-4 были назначены 3,04% пациентам, в качестве препарата 2-й линии – более половине (55,65%) пациентов (метформин + иДПП-4 – 25,6%; инсулин + иДПП-4 – 25,22%; производные сульфонилмочевины (ПСМ) + иДПП-4 – 4,8% пациентам). В тройной комбинированной терапии иДПП-4 использовались у 40% пациентов с СД2 (метформин + инсулин + иДПП-4 – у 24,35%; метформин + ПСМ + иДПП-4 – у 14,8%; инсулин + ПСМ + иДПП-4 – у 0,43% пациентов) [20].

АЛОГЛИПТИН – ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИДПП-4: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

Одним из представителей группы иДПП-4 является алоглиптин – высокоселективный нековалентный иДПП-4, который не подвергается интенсивному метаболизму. Избирательность к ДПП-4 более чем в 10 000 раз превышает его активность в отношении ДПП-2, ДПП-8 и ДПП-9, что минимизирует риск побочных эффектов, связанных с влиянием на другие ферментные системы организма [21, 22]. Ключевым аспектом сахароснижающего действия алоглиптина является его влияние на ГПП-1: блокируя ДПП-4, препятствует быстрому метаболизму ГПП-1. Это приводит к повышению концентрации ГПП-1 в плазме крови в 2–3 раза. Препарат обладает достаточно длительным периодом полувыведения (12–21 ч), что позволяет обеспечивать стойкое ингибирование ДПП-4 при однократном ежедневном приеме; от 60 до 70% препарата выводится почками в неизменном виде [21]. Алоглиптин допустим к применению на различных стадиях ХБП. У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями почечной функции необходима коррекция дозы: 12,5 мг 1 раз в сутки (при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 до ≤ 50 мл/мин); 6,25 мг 1 раз в сутки при СКФ < 30 мл/мин или терминальной стадии хронической почечной недостаточности [16, 21].

С момента внедрения алоглиптина в клиническую практику накоплен значительный объем данных, свидетельствующий о его высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности при применении в различных терапевтических режимах. Препарат показал свою эффективность как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии СД2 [18, 19, 21–23]. В целом при добавлении алоглиптина в дозе 25 мг пациентам, не достигшим целевых значений гликемии на предшествующей сахароснижающей терапии, снижение уровня HbA1c составило от -0,4 до -1,71% (с учетом динамики на

платебо) [24]. Во всех исследованиях применение алоглиптина характеризовалось благоприятным профилем безопасности и минимальным риском развития гипогликемий, сопоставимым с платцебо [21].

Вопросы кардиоваскулярной безопасности алоглиптина были широко освещены в крупномасштабном платцебо-контролируемом исследовании EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care), в котором приняли участие 5 380 пациентов с СД2 и очень высоким сердечно-сосудистым риском, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС), включая острый ИМ или госпитализацию по причине нестабильной стенокардии. Первичной конечной точкой настоящего исследования считались все случаи развития нефатального ИМ, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти [25]. В исследование были включены пациенты (алоглиптин – $n = 2\,701$; платцебо – $n = 2\,679$), перенесшие ОКС за 15–90 дней до рандомизации, получавшие любую сахароснижающую терапию, за исключением аналогов ГПП-1 и иДПП-4. Около 28% пациентов в обеих группах имели сердечную недостаточность (СН). Уровень HbA1c при включении в исследование составлял 6,5–11%.

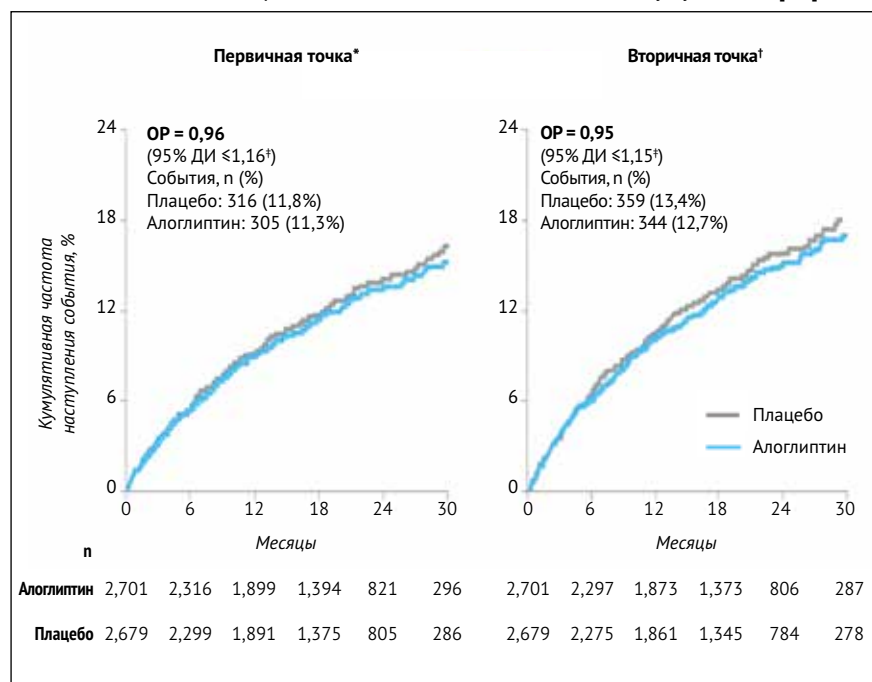
Не было обнаружено существенной разницы между группой алоглиптина и группой платцебо в отношении частоты развития неблагоприятных сердечных событий (относительный риск (ОР) – 0,96; верхняя граница доверительного интервала (ДИ) – 1,16; $p < 0,001$) (рис. 3). В частности, первичное событие конечной точки произошло у 305 пациентов, которым назначали алоглиптин (11,3%), и у 316 пациентов, получавших платцебо (11,8%). Алоглиптин у пациентов с СД2 и ОКС не увеличивал риск общей и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с платцебо. Согласно результатам подгруппового анализа, у пациентов без декомпенсации СН, а также у пациентов с СН в анамнезе и/или с повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (МНП) кумулятивная частота смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу СН в группе алоглиптина была также сопоставима с платцебо (ОР 0,98, 95% ДИ 0,82–1,21), а уровень МНП не отличался от исходного.

НОВЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Вместе с тем важна объективная информация, позволяющая в рутинной практике оценить терапевтический потенциал и безопасность алоглиптина у пациентов с СД2, в том числе при наличии различной коморбидной патологии. В многоцентровом исследовании ENTIRE, проведенном в России, дана оценка эффективности алоглиптина у пациентов с впервые диагностированным СД2 и у пациентов, не достигших целевых показателей гликемии на проводимой сахароснижающей терапии ($n = 1\,399$, средняя продолжительность заболевания – $4,4 \pm 5,1$ года) [18]. В исследование были включены пациенты, получавшие алоглиптин в дозе 12,5 мг или 25 мг 1 раз в сутки; демографический состав выборки характеризовался большей долей женщин (64,8%), при этом 74,5% участников были моложе 65 лет.

● **Рисунок 3.** Алоглиптин у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и острым коронарным синдромом не повышает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [25]

● **Figure 3.** Treatment with alogliptin does not increase the rates of adverse cardiovascular events in patients with T2DM and acute coronary syndrome [25]



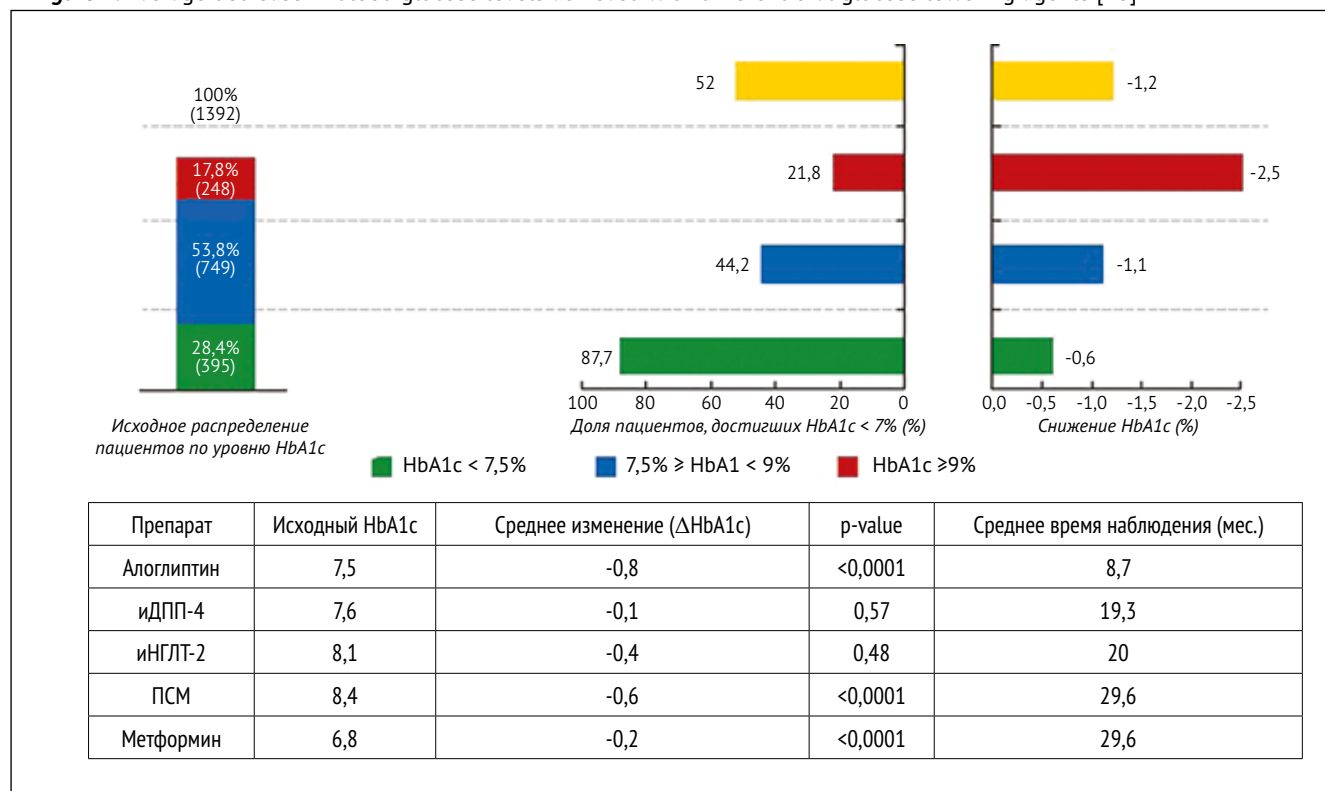
* Композитная точка: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. [†] Композитная точка: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или неотложная реваскуляризация при нестабильной стенокардии. [‡] Верхняя граница одностороннего ДИ при уровне значимости альфа = 0,01. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

Средний исходный индекс массы тела (ИМТ) составил $32,5 \pm 5,4$ кг/м², что свидетельствует об избыточном весе или ожирении у большинства пациентов. Среди сопутствующей патологии у 71,4% участников была выявлена артериальная гипертензия, у 18,4 и 15,2% – ишемическая болезнь сердца (ИБС), СН соответственно.

Снижение HbA1c. Через 6 мес. от начала терапии HbA1c снизился на $1,2 \pm 1,0\%$ по сравнению с исходным, а целевой уровень показателя (<7,0%) был достигнут у 52% пациентов (рис. 4). Заслуживает внимания тот факт, что эффективность алоглиптина не зависела от возраста, пола, наличия сердечно-сосудистого риска или длительности СД2. Более выраженное снижение концентрации глюкозы плазмы натощак (ГПН) наблюдалось у пациентов с изначально более высокими показателями HbA1c. В дополнение к улучшению гликемического контроля через 6 мес. терапии отмечено статистически значимое снижение массы тела у пациентов (в среднем на 2,6 кг) и ИМТ на 0,9 кг/м² по сравнению с исходным уровнем. Подобная

● **Рисунок 4.** Среднее снижение уровня глюкозы в крови на фоне терапии разными пероральными сахароснижающими препаратами [18]

● **Figure 4.** Average decrease in blood glucose levels achieved with different oral glucose lowering agents [18]



динамика была более выражена в подгруппе пациентов, не получавших лечения до начала исследования или принимавших метформин [18].

Внегликемические эффекты. Наблюдалось статистически значимое снижение уровней триглицеридов ($2,00 \pm 0,02$ до $1,80 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($3,17 \pm 0,02$ до $3,04 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,0001$). По результатам исследования среднее снижение систолического артериального давления (АД) составило $-5,9 \pm 0,3$ мм рт. ст., диастолического АД – $-2,7 \pm 0,2$ мм рт. ст. В группе пациентов со снижением АД длительность анамнеза СД2 была меньше, чем в группе с повышением АД: 4,52 года; 95% ДИ [4,16–4,87] в сравнении с 5,41 года; 95% ДИ [4,75–6,06], $p < 0,023$ [18].

Все нежелательные явления были расценены как легкие или умеренные, при этом не фиксировалось случаев панкреатита, а также ухудшения течения СН.

Результаты масштабного российского исследования ENTIRE показали эффективность алоглиптина в достижении целевых показателей гликемического контроля у пациентов с СД2 в условиях реальной клинической практики. Препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности и эффективности, независимо от возраста, пола и наличия сопутствующих заболеваний [18]. Интенсификация терапии с помощью алоглиптина у большинства пациентов с СД2 позволяла достичь не только улучшения гликемического контроля, но и умеренного снижения массы тела, показателей АД и показателей ЛПНП, триглицеридов [18].

Интерес для клинической практики представляют результаты еще одного ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными ССП у пациентов с СД2 в России. Данное исследование, названное ARRIVAL, было реализовано с использованием электронных медицинских карт (ЭМК) и представляет собой ретроспективное наблюдение, направленное на сравнительный анализ эффективности и безопасности алоглиптина по отношению к другим гипогликемическим препаратам. Анализируемые ССП включали алоглиптин, другие иДПП-4, метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и ПСМ. В ходе исследования оценивалось достижение и удержание гликемического контроля у пациентов с СД2, а также частота сердечно-сосудистых событий при применении указанных стратегий [26]. В анализ вошли данные ЭМК на основании соглашения о передаче обезличенных данных пациентов с СД2 из 129 медицинских организаций 14 субъектов Российской Федерации. На первом этапе учитывали все ЭМК, соответствующие критериям включения/исключения ($n = 90\,546$), на втором – количественные исходы согласно псевдорандомизации по 28 исходным переменным ($n = 71\,932$).

Алоглиптин продемонстрировал максимальную степень снижения гликемии – на $0,5$ ммоль/л ($p < 0,004$). В группе иНГЛТ-2 динамика изменений не достигла статистической значимости, что определило преимущество алоглиптина ($p = 0,0002$). На фоне применения алоглиптина отмечалось максимальное снижение уровня HbA1c

($-0,8\%$; $p < 0,0001$) в отсутствие такового в группах других иДПП-4 и иНГЛТ-2. К окончанию наблюдения доли пациентов с целевым значением HbA1c в группе алоглиптина составили 85%, в группах ПСМ, метформина, иНГЛТ-2 – 63, 67 и 38%, соответственно.

Алоглиптин обеспечивал удержание гликемического контроля чаще, чем другие иДПП-4 ($p = 0,01$); отмечено превосходство алоглиптина относительно ПСМ ($p = 0,007$) и метформина ($p = 0,03$). При анализе безопасности в группе алоглиптина регистрировалось наименьшее число неблагоприятных событий, включая острые нарушения мозгового кровообращения, острый ИМ и другие значимые кардиоваскулярные события. Наибольшее их число было в группе ПСМ. Гипогликемия фиксировалась только в группах ПСМ и метформина.

Данное крупномасштабное исследование демонстрирует не только высокую эффективность алоглиптина, основываясь на показателях достижения/удержания гликемических целей по сравнению с другими ССП в реальной практике, но и благоприятный профиль безопасности алоглиптина по частоте сердечно-сосудистых событий [26].

ПРЕОДОЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНЕРЦИИ: ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АЛОГЛИПТИНА И МЕТФОРМИНА

Ухудшение гликемического контроля при прогрессирующем характере СД2 требует от врачей глубокого понимания современных методов интенсификации сахароснижающей терапии и умения подбирать оптимальную комбинацию лекарственных средств для эффективного управления этим заболеванием и преодоления клинической инерции. Кроме того, многим пациентам с СД2 необходимо сразу назначать комбинированную терапию, что подчеркнуто в действующих рекомендациях. В частности, комбинация 2 препаратов на старте сахароснижающей терапии рекомендуется тогда, когда значение HbA1c превышает целевой уровень на 1,0–2,5% [16].

В последнее время иДПП-4 все чаще заменяют ПСМ в качестве терапии 2-й линии после неэффективности приема метформина [6, 8, 15]; существуют комбинации фиксированных доз метформина/иДПП-4 [16]. Такой терапевтический подход обеспечивает воздействие на два фундаментальных патофизиологических механизма СД2 и оказывает содружественный эффект на энтероинсулярную ось. Иными словами, механизм действия иДПП-4 дополняет основные фармакологические эффекты метформина, которые включают снижение эндогенной продукции глюкозы печенью и улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину [16, 27]. Дополнительным аргументом в пользу применения такой комбинации является способность метформина усиливать секрецию ГПП-1, что в присутствии иДПП-4 приводит к дальнейшему повышению концентрации активного ГПП-1 [28]. Вполне возможно, что указанные механизмы, наряду с устранением глюкотоксичности, участвуют в поддержании терапевтического эффекта на протяжении долгосрочного применения алоглиптина и метформина.

Терапевтическая эффективность и низкий риск гипогликемии на фоне применения комбинации метформина и алоглиптина проиллюстрированы результатами клинических исследований, в которых показано улучшение показателей HbA1c и отсутствие прибавки массы тела [21–24]. Комбинация алоглиптина и метформина обеспечивает снижение HbA1c на 0,66–1,55% в зависимости от исходных значений.

Сравнительный анализ эффективности и безопасности разных комбинаций ССП помогает врачу обосновать выбор оптимального режима лечения, минимизирующего риск гипогликемий и набора лишнего веса, что критически важно для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Пристального внимания заслуживает многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование S. Del Prato et al. В этом двухлетнем исследовании дана сравнительная оценка долгосрочной эффективности, безопасности комбинации метформина с алоглиптином (применяемым в 2 дозировках) и с глипизидом у пациентов, не достигших гликемического контроля на монотерапии стабильной дозой метформина [29]. К 104-й нед. уровень HbA1c снизился на -0,68% в группе алоглиптина 12,5 мг, на -0,72% – в группе алоглиптина 25 мг и на 0,59% – в группе глипизида; причем алоглиптин в дозе 25 мг показал даже большую эффективность, чем глипизид (рис. 5). Частота гипогликемий и отказа от продолжения терапии вследствие нее была выше в группе глипизида по сравнению с группами алоглиптина. В частности, у 23,2% пациентов, получавших терапию глипизидом, зафиксированы гипогликемические состояния. Напротив, риск гипогликемий на фоне терапии алоглиптином очень низок (у 2,5 и 1,4% пациентов группы алоглиптина 12,5 мг и алоглиптина 25 мг зарегистрированы гипогликемии). Действительно, сахароснижающий эффект иДПП-4 характеризуется строгой глюкозозависимостью, в то время как

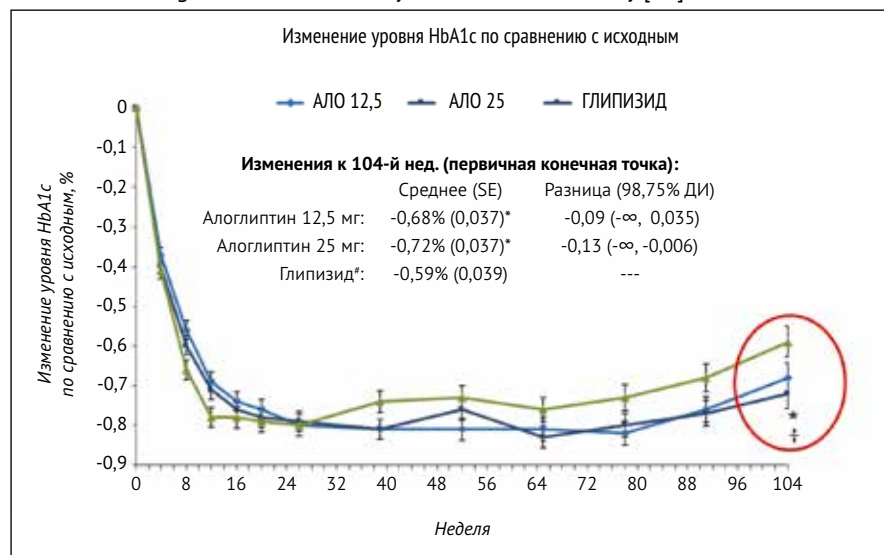
ПСМ стимулируют секрецию инсулина даже при низком уровне ГП. Это различие механизма действия обуславливает низкий риск гипогликемий на фоне терапии иДПП-4.

Среднее изменение массы тела составило -0,68, -0,89 кг у получавших алоглиптин 12,5 и 25 мг соответственно. В группе ПСМ масса тела увеличилась на 0,95 кг ($p < 0,001$ для обоих сравнений с глипизидом).

Сочетание алоглиптина и метформина – препаратов не только с разными, взаимодополняющими механизмами действия, но и с наиболее безопасным профилем – воплотилось в создании эффективной фиксированной комбинации (Випдомет). В исследовании продолжительностью 26 нед. L. Ji et al. изучали эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации алоглиптин + метформин у пациентов с СД2 в возрасте от 18 до 75 лет с уровнем HbA1c от 7,5 до 10,0% [30]. Пациенты ($n = 647$) были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из четырех групп: группа приема плацебо, группа алоглиптина 12,5 мг 2 раза в день, группа метформина 500 мг 2 раза в день и группа алоглиптина 12,5 мг + метформина 500 мг в виде фиксированной комбинации дважды в сутки. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным к 26-й нед. исследования. Исследование показало статистически значимое превосходство комбинированной терапии алоглиптином и метформина над монотерапией каждым из этих препаратов в отношении снижения уровня HbA1c ($p < 0,0001$). К концу исследования среднее снижение HbA1c составило -0,19% в группе плацебо, -0,86% в группе алоглиптина, -1,04% в группе метформина и -1,53% в группе, получавшей фиксированную комбинацию алоглиптина и метформина. Профиль безопасности комбинации алоглиптина и метформина в фиксированной дозировке сопоставим с профилями безопасности использования алоглиптина и метформина, применяемых по отдельности.

● **Рисунок 5.** Сравнительная эффективность комбинаций метформина с алоглиптином и с глипизидом по динамике HbA1c к 104-й нед. исследования [29]

● **Figure 5.** Comparative efficacy of metformin and alogliptin vs glipizide combinations in terms of changes in HbA1c levels by week 104 of the study [29]



Обе дозы алоглиптина оказались не хуже глипизида; * – алоглиптин 25 мг статистически значимо превосходил глипизид; * – средняя доза глипизида после 20-й нед. составила 5,2 мг.

Безусловно, упрощение схемы лечения является одной из действенных терапевтических стратегий, способствующих преодолению клинической инерции, повышению приверженности пациентов к лечению, минимизации рисков отклонений от предписанного режима приема лекарств и точному соблюдению назначенных дозировок [31]. Выбор эффективных и безопасных режимов терапии с меньшим риском не только гипогликемий, но и увеличения массы тела является ключевым фактором в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [3, 32, 33]. У части пациентов в дебюте СД2 и при отсутствии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической СН, ХБП ранняя комбинированная терапия может обеспечить более устойчивый долгосрочный гликемический контроль [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение необходимо подчеркнуть, что область диабетологии непрерывно развивается, и это дает новые возможности для достижения основной цели лечения СД2 – обеспечения стабильного и безопасного долгосрочного контроля уровня глюкозы в крови. Применение иДПП-4 стало стандартом терапии СД2. Алоглиптин представляет собой современный, эффективный ССП с низким риском развития гипогликемии,

благоприятным профилем кардиоваскулярной безопасности, нейтральным воздействием на массу тела и удобством применения. Фиксированная комбинация алоглиптина и метформина, сохраняя все терапевтические преимущества этих препаратов, способствует повышению приверженности пациентов с СД2 к лечению и улучшению его эффективности.



Поступила / Received 15.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2025

Принята в печать / Accepted 12.03.2025

Список литературы / References

- Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):104–109. <https://doi.org/10.2174/157016117666190405165911>.
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;78(3):305–312. <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2007.05.004>.
- DeMarsilis A, Reddy N, Boutari C, Filippaios A, Sternthal E, Katsiki N, Mantzoros C. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update and future directions. *Metabolism*. 2022;137:155332. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155332>.
- Lu X, Xie Q, Pan X, Zhang R, Zhang X, Peng G et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):262. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01951-9>.
- Rizzo M, Nauck MA, Mantzoros CS. Incretin-based therapies in 2021 – Current status and perspectives for the future. *Metabolism*. 2021;122:154843. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154843>.
- Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, Bonora BM, Croci M, Daniele G et al. Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2019;56(6):605–617. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1271-3>.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(11):642–653. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0399-8>.
- Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol*. 2019;10:389. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>.
- Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, Garcia-Ramirez M, Sola-Adell C, Arranz JA et al. Topical Administration of GLP-1 Receptor Agonists Prevents Retinal Neurodegeneration in Experimental Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(1):172–187. <https://doi.org/10.2337/db15-0445>.
- Mari A, Sallais WM, He YL, Watson C, Ligueros-Saylan M, Dunning BE et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4888–4894. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2460>.
- Ahrén B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(4):517–533. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.07.005>.
- Capuano A, Sportiello L, Maiorino MI, Rossi F, Giugliano D, Esposito K. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes therapy – focus on alogliptin. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:989–1001. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S37647>.
- Johns E, McKay G, Fisher M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Br J Cardiol*. 2017;24(1). <https://doi.org/10.5837/bjc.2017.001>.
- Panda SP. Role of DPP4 and DPP4i in Glucose Homeostasis and Cardiorenal Syndrome. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23(2):179–187. <https://doi.org/10.2174/1871530322666220531123116>.
- Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ et al. Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2018;44(5):393–401. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.01.011>.
- 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(25):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 M.V., Mayorov A.Yu. 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- 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;7:44865. <https://doi.org/10.1038/srep44865>.
- 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>.
- Godinho R, Mega C, Teixeira-de-Lemos E, Carvalho E, Teixeira F, Fernandes R, Reis F. The Place of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapeutics: A "Me Too" or "the Special One" Antidiabetic Class? *J Diabetes Res*. 2015;2015:806979. <https://doi.org/10.1155/2015/806979>.
- Shabnam M, Uddin MM, Islam MK, Hossain T, Fattah SA. Prescribing Patterns of Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in Type-2 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Observational Study. *J Green Life Med Col*. 2022;7(2):61–67. Available at: https://www.researchgate.net/publication/388353453_Original_Article_on_DPP_IV_Inhibitor.
- Saisho Y. Alogliptin benzoate for management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:229–243. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S68564>.
- Scott LJ. Alogliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70(15):2051–2072. <https://doi.org/10.2165/11205080-000000000-00000>.
- Моргунов ЛЮ. Алоглиптин: эффективность, безопасность, новые возможности. *Медицинский совет*. 2020;(7):42–49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-42-49>.
- Morgunov LYU. Alogliptin: efficiency, safety, new possibilities. *Meditinskiiy Sovet*. 2020;(7):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-42-49>.
- DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2315–2317. <https://doi.org/10.2337/dc08-1035>.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>.
- Фадеев ВВ. Результаты первого ретроспективного исследования алоглиптина по сравнению с другими пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в России ARRIVAL. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(12):6–14. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-6-14>.
- Fadeev VV. Results of the First Retrospective Study of Alogliptin Compared with Other Oral Hypoglycemic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Russia ARRIVAL. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(12):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-12-6-14>.
- McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426–435. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>.
- LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021;42(1):77–96. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa023>.
- Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1239–1246. <https://doi.org/10.1111/dom.12377>.
- Ji L, Li L, Kuang J, Yang T, Kim DJ, Kadir AA et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(5):754–758. <https://doi.org/10.1111/dom.12875>.
- Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819844694. <https://doi.org/10.1177/2042018819844694>.
- Davies MJ, Drexel H, Jornayvaz FR, Pataky Z, Seferović PM, Wanner C. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01575-9>.
- 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>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – Е.В. Бирюкова*Концепция и дизайн исследования* – Е.В. Бирюкова*Написание текста* – Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова*Сбор и обработка материала* – Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова*Обзор литературы* – Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова*Анализ материала* – Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова*Редактирование* – Е.В. Бирюкова*Утверждение окончательного варианта статьи* – Е.В. Бирюкова, И.В. Соловьева, И.А. Аверкова**Contribution of authors:***Concept of the article* – Elena V. Biryukova*Study concept and design* – Elena V. Biryukova*Text development* – Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova*Collection and processing of material* – Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova*Literature review* – Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova*Material analysis* – Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova*Editing* – Elena V. Biryukova*Approval of the final version of the article* – Elena V. Biryukova, Inna V. Solovyeva, Irina A. Averkova**Информация об авторах:****Бирюкова Елена Валерьевна**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; lena@obsudim.ru**Соловьева Инна Владимировна**, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; заведующая отделением эндокринологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1; Inna.dell.85@mail.ru**Аверкова Ирина Александровна**, ассистент кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; irinadok@mail.ru**Information about the authors:****Elena V. Biryukova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; lena@obsudim.ru**Inna V. Solovyeva**, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Head of the Endocrinology Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 1, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia; Inna.dell.85@mail.ru**Irina A. Averkova**, Assistant of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; irinadok@mail.ru

Применение гиполипидемических средств у пациентов с гиперурикемией на фоне сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза

А.А. Мосина^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3659-3576>, anna.mosina.99@bk.ru

Ю.А. Сорокина¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

Л.В. Ловцова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1480-183X>, lovcovalubov@mail.ru

А.Л. Ураков², <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>, urakoval@live.ru

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Резюме

Сахарный диабет (СД) – одна из самых распространенных патологий на сегодняшний день. По данным Федерального регистра сахарного диабета, с каждым годом количество пациентов возрастает приблизительно на 5%. Как правило, анамнез отягощается наличием других сопутствующих патологий. И это касается не только сердечно-сосудистых заболеваний, но также нарушений липидного обмена (дислипидемия, ожирение, атеросклероз), метаболизма и выведения мочевой кислоты (гиперурикемия, подагра). Была выявлена четкая взаимосвязь между осложнениями течения диабета и атеросклероза из-за повышения уровня мочевой кислоты в плазме крови. Это повышение может произойти по нескольким причинам: наследственная предрасположенность, употребление продуктов с высоким содержанием пуриновых соединений и дальнейшее нарушение их выведения, соблюдение строгих диет, интенсивные физические нагрузки. Пациенты, как правило, ощущают выраженную нестерпимую боль в суставах, сопровождающуюся отеком и покраснением кожных покровов в месте поражения. Следует отметить, что не так давно появилась бессимптомная гиперурикемия, при которой уровень мочевой кислоты достигает критических значений без явных клинических симптомов. Гиперурикемия – это еще один отягощающий фактор для пациентов с диабетом 2-го типа (СД 2-го типа). Важно, что для таких пациентов характерна полипрагмазия. И вот здесь особое внимание необходимо уделять возможности взаимодействия лекарственных препаратов и выявлению дополнительных положительных фармакологических эффектов на сопутствующие патологии. Известно, что множественными эффектами обладают препараты из группы статинов. Именно поэтому изучение всего спектра фармакологических эффектов и возможное их применение в практической медицине остается одной из главных задач фармакотерапии.

Ключевые слова: персонализированная фармакотерапия, статины, плейотропные эффекты, уратснижающая терапия, подагра

Для цитирования: Мосина АА, Сорокина ЮА, Ловцова ЛВ, Ураков АЛ. Применение гиполипидемических средств у пациентов с гиперурикемией на фоне сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Медицинский совет*. 2025;19(6):265–269. <https://doi.org/10.21518/ms2025-108>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of hypolipidemic agents in patients with hyperuricemia on the background of type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis

Anna A. Mosina^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-3659-3576>, anna.mosina.99@bk.ru

Yulia A. Sorokina¹, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>, zwx@inbox.ru

Lubov V. Lovtsova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1480-183X>, lovcovalubov@mail.ru

Aleksandr L. Urakov², <https://orcid.org/0000-0002-9829-9463>, urakoval@live.ru

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russia

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common pathologies today. According to the Federal Register of Diabetes Mellitus, the number of patients increases by about 5% every year. As a rule, the medical history is complicated by the presence of other concomitant pathologies. And this applies not only to cardiovascular diseases, but also to lipid metabolism disorders (dyslipidemia, obesity, atherosclerosis), uric acid metabolism and excretion (hyperuricemia, gout). There was a clear correlation between complications of diabetes and atherosclerosis due to an increase in uric acid levels in blood plasma. This increase can occur for several reasons. Hereditary predisposition, consumption of foods with a high content of purine compounds and further violation of their excretion, adherence to strict diets, intense physical activity. Patients, as a rule, experience severe unbearable joint pain, swelling and redness of the skin at the site of the lesion. It should be noted that asymptomatic hyperuricemia appeared not so long ago, in which uric acid levels reach critical values without obvious clinical symptoms. Hyperuricemia is another aggravating factor for patients with type 2 diabetes. It is important that such patients are characterized by polypragmasia. And here, special attention

should be paid to the interaction of drugs and the identification of additional positive pharmacological effects on concomitant pathologies. It is known that drugs from the group of statins have multiple effects. That is why the study of the full range of pharmacological effects and their possible application in practical medicine remains one of the main tasks of pharmacotherapy.

Keywords: personalized pharmacotherapy, statins, pleiotropic effects, urate-lowering therapy, gout

For citation: Mosina AA, Sorokina YuA, Lovtsova LV, Urakov AL. The use of hypolipidemic agents in patients with hyperuricemia on the background of type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):265–269. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-108>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гиперурикемия – это метаболическое нарушение, связанное с повышением уровня мочевой кислоты более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин [1]. Данное состояние рассматривается как начальный этап патогенеза подагры [2].

Развитие гиперурикемии может быть обусловлено различными факторами, включая: употребление пищи с высоким содержанием пуринов (красное мясо, бобы, этилсодержащие напитки, морепродукты), интенсивные физические нагрузки, строгие диеты, обезвоживание организма, нарушение распада мочевой кислоты или ее гиперпродукция, а также ухудшение выведения (например, вследствие патологий мочевыделительной системы) [3, 4].

Клинические проявления гиперурикемии: сухость во рту, жажда, боли в мышцах и суставах, метеоризм, обстипация, спазм органов желудочно-кишечного тракта, задержка мочеиспускания, головокружение, сонливость, снижение концентрации внимания [5–7].

В последнее время появилась и приобрела широкое распространение бессимптомная гиперурикемия. Она характеризуется критическими значениями уровня мочевой кислоты в плазме крови без проявления каких-либо клинических симптомов. Как правило, при развитии подагры бессимптомная гиперурикемия является начальным этапом, за которым уже следуют характерные подагрические приступы [8, 9].

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ

С 2020 г. Российское кардиологическое сообщество рассматривает гиперурикемию как один из предикторов развития и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Поэтому рационально в схему лечения дополнительно включать уратснижающие препараты. Такая фармакотерапия будет иметь положительную динамику и значительно снизит риск появления осложнений у пациентов. Консенсус 2022 г. еще раз подчеркнул важность уратснижающей терапии в практике кардиологов [10–12].

Препаратами выбора для снижения уровня мочевой кислоты являются аллопуринол, фебуксостат и колхицин [13].

Аллопуринол и фебуксостат – это ингибиторы фермента ксантиноксидазы, который отвечает за конечное превращение ксантина в мочевую кислоту. В результате этого концентрация мочевой кислоты в плазме крови значительно снижается. Фебуксостат демонстрирует большую эффективность в снижении уровня мочевой кислоты по сравнению

с аллопуринолом. Однако результаты клинического исследования показали повышенный риск развития побочных эффектов при применении фебуксостата [14, 15]. Согласно рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), данный препарат назначается в том случае, когда терапия аллопуринолом оказалась неэффективной. Был продемонстрирован клинический случай, который отражает характерную симптоматику коморбидного пациента с сопутствующей гиперурикемией в анамнезе. Пациент 48 лет страдает дислипидемией, атеросклерозом, ожирением 1-й степени, нарушением толерантности к глюкозе (предположительно начальная стадия сахарного диабета (СД) 2-го типа), артериальной гипертензией 2-й степени и гиперурикемией. По стандартному алгоритму пациенту был назначен аллопуринол в качестве уратснижающей терапии, а также препараты при остальных сопутствующих патологиях. В дальнейшем такой подход показал эффективность фармакотерапии и улучшение состояния пациента [16, 17].

Колхицин – это препарат, который оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие. Данные фармакологические эффекты обусловлены способностью препарата влиять на иммунные процессы, а именно: угнетение фагоцитоза кристаллов мочевой кислоты, подавление клеточного деления, уменьшение транспорта лейкоцитов в очаги воспаления. Колхицин назначают при обострении подагры, нередко в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). Также препарат назначается при остром перикардите, выпоте в перикард и эффузионном констриктивном перикардите. Исследование COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) продемонстрировало эффективность колхицина у пациентов с атеросклерозом и ишемической болезнью сердца (ИБС). Также была снижена частота госпитализаций и смертность в результате перенесенного инфаркта миокарда после применения колхицина в начальной дозе [16, 17].

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Как упоминалось ранее, гиперурикемия отягощает течение всех ССЗ. По данным исследований, риск смертности был значительно выше у пациентов, которые имели в анамнезе ИБС и гиперурикемию, по сравнению с группой контроля (ИБС без гиперурикемии). Изменение уровня мочевой кислоты может вызывать воспаление в коронарных артериях и приводить к развитию атеросклероза [18–20].

Окислительный стресс – один из важнейших факторов развития атеросклероза. Активные формы кислорода

(АФК), которые образуются в результате окислительно-го стресса, способствуют усилению агрегации тромбоцитов, окислению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также запускают процесс воспаления эндотелия сосудов. АФК способны образовываться при участии фермента ксантиноксидазы, который активирует образование мочевой кислоты. Сама по себе мочевая кислота является антиоксидантом. Но многочисленные исследования подтвердили тот факт, что состояние гиперурикемии является индуктором развития окислительного стресса, который приводит к ускоренному развитию атеросклероза [21–23].

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

Предикторами развития гиперурикемии на фоне СД 2-го типа являются сопутствующие атеросклероз и дислипидемия, усиление активности фермента ксантиноксидазы, а также запуск перекисного окисления липидов. Не стоит забывать и тот факт, что у пациентов с СД 2-го типа нередко встречаются патологии почек, которые могут спровоцировать нарушение выведения мочевой кислоты [24–26].

Концентрация пуринов в организме человека повышается не только из-за употребления большого количества определенных продуктов. Также может происходить синтез пуринов из низкомолекулярных соединений. Такой синтез является более доступным. Именно поэтому не всегда удается добиться снижения уровня мочевой кислоты до целевых показателей, ограничивая пациента в приеме пуриносодержащих продуктов. Для поддержания адекватного баланса пуринов в организме очень важен процесс реутилизации, который не только позволяет повторно использовать пуриновые соединения, но также является достаточно энергетически выгодным. При СД 2-го типа данный процесс сильно нарушается, в результате чего баланс пуринов значительно изменяется в сторону их увеличения. А, как известно, весь избыток пуриновых соединений идет на синтез мочевой кислоты [27–29].

Еще одним из механизмов гиперурикемии является инсулинорезистентность. Проводилось исследование, в котором приняло участие 133 пациента с СД 2-го типа и гиперурикемией в анамнезе. Результаты исследования показали прямую взаимосвязь инсулинорезистентности и ухудшения почечного клиренса мочевой кислоты [30, 31].

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И СТАТИНЫ

После накопления мочевой кислоты в плазме крови она начинает образовывать кислые калиевые и натриевые соли. Впоследствии они откладываются в суставных и околосуставных тканях, что способствует запуску иммунного ответа и развитию серьезного воспаления. Как уже упоминалось выше, в таких случаях используют уратснижающие препараты в сочетании с НПВС и глюкокортикоидами. Если у пациентов имеются сопутствующие патологии, такие как атеросклероз, дислипидемия, ожирение, то параллельно назначается гиполипидемическая терапия. Препаратами первого выбора в данном случае выступают статины. Известно, что холестерин

может образовывать кристаллы, которые запускают воспалительный процесс, индуцируя выработку цитокинов. Статины, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу, останавливают процесс синтеза атерогенной фракции липопротеинов (в том числе и холестерина). В результате этого не образуется такое большое количество холестерина и, соответственно, не продуцируются кристаллы, которые являются важным фактором воспаления [32–34]. Помимо этого, статины уменьшают количество ГТФ-связывающих белков, которые связаны с транскрипцией воспалительных компонентов. Такой выраженный противовоспалительный эффект может оказать положительное влияние на пациентов с гиперурикемией и подагрой, а также препятствовать их дальнейшему прогрессированию [35–37]. Было проведено исследование, в которое включили пациентов старше 20 лет, никогда не принимавших статины. Далее их разделили на 2 большие группы: 1) регулярно принимающие статины с момента начала исследования; 2) нерегулярно принимающие статины с момента начала исследования. Результаты показали, что среди пациентов 2-й группы бессимптомная гиперурикемия переходила в самостоятельное заболевание – подагру, а также гораздо чаще случались подагрические приступы с выраженным болевым синдромом. Была сформирована четкая взаимосвязь между применяемой дозой, продолжительностью статинотерапии и выраженностью противовоспалительного эффекта [38–40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД 2-го типа еще долгое время будет удерживать позицию патологии с большим количеством отягчающих факторов. Обсуждение сопутствующих заболеваний, их возможных осложнений, влияния на течение СД 2-го типа, различных подходов фармакологической коррекции является достаточно актуальным. Проведение клинических исследований и обнаружение дополнительных эффектов от лекарственных препаратов важно в контексте коморбидных пациентов. Как было подчеркнуто выше, существует выраженная взаимосвязь между нарушением липидного обмена, метаболизма, экскреции мочевой кислоты и ухудшением состояния пациентов с СД 2-го типа, атеросклерозом и гиперурикемией в анамнезе. Не стоит забывать о полипрагмазии и возможном лекарственном взаимодействии. Это может давать не только положительную динамику, но и иметь неблагоприятные последствия. При назначении статинотерапии необходимо учитывать не только преимущества, связанные с плеiotропными эффектами, включая противовоспалительное действие, но и возможные риски, обусловленные развитием побочных эффектов. Поэтому главной задачей врача является не только рациональный выбор препаратов и их комбинаций, но и периодический мониторинг состояния пациентов для оценки эффективности терапии и выявления нежелательных лекарственных реакций.



Поступила / Received 30.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 17.03.2025
Принята в печать / Accepted 20.03.2025

Список литературы / References

- Полякова ЕА, Конради АО, Баранова ЕИ, Галевич АС, Ионин ВА, Остроумова ОД и др. Актуальные подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией в свете современных рекомендаций. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4140. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4140>. Polyakova EA, Konradi AO, Baranova EI, Galyavich AS, Ionin VA, Ostroumova OD et al. Current approaches to the treatment of hypertensive patients in view of modern guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2024;23(8):4140. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-4140>.
- Lin GL, Lin HC, Lin HL, Keller JJ, Wang LH. Association between statin use and the risk of gout in patients with hyperlipidemia: A population-based cohort study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1096999. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1096999>.
- Шостак НА, Правдюк НГ, Логинова ТК, Лазаренко ГН. Гиперурикемия, подагра и коморбидность. *Клиницист*. 2022;16(3):58–64. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-K648>. Shostak NA, Pravdyuk NG, Logonova TK, Lazarenko GN. Hyperuricemia, gout and comorbidity. *The Clinician*. 2022;16(3):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-3-K648>.
- Воронько ИА. Гиперурикемия – это больше чем подагра. *Медицинские новости*. 2022;(7):39–41. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9682>. Voronko IA. Hyperuricemia is more than gout. *Meditsinskie Novosti*. 2022;(7):39–41. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9682>.
- Амиров НБ, Наумова АЯ, Фатыхов РГ, Амирова РН. Гиперурикемия: клинические последствия, сердечно-сосудистый риск, современный подход к терапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(1):95–106. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).95-106](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).95-106). Amirov NB, Naumova AY, Fatykhov RG, Amirova RN. Hyperuricemia: clinical consequences, cardiovascular risk, modern approach to therapy. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2022;15(1):95–106. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).95-106](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).95-106).
- Кутишенко НП, Марцевич СЮ, Загребельный АВ, Лукина ЮВ, Воронина ВП, Дмитриева НА и др. Выявление и лечение гиперурикемии в клинической практике (по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(4):449–454. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-12>. Kutishenko NP, Martsevich SYu, Zagrebelsky AV, Lukina YuV, Voronina VP, Dmitrieva NA et al. Detection and Treatment of Hyperuricemia in Clinical Practice (According to the PROFILE Outpatient Registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(4):449–454. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-12>.
- Куницкая НА, Арьев АЛ, Немировский ВС. Роль мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний: от молекулярных механизмов до клинических проявлений. *Врач*. 2022;33(6):5–12. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-01>. Kunitskaya NA, Arieval AL, Nemirovskiy VS. The role of uric acid in the development of cardiovascular diseases: from molecular mechanisms to clinical manifestations. *Vrach*. 2022;33(6):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-06-01>.
- Шабалин ВВ, Гринштейн ЮИ, Руф РР, Самсонов НС. Бессимптомная гиперурикемия: очевидное, спорное, гипотетическое. *Профилактическая медицина*. 2023;26(7):103–109. <https://doi.org/10.17116/profmed202326071103>. Shabalin VV, Grinstein Yui, Ruf RR, Samsonov NS. Asymptomatic hyperuricemia: obvious, controversial, hypothetical. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(7):103–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed202326071103>.
- Кобалава ЖД, Троицкая ЕА. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020;60(10):113–121. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1153>. Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic Hyperuricemia and Risk of Cardiovascular and Renal Diseases. *Kardiologiya*. 2020;60(10):113–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1153>.
- Пациент с гиперурикемией: алгоритм действий врача и регламентирующие документы. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2021;(1):35–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vmhwzd>. A patient with hyperuricemia: the algorithm of the doctor's actions and regulatory documents. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2021;(1):35–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/vmhwzd>.
- Сивердова ЛЕ, Полякова ЮВ, Папичев ЕВ, Ахвердян ЮР, Заводовский БВ. Клиническое значение колхицина в фармакотерапии кардиоваскулярной патологии у пациентов с гиперурикемией при ревматических заболеваниях. *Медицинский совет*. 2021;(19):188–199. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-188-199>. Sivordova LE, Polyakova YuV, Papichev EV, Akhverdyan YuR, Zavadovsky BV. Clinical significance of colchicine in pharmacotherapy of cardiovascular pathology in patients with hyperuricemia in rheumatic diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(19):188–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-19-188-199>.
- Беляева ИБ, Мазуров ВИ, Петрова МС, Башинов РА, Фонтуренко АЮ. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(7):32–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/azngga>. Belyaeva IB, Mazurov VI, Petrova MS, Bashkinov RA, Fonturenko AYU. International and Russian recommendations for urate-lowering therapy in comorbid patients with hyperuricemia or gout. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(7):32–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/azngga>.
- Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Кисляк ОА, Подзолков ВИ, Ощенко ЕВ, Миронова ОЮ, Блинова НВ. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. *Системные гипертензии*. 2022;19(1):5–22. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22>. Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA, Podzolok VI, Oshchepkova EV, Mironova OYu, Blinova NV. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. *Systemic Hypertension*. 2022;19(1):5–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-5-22>.
- Попов СВ, Стуров НВ. Сравнительные исследования эффективности нефропротекции при антигиперурикемической терапии у пациентов с хронической болезнью почек. *Трудный пациент*. 2019;17(10):48–51. (In Russ.) Режим доступа: <https://elibrary.ru/hwnyqi>. Popov SV, Sturov NV. Comparative studies of nephroprotection effectiveness during antihyperuricemic treatment in patients with chronic kidney disease. *Trudnyy Pacient*. 2019;17(10):48–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hwnyqi>.
- Zhang Z, Xu MH, Wei FJ, Shang LN. Clinical study of different doses of atorvastatin combined with febuxostat in patients with gout and carotid atherosclerosis. *Pak J Med Sci*. 2020;36(6):1334–1338. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.6.2945>.
- Алекберова ЗС, Насонов ЕЛ. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):183–190. Режим доступа: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2876>. Alekberova ZS, Nasonov EL. Prospects for using colchicine in medicine: new evidence. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):183–190. (In Russ.) Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/2876>.
- Sumpter NA, Saag KG, Reynolds RJ, Merriman TR. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(2):126–133. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000691>.
- Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12394. <https://doi.org/10.3390/ijms222212394>.
- Lee TS, Lu TM, Chen CH, Guo BC, Hsu CP. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway. *Redox Biol*. 2021;46:102108. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102108>.
- He B, Nie Q, Wang F, Wang X, Zhou Y, Wang C et al. Hyperuricemia promotes the progression of atherosclerosis by activating endothelial cell pyroptosis via the ROS/NLRP3 pathway. *J Cell Physiol*. 2023;238(8):1808–1822. <https://doi.org/10.1002/jcp.31038>.
- Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2022;45(4):635–640. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00840-w>.
- Rafullah M, Siddiqui K, Al-Rubeaan K. Association between serum uric acid levels and metabolic markers in patients with type 2 diabetes from a community with high diabetes prevalence. *Int J Clin Pract*. 2020;74(4):e13466. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13466>.
- Siniscalchi C, Basaglia M, Riva M, Meschi M, Meschi T, Castaldo G, Di Micco P. Statins Effects on Blood Clotting: A Review. *Cells*. 2023;12(23):2719. <https://doi.org/10.3390/cells12232719>.
- Мадьянов ИВ. Взаимоотношения при сахарном диабете 2 типа основных параметров мочеиспускательного обмена с показателями инсулинорезистентности. *Бюллетень науки и практики*. 2020;6(1):122–128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/13>. Madyanov IV. Relationships with type 2 diabetes mellitus of the basic parameters of urine acid metabolism with indicators of insulin resistance. *Bulletin of Science and Practice*. 2020;6(1):122–128. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/50/13>.
- Мадьянов ИВ. Гиперурикемия и сахарный диабет. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(1):20–24. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Giperurikemiya_i_saharnyy_diabet/. Madyanov IV. Hyperuricemia and diabetes mellitus. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(1):20–24. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Giperurikemiya_i_saharnyy_diabet/.
- Сорокина ЮА, Ловцова ЛВ, Ураков АЛ, Занозина ОВ. Генетический полиморфизм у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа. *Современные технологии в медицине*. 2019;11(2):57–62. <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.08>. Sorokina YuA, Lovtsova LV, Uraikov AL, Zanozina OV. Genetic Polymorphism in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Sovremennye Tehnologii v Meditsine*. 2019;11(2):57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.08>.
- Занозина ОВ, Сорокина ЮА, Ловцова ЛВ, Ураков АЛ. Гипитины в инкретин-направленной фармакотерапии сахарного диабета: возможности и персонализация. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2018. 112 с. Режим доступа: <https://medialnn.ru/?id=17467&download=1>.

28. Urakov AL, Sorokina YA, Lovtsova LV. 2022. "Long COVID" Molecular Genetic Markers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Res Arch*. 2022;10(7). <https://doi.org/10.18103/mra.v10i7.2933>.
29. Руда ММ, Карпов ЮА. Гиперурикемия и сердечно-сосудистый риск: современный взгляд на проблему. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2020;(1):3–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/bmqgan>.
30. Ruda MM, Karpov YuA. Hyperuricemia and cardiovascular risk: modern view on the problem. *Atmosphere. Cardiology News*. 2020;(1):3–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/bmqgan>.
31. McCormick N, O'Connor MJ, Yokose C, Merriman TR, Mount DB, Leong A, Choi HK. Assessing the Causal Relationships Between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):2096–2104. <https://doi.org/10.1002/art.41779>.
32. Изможерова НВ, Попов АА, Курьдина АА, Гаврилова ЕИ, Шамбатов МА, Бахтин ВМ. Полиморбидность и полипрагмазия у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(1):20–26. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-09>.
33. Izmozherova NV, Popov AA, Kuryndina AA, Gavrilova EI, Shambatov MA, Bakhtin VM. Polymorbidity and Polypragmasia in High and Very High Cardiovascular Risk Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-09>.
34. Лебедев ПА, Волова ЛТ, Осина НК, Паранина ЕВ. Инфламасома NLRP3 – новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2024;20(3):331–339. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3018>.
35. Lebedev PA, Volova LT, Osina NK, Paraniina EV. NLRP3 Inflammasome – a new universal target of asymptomatic hyperuricemia and gout management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):331–339. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3018>.
36. Urakov AL, Sorokina YuA, Lovtsova LV, Makarova EV, Zanozina OV. Novel Predictors for Personalized Pharmacotherapy in Type 2 Diabetes and COPD. *Adv Biores*. 2021;12(2):241–245. Available at: <https://soeagra.com/abr/abrmarch2021/35.pdf>.
37. Мусаева НЗ, Ощепкова ЕВ, Аксенова АВ, Гурчиев ТМ, Чазова ИЕ. Связь мочевой кислоты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2023;20(3):19–25. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-19-25>.
38. Musaeva NZ, Oshchepkova EV, Aksenova AV, Gurtsev TM, Chazova IE. Connection between uric acid and cardiovascular risk factors in hypertensive patients. *Systemic Hypertension*. 2023;20(3):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-3-19-25>.
39. Prado Y, Aravena D, Llancalahuén FM, Aravena C, Eltit F, Echeverría C et al. Statins and Hemostasis: Therapeutic Potential Based on Clinical Evidence. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1408:25–47. https://doi.org/10.1007/978-3-031-26163-3_2.
40. Великая ОВ, Недомолкина СА, Недомолкин СВ. Оценка влияния статинов на цитокиновый и эндотелиальный дисбаланс больных хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом. *Лечащий врач*. 2020;(3):22–25. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.67.66.003>.
41. Velikaya OV, Nedomolkina SA, Nedomolkin SV. Evaluation of the effect of statins on cytokine and endothelial imbalances in patients with chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus. *Lechaschi Vrach*. 2020;(3):22–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2020.67.66.003>.
42. Abrahami D, Hudson M, Suissa S. Statins and lower mortality in rheumatic diseases: An effect of immortal time bias? *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):211–218. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.11.010>.
43. Okay K. Pleiotropic effects of statins: New evidences. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2021;49(7):533–535. <https://doi.org/10.5543/tkda.2021.21211>.
44. Akbari A, Razmi M, Rafiee M, Watts GF, Sahebkar A. The Effect of Statin Therapy on Serum Uric Acid Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2024;31(13):1726–1739. <https://doi.org/10.2174/0929867330666230207124516>.
45. Kim M, Kim SE, Lee SM, An WS. Effect of pitavastatin on erythrocyte membrane fatty acid content in patients with chronic kidney disease: two-arm parallel randomized controlled trial. *J Yeungnam Med Sci*. 2024;41(3):188–195. <https://doi.org/10.12701/jyms.2024.00094>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Мосина, Ю.А. Сорокина
 Концепция и дизайн исследования – А.А. Мосина, Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова, А.Л. Ураков
 Написание текста – А.А. Мосина
 Сбор и обработка материала – А.А. Мосина
 Обзор литературы – А.А. Мосина
 Анализ материала – А.А. Мосина, Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова, А.Л. Ураков
 Редактирование – Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова
 Утверждение окончательного варианта – Ю.А. Сорокина, Л.В. Ловцова, А.Л. Ураков

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna A. Mosina, Yulia A. Sorokina
 Study concept and design – Anna A. Mosina, Yulia A. Sorokina, Lubov V. Lovtsova, Aleksandr L. Urakov
 Text development – Anna A. Mosina
 Collection and processing of material – Anna A. Mosina
 Literature review – Anna A. Mosina
 Material analysis – Anna A. Mosina, Yulia A. Sorokina, Lubov V. Lovtsova, Aleksandr L. Urakov
 Editing – Yulia A. Sorokina, Lubov V. Lovtsova
 Approval of the final version of the article – Yulia A. Sorokina, Lubov V. Lovtsova, Aleksandr L. Urakov

Информация об авторах:

Мосина Анна Алексеевна, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; anna.mosina.99@bk.ru
Сорокина Юлия Андреевна, к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; zwx@inbox.ru
Ловцова Любовь Валерьевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; lovcovalubov@mail.ru
Ураков Александр Ливиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Ижевская государственная медицинская академия; 426034, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; urakoval@live.ru

Information about the authors:

Anna A. Mosina, Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; anna.mosina.99@bk.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
Lubov V. Lovtsova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; lovcovalubov@mail.ru
Aleksandr L. Urakov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov St., Izhevsk, Udmurt Republic, 426034, Russia; urakoval@live.ru

<https://doi.org/10.21518/ms2025-120>

Обзорная статья / Review article

Распространенность, осведомленность, лечение и контроль сахарного диабета в популяции

Е.С. Мазуренко✉, <https://orcid.org/0000-0003-3351-1993>, poltorackayaes@gmail.comА.Н. Рябиков, <https://orcid.org/0000-0001-9868-855X>, andrew_ryabikov@mail.ruЕ.В. Маздорова, <https://orcid.org/0000-0003-0415-6478>, mazdorova@mail.ruС.К. Малютин, <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>, smalyutina@hotmail.com

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Резюме

Введение. Ежегодный рост распространенности и опасные последствия делают сахарный диабет (СД) глобальной проблемой. **Цель.** Провести обзор современных исследований за период 2000–2024 гг. по осведомленности, лечению и контролю СД в различных популяциях с фокусом на выявление региональных и демографических особенностей.

Материалы и методы. Поиск публикаций осуществляли по электронным базам Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/>), международным и отечественным журналам эндокринологического и терапевтического профиля.

Результаты и заключение. Результаты показали стойкий тренд увеличения популяционной распространенности СД во всем мире в широком диапазоне от 2 до 30,1% (1990–2022 гг.); осведомленность о наличии СД составила около 60% с наибольшими обобщенными показателями в странах с высоким уровнем дохода – 68% и наименьшими в странах с низким уровнем дохода – 41%. Уровень контроля СД варьирует от 9,8 до 60,4%. Несмотря на наличие выверенных инструментов, отраженных в рекомендациях по ведению пациентов с СД, контроль диабета весьма труден – более 50% пациентов с СД не достигают целевых уровней гликемии и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Недостаточный контроль или отсроченное начало лечения увеличивают риск осложнений СД и смерти. Молодые люди значительно реже, чем пожилые, достигают целевых показателей HbA1c. Соблюдение рекомендаций по лечению и профилактике СД последовательно оценивается сериями исследований: EUROASPIRE V, NHANES, NCD Risk factor Collaboration. Существует множество причин неэффективного контроля диабета, оправдана разработка индивидуальных подходов для улучшения приверженности к лечению, обеспечению доступа к медицинским ресурсам и самостоятельному управлению СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающая терапия, осведомленность, контроль СД, HbA1c, глюкоза, метформин, инсулин

Благодарности. Исследование поддержано Российским научным Фондом, проект 24-15-00433.

Для цитирования: Мазуренко ЕС, Рябиков АН, Маздорова ЕВ, Малютин СК. Распространенность, осведомленность, лечение и контроль сахарного диабета в популяции. *Медицинский совет*. 2025;19(6):270–279. <https://doi.org/10.21518/ms2025-120>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus in the population

Elena S. Mazurenko✉, <https://orcid.org/0000-0003-3351-1993>, poltorackayaes@gmail.comAndrew N. Ryabikov, <https://orcid.org/0000-0001-9868-855X>, andrew_ryabikov@mail.ruEkaterina V. Mazdorova, <https://orcid.org/0000-0003-0415-6478>, mazdorova@mail.ruSofia K. Malyutina, <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>, smalyutina@hotmail.com

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Introduction. The annual increase in prevalence and dangerous consequences make diabetes mellitus (DM) a global problem.

Aim. To review modern studies for the period of 2000–2024 on awareness, treatment and control of DM in various populations with a focus on identifying regional and demographic characteristics.

Materials and methods. The search for publications was carried out in the electronic databases of Google Scholar (<https://scholar.google.ru/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/>), international and domestic journals.

Results and conclusion. The results showed a stable trend of increasing prevalence of DM worldwide in a wide range from 2 to 30.1% (1990–2022); awareness of the presence of DM was approximately 60%, with the highest overall rates in high-income countries – 68% and the lowest in low-income countries – 41%. The level of diabetes control varies from 9.8 to 60.4%. Despite

the availability of verified tools reflected in the guidelines for DM management, diabetes control is very difficult – more than 50% of diabetic patients do not achieve target levels of glycaemia and glycosylated hemoglobin (HbA1c). Inefficient control or delayed initiation of treatment increase the risk of DM complications and death. Younger people achieve target HbA1c levels significantly less often than elder people. Compliance with the recommendations for treatment and prevention of DM is consistently assessed by a series of studies: EUROASPIRE V, NHANES, NCD Risk factor Collaboration. There are multiple reasons for inefficient DM control, and the development of individual approaches to improve adherence to treatment, access to medical resources, and independent management of DM is justified.

Keywords: DM, glucose-lowering therapy, awareness, control of DM, HbA1c, glucose, metformin, insulin

Acknowledgment. The research was supported by the Russian Science Foundation, project 24-15-00433.

For citation: Mazurenko ES, Ryabikov AN, Mazdorova EV, Malyutina SK. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus in the population. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(6):270–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-120>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является глобальной проблемой, что обусловлено ежегодным ростом его распространенности в мире. По последним данным число больных СД достигло 537 млн человек¹. В РФ по данным регистра на 01.01.2023 этот показатель составил 4,96 млн человек (3,3% населения) [1]. В Новосибирске СД выявлен у 11,4% лиц в возрасте 45–69 лет и у 20,8% в 55–84 года [2, 3].

Финансовое бремя, связанное с СД, продолжает расти за счет пожизненного лечения, контроля гликемии, осложнений диабета, госпитализации и косвенных затрат, связанных со снижением качества жизни и потерей трудоспособности [4].

Самые опасные последствия СД – системные сосудистые осложнения (нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей), которые являются основной причиной инвалидизации и смертности пациентов. Среди доказательных методов, эффективных в снижении риска диабетических осложнений, достижение целевого контроля гликемии наиболее значимо [5–8].

Проспективное исследование UKPDS продемонстрировало, что абсолютное снижение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на 1,0% связано со снижением риска смерти, связанной с диабетом, инфарктом миокарда и микрососудистыми осложнениями на 21, 14 и 37% соответственно [6].

В большинстве клинических руководств рекомендуется целевой уровень HbA1c <7,0% или ≤6,5% в зависимости от индивидуальных факторов (возраст, продолжительность диабета, сопутствующие заболевания и риск гипогликемии) [9–11]. Интенсификация лечения рекомендуется при показателях выше целевого уровня HbA1c в течение >6 мес. после последнего вмешательства [11, 12]. Несмотря на эти рекомендации и наличие современной сахароснижающей терапии (ССТ), имеющиеся данные указывают на плохое достижение гликемических целей и несвоевременную интенсификацию терапии [13, 14].

Оценка достижения целевых уровней HbA1c проводилась в исследованиях EUROASPIRE V [15], NHANES [16, 17], NCD Risk factor Collaboration (NCD-RisC) [18] и др. Однако,

несмотря на колоссальную работу по менеджменту СД, недостаточно пациентов достигают целевого HbA1c. Учитывая прогресс подходов к ведению СД, новые возможности мониторинга и контроля в зависимости от пола, возраста, осложнений, информированности в различных популяциях, крайне актуален современный анализ проблемы.

Цель – представить обзор современных исследований по распространенности, осведомленности, лечению и контролю СД с фокусом на выявление региональных и демографических особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводился отбор публикаций по тематике работы за период 2000–2024 гг. с использованием электронных баз данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Академия Google (<https://scholar.google.ru/>), E-library (<https://www.elibrary.ru/>). Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: «сахарный диабет», «распространенность СД», «осведомленность о СД», «лечение СД», «контроль сахарного диабета», «СД в популяции», «diabetes; diabetes mellitus», «prevalence of DM», «glucose-lowering therapy», «awareness about DM», «control of DM», «diabetes in population».

Обзор включил 45 публикаций, в том числе мультипопуляционные (NCD-RisC, DISCOVER, EUROASPIRE V, HAPIEE, Shahrestanaki E. et al. (2024)) и национальные исследования (NHANES, Tromsø, SNDS, ICMR-INDIAB-17, NDSP, Ural Eye and Medical Study, The HAPIEE Project (российская ветвь) и др.). Осуществлялись оценка общемировых тенденций распространенности СД, осведомленности, лечения и контроля СД. Обобщенные данные ключевых исследований представлены в *таблице*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность сахарного диабета в разных регионах

С 1990 по 2022 г. стандартизированная по возрасту распространенность диабета увеличилась в 131 стране для женщин и в 155 странах для мужчин. В 1990 г. возраст-стандартизированная распространенность диабета была низкой в Европе и составляла 2–4% в 16 странах для женщин и в 22 – для мужчин; в Дании была самая низкая

¹ IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.

● **Таблица.** Распространенность, осведомленность, лечение и контроль СД по данным популяционных и мультипопуляционных исследований различного дизайна

● **Table.** Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes according to population and multi-population studies of different designs

Источник / исследование	Выборка / возраст	Дизайн / популяция	Распространенность СД	Осведомлены о наличии СД	Лечение СД	Контроль СД
NCD-RisC [18]	n = 141 млн (оба пола) ≥18 лет	Объединенный анализ 1108 репрезентативных исследований (1990–2022) из 200 стран. Популяции: Европа, Сев. и Юж. Америка, Азия, Африка, Индия	1990 Мин: 2–4% (оба пола) Макс: 20–31% (оба пола) 2022 Общая частота: 13,9% жен., 14,3% муж.	НД	1990 – менее 50% 2022 – 59% жен. (118 стран), 49% муж. (98 стран) Макс: 86% жен., 77% муж. (Бельгия, 2022) Мин: 5–10% (муж. и жен.) в нескольких странах Африки к югу от Сахары (Буркина-Фасо, Ангола, Нигер, Либерия и Бенин) для одного или обоих полов (2022)	НД
E. Shahrestanaki et al., The worldwide trend in diabetes awareness, treatment, and control [36]	n = 12 537 968 (оба пола) ≥18 лет	Систематический обзор и метаанализ 233 исследований. 84 страны и 2 региона (Южный конус Латинской Америки и Южная Азия). 1985–2022	В исследование включены только лица с СД2	Обобщенно 60%. 41% – в СНУД 68% – в СВУД	Обобщенно – 45% 37% – в СНУД 53% – в СВУД	До 2000 – 16% После 2010 – 22%
K. Khunti et al., DISCOVER Study [37]	n = 15 992 59% муж., 41% жен. 18–89 лет	Глобальное, проспективное, наблюдательное исследование, 38 стран. Популяции: Африка, Америка, Юго-Восточная Азия, Восточное Средиземноморье, Европа и Западная часть Тихого океана	В исследование включены только лица с СД2, информированные и получающие лечение	100%	100% пациентов получали лечение и начинали терапию второй линии	HbA1c <7,0%:17,4% Мин: 12,2% – в Африке, 9,6% – в регионе Восточного Средиземноморья Макс: 18,7% – в Европе 25,8% – в регионе Западной части Тихого океана
K. Kotseva et al., EUROASPIRE V [15]	n = 8 261, муж и жен. (26% жен.) 18–<80 лет с подтвержденными событиями / вмешательствами в КА	Одномоментное исследование (EUROASPIRE V), 131 центр, 81 регион, 27 европейских стран	29%	НД	32% – инсулин 74% – пероральная ССТ	HbA1c ≤7,0%: 54%
M. Fang et al., NHANES [16]	n = 6653 (оба пола) ≥ 20 лет	Кросс-секционное (репрезентативное, долгосрочное 1999–2018) Популяция: США Белые неиспанской расы, черные неиспанской расы мексико-американцы и другие (вкл. мультирасовое происхождение)	Среди лиц с СД2	НД	НД	HbA1c <7,0%. 44,0% – 1999–2002 57,4% – 2007–2010 50,5% – 2015–2018
L. Wang et al., NHANES [17]	n = 28 143 (оба пола) ≥ 20 лет	Кросс-секционное (репрезентативное, долгосрочное 1999–2018) Популяция: США Белые неиспанской расы, черные неиспанской расы мексико-американцы и другие (вкл. мультирасовое происхождение)	1999–2000 – 9,8% 2017–2018 – 14,3%	1999–2000 ~69,0% 2017–2018 ~76,7%	НД	Достижение индивидуальных целевых показателей HbA1c среди лиц с СД в 1999–2000 – 58,9%, 2015–2018 – 66,8% HbA1c <7,0% 1999–2018 – 51,1%

● **Таблица (продолжение).** Распространенность, осведомленность, лечение и контроль СД по данным популяционных и мультипопуляционных исследований различного дизайна

● **Table (continuation).** Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes according to population and multi-population studies of different designs

Источник / исследование	Выборка / возраст	Дизайн / популяция	Распространенность СД	Осведомлены о наличии СД	Лечение СД	Контроль СД
K.J. Lipska et al. [43]	n = 1 657 610 (оба пола) ≥18 лет	Ретроспективный анализ медицинских и фармацевтических административных записей из большой базы данных OLDW по всей территории США (2006–2013) Популяция: США	Все лица с СД	100%	74,3% – 2006 75,9% – 2013	HbA1c < 7,0% 56,4% – 2006 54,2% – 2013
P.L. Langholz et al., Tromsø Study [32]	n = 27 281 12 872 муж., 14 409 жен. 40–84 года	Кросс-секционное (репрезентативное, долгосрочное, 1994–2016) Популяция: Норвегия	1994 2,3% жен. 2,4% муж. 2016 4,6% жен. 5,8% муж. Включая HbA1c ≥6,5% 1994 3,2% жен. 3,7% муж. 2016 5,9% жен. 7,9% муж.	1994 68% жен. 63% муж. 2016 83% жен. 76% муж.	НД	HbA1c < 7,0%: 52,4–60,4% жен. 40,1–50,8% муж. Целевого HbA1c достигли среди использующих ССТ: 43,8% жен. 38,5% муж. не использующих ССТ: 83,6% жен. 76,1% муж.
S. Fuentes et al., Système National des Données de Santé (SNDS) [27]	n = 66 815 984 (оба пола) 46% лиц ≥45 лет	Анализ медицинских и фармацевтических записей из базы данных SNDS (2010–2017) Популяция: Франция	2017 – 3 143 225 лиц с СД 2010 10,9% муж. 7,9% жен. 2017 11,8% муж. 8,4% жен.	НД	НД	НД
R.M. Anjana et al., ICMR-INDIAB-17 [24]	n = 113 043 52 602 муж. 60 441 жен.	Популяционное, кросс-секционное исследование Популяция: Индия	При использовании ПГТТ: 11,4% оба пола 12,1% муж. 10,7% жен. При использовании HbA1c: 13,3% При использовании ПГТТ и HbA1c: 21,1%	НД	НД	НД
A. Basit et al., National Diabetes Survey of Pakistan (NDSP) [19]	n = 10 834 43,9% муж. 56,1% жен. ≥20 лет	Кросс-секционное исследование, кластерная выборка Популяция: Пакистан	По критериям ПГТТ: 26,3%. По критериям HbA1c: 30,1%	19,2% – известный СД; 7,1% – впервые диагностированный СД (из всей популяции)	НД	НД
B.Y. Feng et al. [39]	n = 20 242 54,7% жен. 18–79 лет	Популяционное кросс-секционное исследование, стратифицированная многоступенчатая кластерная случайная выборка, Пекин (2011) Популяция: Китай	СД n = 2 061 10,3% оба пола (из них жен. 44,2%)	60,9% оба пола 54,7% муж. 69,5% жен.	51,3% оба пола 44,3% муж. 61,0% жен.	ГПКН < 7,0 ммоль/л 22,4% оба пола 18,6% муж. 27,6% жен. Среди тех, кто получал лечение: 33,8% 30,7% муж. 36,8% жен. Контроль по ГПКН и по HbA1c: 22,2% (из всех лиц с СД, получавших лечение)

- **Таблица (окончание).** Распространенность, осведомленность, лечение и контроль СД по данным популяционных и мульти-популяционных исследований различного дизайна
- **Table (ending).** Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes according to population and multi-population studies of different designs

Источник / исследование	Выборка / возраст	Дизайн / популяция	Распространенность СД	Осведомлены о наличии СД	Лечение СД	Контроль СД
Y. Yan et al. [28]	n = 376 702 167 886 муж. 208 816 жен. ≥65 лет	Популяционное кросс-секционное исследование Популяция: г. Ухань, Китай	18,80%	77,14%	НД	ГПКН < 7,0 ммоль/л 41,33%
W. Lu et al., The HAPIEE Project [29]	n = 30 882 (оба пола) 30–69 лет	Одномоментное популяционное исследование (фрагмент когортного исследования 2002–2008) Популяция: Чешская Республика, Россия, Польша, Литва	Макс: 16,68% муж. (Чешская Республика) 11,15% жен. (Литва) Мин: 10,56% муж. (Литва) 8,26% жен. (Польша)	Макс: 77,37% муж. 79,53% жен. (Польша) Мин: 30,79% муж. 45,16% жен. (Россия)	Прием ССТ (среди осведомленных) Макс: 93,05% муж. 94,14% жен. (Польша) Мин: 77,47% муж. 71,10% жен. (Чешская Республика)	ГПКН < 7,0 ммоль/л Макс: 30,98% муж. 38,08% жен. (Польша) Мин: 4,72% муж. (Россия) 6,35% жен. (Чешская Республика)
S. Malyutina et al., The HAPIEE Project (российская ветвь) [3]	n = 3 898, (оба пола) 55–84 года	Когортное популяционное исследование, волна-3 Популяция: Новосибирск (РФ)	20,8% оба пола 21,2% жен. 20,1% муж.	НД	59,3% оба пола 66,1% жен. 47,8% муж.	ГПКН < 7,0 ммоль/л 35% оба пола 38,4% жен. 26,6% муж.
M.M. Bikbov et al., Ural Eye and Medical Study [30]	n = 5 899 2 580 (43,7%) муж. 40–94 года	Популяционное кросс-секционное исследование в городском округе Уфы и сельском округе Кармаскалинского района (2015–2017) Популяция: Россия	11,7%	72,8%	59,1% среди пациентов с СД	ГПКН < 7,0 ммоль/л 58,5%

Примечание. Муж. – мужчины, Жен. – женщины, Макс – максимальная частота, Мин – минимальная частота, ССТ – сахароснижающая терапия, ГПКН – глюкоза плазмы крови натощак, ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест, СНУД – страны с низким уровнем дохода, СВУД – страны с высоким уровнем дохода, СД – сахарный диабет, НД – нет данных.

распространенность для обоих полов, за ней следовала Швеция для женщин и Руанда для мужчин. Самая высокая возраст-стандартизированная распространенность составляла 20–31% в некоторых островных государствах Тихого океана (Науру, Маршалловы Острова, Токелау и Острова Кука для обоих полов и Самоа для мужчин) [18].

По данным анализа NCD-RisC 1108 популяционных исследований (141 млн человек, оценка глюкозы плазмы крови натощак (ГПКН) и HbA1c), рост распространенности СД с 1990 по 2022 г. составил 2–22% у женщин и 2–18% у мужчин. Стандартизированная по возрасту распространенность более чем удвоилась в 66 странах для женщин и 79 для мужчин с 1990 по 2022 г. [18].

Распространенность диабета в 2022 г. по-прежнему была самой низкой в Западной Европе и Восточной Африке для обоих полов, в Японии и Канаде для женщин и составляла 2–5%. С другой стороны, возраст-стандартизированная распространенность СД в 2022 г. превысила 25% среди женщин в 21 и мужчин в 14 странах [18], включая большинство стран Полинезии и Микронезии, страны Карибского бассейна (например, Тринидад и Тобаго и Ямайка), Ближнего Востока и Северной Африки (Египет), Пакистан и Малайзия² [19].

² National Institutes of Health, Ministry of Health Malaysia. [accessed January 11, 2025]; National Health and Morbidity Survey 2019, technical report – volume I, NCDs – non-communicable diseases: risk factors and other health problems. Available at: https://ipk.moh.gov.my/images/technical_report/2020/Report_NHMS2019-NCD.pdf.

В 2022 г. возраст-стандартизированная распространенность диабета в мире составила 13,9% для женщин и 14,3% для мужчин (828 млн взрослых, что на 630 млн больше, чем в 1990 г.). Наибольшая доля СД приходится на Индию (212 млн) и Китай (148 млн), за которыми следуют США, Пакистан, Индонезия, Бразилия. Распространенность диабета в анализе NCD-RisC [18] выше, чем в других глобальных исследованиях [20, 21] и атласе IDF³. Помимо методологических различий, в анализ NCD-RisC включали людей с повышенными ГПКН или HbA1c, тогда как ряд исследований полагались на повышение ГПКН или данные по одному биомаркеру [20, 21]. Подход NCD-RisC позволяет избежать исключения ряда людей, что повлияло на оценку СД в Южной Азии. По сравнению с использованием 2 биомаркеров (ГПКН, HbA1c), показатель ГПКН пропускает больше случаев диабета в Южной Азии, чем в других регионах. Существует вероятность недооценки распространенности СД, опираясь на один биомаркер, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода (СНСУД), где ограниченность ресурсов делает ГПКН распространенным диагностическим подходом в связи с более дорогим измерением HbA1c [22, 23].

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

В крупных национальных исследованиях, где использовались как уровень ГПКН, так и HbA1c, показатели распространенности схожи с NCD-RisC [17, 19, 24].

Например, в кросс-секционном популяционном исследовании в Индии ICMR-INDIAB (2008–2020 гг., 113 043 человека) взвешенная распространенность СД составила 11,4% (95% ДИ 10,2–12,5); этот показатель был выше при диагностике по HbA1c – 13,3% (95% ДИ 10,4–16,2) и был самый высокий при использовании комбинации перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) и HbA1c – 21,1% (95% ДИ 17,6–24,5) [24].

По данным Национального исследования диабета в Пакистане (NDSP) 2016–2017 гг., распространенность СД по критериям ПГТТ составила 26,3% (19,2% – диабет в анамнезе, 7,1% впервые диагностированный), а на основании критериев HbA1c была выше и составила 30,1% [19]. Национальные исследования других стран Южной Азии (Шри-Ланки [25]) показывают высокую распространенность СД при использовании двух биомаркеров. В исследованиях из Южной Азии прослеживается тенденция изолированного повышения уровня HbA1c [18, 24, 26]. Полученные данные подчеркивают важность определения не только ГПКН, но и ПГТТ, уровня HbA1c для диагноза СД.

В кросс-секционном национальном исследовании здоровья и питания (NHANES) США (с 1999–2000 по 2017–2018 гг.; n = 28143, старше 18 лет) оценивали СД по уровню ГПКН ≥ 126 мг/дл или HbA1c $\geq 6,5\%$ и показали значительный рост возраст-стандартизированной распространенности СД с 9,8% (95% ДИ 8,6–11,1%) в 1999–2000 гг. до 14,3% (95% ДИ 12,9–15,8%) в 2017–2018 гг. (p < 0,001) [17].

НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Одним из факторов увеличения числа больных СД по оценкам крупных исследований [27–30] был возраст. По данным Национального исследования населения Франции (SNDS) в течение 2017 г. было выявлено 3 144 225 случаев диабета в возрасте ≥ 45 лет. За период 2010–2017 гг. распространенность несколько возросла (мужчины с 11,5 до 12,1%, женщины с 7,9 до 8,4%). На обоих этапах частота СД увеличивалась с возрастом с максимумом у мужчин в возрасте 75–79 лет (18,5 и 20,4% соответственно), а затем снижалась. Аналогично, максимум диабета у женщин был в возрасте 75–79 лет (13,4% в 2010 г.) и в 80–84 года (14,2% в 2017 г.) [27].

По данным скрининга здоровья в Ухане, Китай, исследовались более старшие возрастные группы – 376 702 человека в возрасте ≥ 65 лет. Распространенность, осведомленность и контроль диабета составили 18,80, 77,14 и 41,33% соответственно. Факторами, связанными с распространенностью диабета, были возраст, индекс массы тела (ИМТ) и центральное ожирение (ЦО); а связанными с осведомленностью и контролем были пол, уровень образования, семейное положение, физическая активность, потребление алкоголя, ИМТ и ЦО [28].

На фоне тенденции к увеличению частоты СД беспокоит возраст начала заболевания. Средний возраст больных диабетом – моложе 40 лет в странах Африки южнее Сахары и 40–45 лет в других странах Африки и ряде стран Центральной Азии, Южной Азии, Ближнего Востока, Карибского бассейна. Хотя в большинстве стран с высоким уровнем дохода (СВУД) и некоторых странах Восточной Азии и Тихоокеанского региона средний возраст – старше 65 лет [18]. СД с ранним началом, по-видимому, связан с худшим гликемическим контролем, прогрессирует до неблагоприятного кардиометаболического риска быстрее и имеет высокий риск сосудистых и несосудистых осложнений в течение жизни [31]. Это нашло подтверждение в исследовании NHANES США 1999–2018 гг., где молодые люди значительно реже, чем пожилые, достигали индивидуальных целевых показателей HbA1c и уровня ЛПНП менее 100 мг/дл [17].

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Важным фактором роста заболеваемости диабетом и его раннего начала является ожирение. Диабет либо уже был высоким, либо увеличился в некоторых регионах, где ожирение было или стало распространенным, таких как острова Тихого океана и Карибского бассейна, Ближний Восток и Северная Африка, по сравнению со странами СВУД в Европе, Восточной Азии и Тихоокеанском регионе, где ожирение и диабет не выросли или выросли незначительно [18].

Ожирение – один из наиболее сложных факторов риска СД в плане модификации. В кросс-секционном исследовании ESC-EORP (EUROASPIRE V) (2016–2017 гг., 131 центр, 27 стран, в т.ч. РФ) только две пятых пациентов с ожирением сообщили о попытках похудеть, изменив свой рацион питания и увеличив физическую активность; половина пациентов получила рекомендации по физическим упражнениям; каждый четвертый пациент с ИМТ ≥ 30 кг/м² не получал информации об избыточном весе. Однако более половины рассматривали возможность похудеть за следующие полгода. Ожирение, по данным EUROASPIRE V, было связано с ухудшением контроля артериального давления, гликемии и более высокой распространенностью диабета. Среди обследованных 29% сообщили, что у них был СД. Лечение с помощью диеты, инсулина и пероральной ССТ получали 57, 32 и 74% соответственно. У 46% пациентов зарегистрирован уровень HbA1c $\geq 7,0\%$ (53 ммоль/моль) [15].

АНАЛИЗ ПРИЧИН РАЗЛИЧИЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ОСВЕДОМЛЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА В РАЗНЫХ СТРАНАХ

Другая проблема связана с осведомленностью о наличии СД. В «Атласе диабета» 2021 г. IDF сообщается о предполагаемой 40% доле недиагностированного диабета в Европе⁴. Несмотря на высокие показатели в Европе,

⁴ IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/>.

в исследовании Tromsø (32 611 участников 40–84 лет, 1994–2016 гг.) наблюдалась положительная тенденция по осведомленности с 1994 по 2016 г. [32]. За исследуемый период наблюдался линейный рост распространенности СД с 2,3 до 4,6% у женщин и с 2,4 до 5,8% у мужчин (осведомлены), так и общая распространенность диабета с 3,2 до 5,9% у женщин и с 3,7 до 7,9% у мужчин (осведомлены и впервые выявленный СД). Достижение HbA1c $\leq$ 7,0% у лиц с СД варьировало: 52,4–60,4% у женщин и 40,1–50,8% у мужчин. В последнем опросе индивидуального целевого показателя HbA1c достигли 43,8% женщин и 38,5% мужчин, использующих ССТ, по сравнению с 83,6 и 76,1% женщин и мужчин, не использующих их. Вероятно, лица, не получающие ССТ, имели более легкое течение диабета и могли достигать цели HbA1c, не прибегая к медикаментам. Неосведомленность о наличии СД снизилась до 17% у женщин и 24% у мужчин в 2016 г. Этот показатель близок результатам регистров и обследования населения с использованием HbA1c и самооценки диабета в Дании 2011 г. [33], где показано 24% не диагностированных случаев СД. Введение HbA1c как основного диагностического инструмента в Норвегии в 2012 г. могло повысить осведомленность населения и объяснить снижение недиагностированного диабета между шестым (2007–2008) и седьмым (2015–2016) опросами.

По данным NCD-RisC, несмотря на увеличение лечения в 118 странах (59%) для женщин и 98 странах (49%) для мужчин, с апостериорной вероятностью более 0,80 с 1990 по 2022 г., частота лечения остается невысокой [18]. В 2022 г. возраст-стандартизированный охват лечением составлял 5–10% в странах Африки южнее Сахары (например, Буркина-Фасо, Ангола, Нигер, Либерия, Бенин). Самый высокий охват лечением составил 86% для женщин и 77% для мужчин в Бельгии. В 2022 г. он был выше у женщин, чем у мужчин в большинстве западных СВУД, Латинской Америки и Карибского бассейна [18].

Недостаточность лечения в основном связана с доступностью лекарственных препаратов, что подчеркивается крупным исследованием наличия, цены и доступности лекарств, для лечения СД в 17 СНСУД и СВУД Z.U. Babar et al. 2019 г. [34]. Средняя доступность инсулина 100 МЕ/мл составила всего 36,21% (инновационного бренда (ИБ) и самого дешевого дженерика (СДД)). Пациентам пришлось бы потратить больше на месячный запас инсулина ИБ в странах с низким уровнем дохода (СНУД), чем в СВУД. Цены с поправкой на паритет покупательной способности были самыми высокими на 30-дневное лечение: инсулином ИБ 100 МЕ/мл в Бангладеш (80,21 долл. США), а метформином 500 мг в Танзании (4334,17 долл. США). Не наблюдается значительного улучшения доступности, так M. Ewen et al. по данным вторичного анализа с 2008 по 2015 г. сообщили, что в СНСУД самым доступным препаратом был метформин (76,7%), далее инсулин человеческий, растворимый, изофан 30/70, 100 МЕ/мл (30,0%) и менее доступным – Гликлазид 13,3% [35].

В метаанализе E. Shahrestanaki et al. (233 исследования, 1985–2022 гг., 12 537 968 человек) наблюдают схожие тренды, но менее выраженный разброс по

распространенности, осведомленности, лечению и контролю СД, чем в NCD-RisC. Большинство исследований в анализе касаются Китая (34), США (20), Ирана (15) и Индии (13). Обобщенная осведомленность о СД составила 60% (от 41% в СНУД до 68% в СВУД). Обобщенное лечение СД составило 45% (от 37% в СНУД до 53% в СВУД). До 2000 г. доля контроля СД составляла 16% и достигла 22% после 2010 г. Все показатели были выше у женщин в СВУД и городских районах, чем у мужчин в СВУД и ССУД и сельских районах, соответственно, что близко метаанализу (NCD-RisC). Пожилое население имело показатели осведомленности и лечения выше, чем взрослое население, но их контроль СД существенно не различался [36].

Исследование DISCOVER (2 проспективных исследования 15 992 человек, СД2, ССТ второй линии) выявило у 75% пациентов в начале терапии второй линии уровень HbA1c $>$ 8,0%, обобщенно в 38 странах. Доли пациентов с HbA1c $<$ 8,0%, от $\geq$ 8,0 до $<$ 9,0% и $\geq$ 9,0% составили 49,8, 23,6 и 26,7% соответственно; доля пациентов с HbA1c $<$ 7,0% была низкой (17,4%). Среднее значение HbA1c и доля пациентов с HbA1c $\geq$ 9,0% были выше в странах СНУД и ССУД, чем в СВУД. Вероятные последствия низких затрат на лечение пациентов с СД2 включают нехватку ресурсов для мониторинга HbA1c, проблемы с доступностью ССТ [37].

Другие факторы плохого гликемического контроля в DISCOVER включали: молодой возраст, мужской пол, низкий уровень образования и использование комбинированной ССТ в качестве лечения диабета первой линии. Обратная связь между возрастом и гликемическим контролем, хотя и несколько противоречивая, может быть объяснена лучшим наблюдением за пожилыми пациентами, чем за молодыми из-за сопутствующей патологии и риска осложнений [37], а также большей мотивации к лечению у пожилых [38].

Большая приверженность женщин к ССТ получена в ряде исследований [18, 36], что может быть связано с лучшей «заботой о здоровье» у женщин. Эти данные согласуются с кросс-секционным исследованием в Пекине B.Y. Feng et al. (n = 20242, 18–79 лет, 2011 г.). У 10,3% участников был диагностирован СД; осведомленность, лечение и контроль среди пациентов составили 60,9, 51,3 и 22,4% соответственно, а контроль среди получавших лечение – 33,8%. Женщины имели лучшую осведомленность, лечение и контроль уровня глюкозы, чем мужчины (69,5 против 54,7%, 61,0 против 44,3% и 27,6 против 18,6% соответственно). Только 22,2% пролеченных пациентов хорошо контролировали как ГПКН, так и HbA1c. Пожилой возраст, женский пол, высшее образование и семейный анамнез диабета были связаны с лучшими показателями осведомленности, лечения и контроля (все $p < 0,05$). У получавших лечение сельских жителей или страдавших дислипидемией наблюдался на 30–40% более низкий уровень контроля диабета [39].

Лица с высоким уровнем образования, вероятно, имели лучшие финансовые возможности лечения, чем менее образованные, и есть свидетельства корреляции между уровнем образования и качеством лечения диабета [38].

Как и ожидалось, время более 10 лет от постановки диагноза СД по сравнению с периодом 0–5 лет отрицательно коррелировало с гликемическим контролем. Этот результат согласуется с другими исследованиями [40–42] и, вероятно, отражает постоянное снижение функции β -клеток при СД2 [37].

По данным NHANES США (1999–2018 гг.), среди лиц с СД в возрасте ≥ 20 лет ($n = 6\,653$) процент участников с $HbA1c < 7\%$ увеличился с 44,0 (95% ДИ 38,9–49,3) до 57,4% (95% ДИ 52,9–61,8) с 1999–2002 по 2007–2010 гг., но затем снизился до 50,5% (95% ДИ, 45,8–55,3) в 2015–2018 гг. Использование любых препаратов для снижения уровня ГПКН увеличилось на 8,6% (95% ДИ 3,2–13,8) с 1999–2002 по 2007–2010 гг., а затем выровнялось. С 1999 по 2018 г. использование метформина, инсулина и новых препаратов (например, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, (ИНГЛТ-2)) увеличилось, а сульфонилмочевины (СМ) и тиазолидиндионов (ТЗД) – снизилось. Использование комбинированной ССТ увеличивалось до 2007–2010 гг. Среди не достигающих целевой гликемии реже получали лечение молодые американцы мексиканского происхождения и лица без медицинской страховки (монотерапию или комбинированную терапию), неиспаноязычные чернокожие (комбинированную терапию) [16].

В более раннем исследовании K.J. Lipska et al. в США (2006–2013 гг., 1,66 млн пациентов с СД2) доля пациентов с целевыми значениями $HbA1c < 7\%$ снизилась с 56,4 до 54,2% ($p < 0,001$), а с $HbA1c \geq 9\%$ увеличилась с 9,9 до 12,2% ($p < 0,001$). Гликемический контроль был плохим среди 23,3% самых молодых и 6,3% самых пожилых пациентов в 2013 г. Использование метформина возросло (с 47,6 до 53,5%), ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) (с 0,5 до 14,9%) и инсулина (с 17,1 до 23,0%), но снизилось для СМ (с 38,8 до 30,8%) и ТЗД (с 28,5 до 5,6%; все $p < 0,001$). Доля СД2 пациентов без ССТ немного снизилась (25,7–24,1%; $p < 0,001$). Несколько возросло использование пероральной монотерапии (с 24,3 до 26,4%) и только инсулина или в сочетании с пероральными препаратами (с 6,0 до 8,5%; с 11,1 до 14,6% соответственно), а использование нескольких пероральных препаратов снизилось (с 33,0 до 26,5%) (все $p < 0,001$). Метформин был наиболее распространен в молодой группе (18–44 года), в старшем возрасте превзошел СМ как наиболее частый класс лекарств от диабета после 2010 г. Использование иДПП-4 увеличилось среди всех возрастных групп, максимально в среднем возрасте (45–64 года) в 2013 г. Использование любого инсулина увеличилось во всех возрастных группах, наиболее резко в среднем и пожилом возрасте. Доля тяжелой гипогликемии (с госпитализацией) снизилась с 19,2 до 18,2% за этот период [43].

В России имеется немного популяционных исследований распространенности, осведомленности и контроля СД: российские центры проектов EUROASPIRE [15] и НАPIEE [29], популяционное кросс-секционное «Уральское офтальмологическое и медицинское исследование» (UEMS) [30].

В мультицентровом проекте НАPIEE проанализированы перекрестные данные ($n = 30\,882$, 45–69 лет; Чешская

Республика, Россия, Польша, Литва; 2002–2008 гг.). Распространенность диабета в России в 2002–2005 гг. соответствовала 11%. Распространенность СД в Литве, Польше и Чехии была ниже 15% (кроме чешских мужчин, где СД составил около 17%). Среди лиц с СД польские мужчины и женщины имели осведомленность и лечение выше 70%. Контроль СД среди польских мужчин и женщин был выше 30%, в других центрах – ниже 20%, в т.ч. среди российских мужчин и женщин и чешских женщин – ниже 10%. Во всех центрах более 70% мужчин и женщин, знавших о наличии диабета, получили лечение. Из тех, кто получил лечение, менее (или около) 50% польских мужчин и женщин и менее (или около) 30% мужчин и женщин в других странах контролировали диабет. Польские участники имели самые высокие показатели осведомленности, лечения и контроля, а российские мужчины имели самые низкие показатели осведомленности и лечения [29].

В более позднем третьем обследовании новосибирской когорты НАPIEE ($n = 3898$; 55–84 года; 2015–2018 гг.) [3] распространенность СД с возрастом закономерно увеличилась и составила 20,8% (близка у мужчин и женщин 20,1 и 21,2%). Среди лиц с СД2 59,3% получали ССТ, женщины чаще, чем мужчины (66,1 против 47,8% соответственно, $p < 0,001$). Около 32% лиц с СД2, включая впервые диагностированный диабет, не получали ССТ, а около 9% не предоставили информацию. Контроль ГПКН $< 7,0$ ммоль/л был достигнут у каждого пятого участника с СД2 и у 35% среди принимающих ССТ. По частоте использования первое место заняли бигуаниды (75%), производные СМ были на втором месте (35%), инсулины на третьем месте (12%), и-ДПП4 на четвертом месте (5%). Комбинированную ССТ использовали около трети лиц с СД2 (24% перорально, еще 6% в сочетании с инсулином). Треть лиц с СД2 (включая впервые диагностированный) не получала ССТ, что существенно влияет на недостаточный контроль СД в популяции [3].

С 2015 по 2017 г. было проведено популяционное кросс-секционное исследование UEMS ($n = 5899$ старше 40 лет; доля нерусских групп выше среднего по России). СД был определен у 11,7%. Уровень осведомленности составил 72,8% (95%ДИ 69,0–76,0). Распространенность недиагностированного диабета составила 3,2%: 3,6% у мужчин и 2,8% у женщин. Среди пациентов с диабетом 59,1% получали ССТ, из них 58,5% человек имели концентрацию глюкозы в крови < 7 ммоль/л, средняя концентрация глюкозы составила $5,03 \pm 1,67$ ммоль/л и была ≥ 7 ммоль/л у 6,63% участников. Среди лиц с диабетом инсулинотерапию использовали 14,0%, пероральную ССТ – 61,3%, только антидиабетическую диету – 6,0%, а 18,6% лиц с известным диабетом не сообщили о терапии или диете.

Распространенность диабета была значительно ($p < 0,001$) выше в русской группе: 14,9% против 10,0% в нерусской, уровень осведомленности ($p = 0,10$) и гликемического контроля ($p = 0,08$) существенно не различались между этническими группами [30]. Результаты поддерживают важность выявления этнических и демографических особенностей различных регионов РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отмечается стойкий тренд с 1990-х по настоящее время в увеличении распространенности СД. Это связано как и с увеличением продолжительности жизни, так и влиянием факторов риска. Недостаточная диагностика распространена во всех странах, и предполагаемая распространенность недиагностированного диабета существенно не снижалась с течением времени. Особое значение придается ограниченной доступности определений уровня HbA1c в странах с низким и средним уровнем дохода. Несмотря на наличие рекомендаций по менеджменту СД и эффективных и безопасных сахароснижающих препаратов, контроль СД весьма труден и более 50% пациентов с СД не достигают целевых уровней гликемии и HbA1c. Неспособность лечить

или отсроченное начало лечения увеличивают риск осложнений и смерти. Бремя диабета среди молодых растет во всем мире. Молодые люди значительно реже, чем пожилые, достигают индивидуальных целевых показателей HbA1c. Женщины во многих исследованиях имеют лучшие показатели осведомленности и достижения целей лечения заболевания. Существует множество причин плохого контроля диабета, актуальны разработка индивидуальных подходов для улучшения приверженности к лечению и здорового образу жизни, а также в обеспечении доступа к медицинским ресурсам и обучению для лучшего самостоятельного управления СД.



Поступила / Received 14.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2025

Принята в печать / Accepted 12.03.2025

Список литературы / References

- 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>.
- Мустафина СВ, Рымар ОД, Малутина СК, Денисова ДВ, Щербаклова ЛВ, Воевода МИ. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска. *Сахарный диабет*. 2017;20(5):329–334. <https://doi.org/10.14341/DM8744>.
- Mustafina SV, Rymar OD, Malutina SK, Denisova DV, Shcherbakova LV, Voevoda MI. Prevalence of diabetes in the adult population of Novosibirsk. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(5):329–334. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM8744>.
- Malutina S, Mazurenko E, Mazdorova E, Shapkina M, Avdeeva E, Mustafina S et al. The Profile of Glucose Lowering Therapy in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus in an Aging Russian Population. *J Pers Med*. 2022;12(10):1689. <https://doi.org/10.3390/jpm12101689>.
- Мазуренко ЕС. Факторы риска падений как предикторы остеопоротических переломов у лиц с сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019;4(4):104–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-104-107>.
- Mazurenko ES. Fall risk factors as predictors of osteoporotic fractures in people with diabetes mellitus. *Meditsinsky Sovet*. 2019;4(4):104–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-104-107>.
- Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА, Серков АА, Шестакова МВ, Дедов ИИ. Динамический мониторинг HbA1c в регионах России: сравнение данных мобильного медицинского центра (Диамодуль) и регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2020;23(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM12327>.
- Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Serkov AA, Shestakova MV, Dedov II. Dynamic monitoring of HbA1c in Russian regions: data comparison of mobile medical center (Diamodul) and national diabetes register of Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12327>.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospect observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140–149. <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>.
- Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition). *Chin J Pract Intern Med*. 2018;38:292–344. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003>.
- American Diabetes Association. Glycemic Targets. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S48–S56. <https://doi.org/10.2337/dc17-S009>.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract*. 2015;21(4):438–447. <https://doi.org/10.4158/EP15693.CS>.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221–228. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepina O et al. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(25):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Juarez DT, Ma C, Kumasaka A, Shimada R, Davis J. Failure to reach target glycated a1c levels among patients with diabetes who are adherent to their antidiabetic medication. *Popul Health Manag*. 2014;17(4):218–223. <https://doi.org/10.1089/pop.2013.0099>.
- Khunti K, Gomes MB, Pocock S, Shestakova MV, Pintat S, Fenici P et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):427–437. <https://doi.org/10.1111/dom.13088>.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824–835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>.
- Fang M, Wang D, Coresh J, Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2219–2228. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa2032271>.
- Wang L, Li X, Wang Z, Bancks MP, Carnethon MR, Greenland P et al. Trends in Prevalence of Diabetes and Control of Risk Factors in Diabetes Among US Adults, 1999–2018. *JAMA*. 2021;326(8):1–13. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.9883>.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024;404(10467):2077–2093. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02317-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02317-1).
- Basit A, Fawwad A, Qureshi H, Shera AS. Prevalence of diabetes, pre-diabetes and associated risk factors: second National Diabetes Survey of Pakistan (NDSP), 2016–2017. *BMJ Open*. 2018;8(8):e020961. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020961>.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6).
- Park PH, Pastakia SD. Access to hemoglobin A1c in rural Africa: a difficult reality with severe consequences. *J Diabetes Res*. 2018;2018:6093595. <https://doi.org/10.1155/2018/6093595>.
- Masis L, Kanya L, Kiogora J, Kiapi L, Tulloch C, Alani AH. Estimating treatment costs for uncomplicated diabetes at a hospital serving refugees in Kenya. *PLoS ONE*. 2022;17(10):e0276702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276702>.
- Anjana RM, Unnikrishnan R, Deepa M, Pradeepa R, Tandon N, Das AK et al. Metabolic non-communicable disease health report of India: the ICMR-INDIAB national cross-sectional study (ICMR-INDIAB-17) *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(7):474–489. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00119-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00119-5).
- Rannan-Eliya RP, Wijemunige N, Perera P, Kapuge Y, Gunawardana N, Sigera C et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes in Sri Lanka: a new global hotspot-estimates from the Sri Lanka Health and Ageing Survey 2018/2019. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023;11(1):e003160. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003160>.
- Gujral UP, Prabhakaran D, Pradeepa R, Kandula NR, Kondal D, Deepa M et al. Isolated HbA1c identifies a different subgroup of individuals with type 2 diabetes compared to fasting or post-challenge glucose in Asian Indians:

- the CARRS and MASALA studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;153:93–102. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.05.026>.
27. Fuentes S, Mandereau-Bruno L, Regnault N, Bernillon P, Bonaldi C, Cosson E, Fosse-Edorh S. Is the type 2 diabetes epidemic plateauing in France? A nationwide population-based study. *Diabetes Metab.* 2020;46(6):472–479. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.006>.
 28. Yan Y, Wu T, Zhang M, Li C, Liu Q, Li F. Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1382. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13759-9>.
 29. Lu W, Pikhart H, Tamosiunas A, Kubinova R, Capkova N, Malyutina S et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, diabetes and hypercholesterolemia, and associated risk factors in the Czech Republic, Russia, Poland and Lithuania: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2022;22(1):883. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13260-3>.
 30. Bikhov MM, Fayzrahmanov RR, Kazakbaeva GM, Zainullin RM, Arslangareeva II, Gilmanshin TR et al. Prevalence, awareness and control of diabetes in Russia: The Ural Eye and Medical Study on adults aged 40+ years. *PLoS ONE.* 2019;14(4):e0215636. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215636>.
 31. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):69–80. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30186-9).
 32. Langholz PL, Wilsgaard T, Njølstad I, Jorde R, Hopstock LA. Trends in known and undiagnosed diabetes, HbA1c levels, cardiometabolic risk factors and diabetes treatment target achievement in repeated cross-sectional surveys: the population-based Tromsø Study 1994–2016. *BMJ Open.* 2021;11(3):e041846. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041846>.
 33. Jørgensen ME, Ellervik C, Ekholm O, Johansen NB, Carstensen B. Estimates of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in Denmark: The end of an epidemic or a diagnostic artefact? *Scand J Public Health.* 2020;48(1):106–112. <https://doi.org/10.1177/1403494818799606>.
 34. Babar ZU, Ramzan S, El-Dahiyat F, Tachmazidis I, Adebisi A, Hasan SS. The Availability, Pricing, and Affordability of Essential Diabetes Medicines in 17 Low-, Middle-, and High-Income Countries. *Front Pharmacol.* 2019;10:1375. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01375>.
 35. Ewen M, Zweekhorst M, Regeer B, Laing R. Baseline assessment of WHO's target for both availability and affordability of essential medicines to treat non-communicable diseases. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0171284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171284>.
 36. Shahrestanaki E, Khonsari NM, Seif E, Baygi F, Ejtahed HS, Sheidaei A et al. The worldwide trend in diabetes awareness, treatment, and control from 1985 to 2022: a systematic review and meta-analysis of 233 population-representative studies. *Front Public Health.* 2024;12:1305304. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1305304>.
 37. Khunti K, Chen H, Cid-Ruzafa J, Fenici P, Gomes MB, Hammar N et al. Glycaemic control in patients with type 2 diabetes initiating second-line therapy: Results from the global DISCOVER study programme. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(1):66–78. <https://doi.org/10.1111/dom.13866>.
 38. El-Kebbi IM, Cook CB, Ziemer DC, Miller CD, Gallina DL, Phillips LS. Association of younger age with poor glycemic control and obesity in urban african americans with type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2003;163(1):69–75. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.1.69>.
 39. Feng BY, Huang C, Cao J, Dong Z, Liu FC, Ji LN et al. Diabetes awareness, treatment, control rates and associated risk factors among Beijing residents in 2011: A cross-sectional survey. *Chronic Dis Transl Med.* 2016;2(3):147–158. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2016.11.011>.
 40. Alzaheb RA, Altemani AH. The prevalence and determinants of poor glycemic control among adults with type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:15–21. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S156214>.
 41. Yousefzadeh G, Shokoohi M, Najafipour H. Inadequate control of diabetes and metabolic indices among diabetic patients: a population based study from the Kerman Coronary Artery Disease Risk Study (KERCADRS). *Int J Health Policy Manag.* 2014;4(5):271–277. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2015.06>.
 42. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):150. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0787-8>.
 43. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, McCoy RG, Ross JS, Steinman MA et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2017;40(4):468–475. <https://doi.org/10.2337/dc16-0985>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Н. Рябиков, Е.С. Мазуренко
 Написание текста – Е.С. Мазуренко
 Сбор и обработка материала – Е.С. Мазуренко
 Обзор литературы – Е.С. Мазуренко, Е.В. Маздорова
 Анализ материала – Е.С. Мазуренко, Е.В. Маздорова
 Редактирование – С.К. Малютина, А.Н. Рябиков
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.С. Мазуренко, А.Н. Рябиков, Е.В. Маздорова, С.К. Малютина

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrew N. Ryabikov, Elena S. Mazurenko
 Text development – Elena S. Mazurenko
 Collection and processing of material – Elena S. Mazurenko
 Literature review – Elena S. Mazurenko, Ekaterina V. Mazdorova
 Material analysis – Elena S. Mazurenko, Ekaterina V. Mazdorova
 Editing – Sofia K. Malyutina, Andrew N. Ryabikov
 Approval of the final version of the article – Elena S. Mazurenko, Andrew N. Ryabikov, Ekaterina V. Mazdorova, Sofia K. Malyutina

Информация об авторах:

Мазуренко Елена Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; poltorackayaes@gmail.com
Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; andrew_ryabikov@mail.ru
Маздорова Екатерина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; mazdorova@mail.ru
Малютина Софья Константиновна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; smalyutina@hotmail.com

Information about the authors:

Elena S. Mazurenko, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of laboratories of clinical and preventive studies of therapeutic and endocrine 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, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; poltorackayaes@gmail.com
Andrew N. Ryabikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher Laboratory of Etiopathogenesis 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, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; andrew_ryabikov@mail.ru
Ekaterina V. Mazdorova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Etiopathogenesis 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, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; mazdorova@mail.ru
Sofia K. Malyutina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Etiopathogenesis 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, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; smalyutina@hotmail.com

Пациент с декстрокардией на амбулаторном этапе: сложность диагностики

С.А. Кулакова, <https://orcid.org/0009-0005-5378-6312>, Kulakovas426@gmail.com

С.Н. Лагутина, <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>, svlagutina97@mail.ru

О.С. Скуратова✉, <https://orcid.org/0000-0002-1471-8967>, prokopova15@mail.ru

А.А. Пашкова, <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>, zuikova-terapia23@vrngmu.ru

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Резюме

Понимание особенностей такого состояния, как декстрокардия – аномалия развития сердца врожденного генеза – важно для врачей различных специальностей, т. к. оно может повлиять на тактику ведения пациентов и выбор методов лечения. В статье представлены особенности наблюдения и диагностики пациентки с аномалией развития сердца. Пациентка 22 лет обратилась в поликлинику по месту жительства для прохождения динамичного наблюдения. Из анамнеза известно, что пациентка не имеет наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям. Были проведены следующие методы обследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) и лабораторные исследования. Результаты показали, что у пациентки имеются признаки острого коронарного синдрома. Данное заключение вынесено неверно, т. к. при наложении электродов не была учтена особенность пациентки. При снятии ЭКГ у пациентки с декстroversией электроды накладывают как при левостороннем положении сердца, что приводит к сомнительным и недостоверным результатам исследования. Так, судя по последним результатам обследования, на ЭКГ предполагается наличие возможно перенесенного нижнего инфаркта миокарда неопределенной давности, тогда как ЭХО-КГ подтверждает отсутствие зон нарушения локальной сократимости и наличие удовлетворительной общей сократимости. Можно сделать вывод, что при правостороннем, праворасположенном сердце накладывать электроды во время записи ЭКГ как при левостороннем положении сердца нецелесообразно. При декстroversии ЭКГ может быть неинформативной из-за атипичного расположения сердца. В этом случае для точной диагностики и оценки состояния пациентов используются дополнительные методы обследования – ультразвуковые: ЭХО-КГ, компьютерная томография.

Ключевые слова: аномалия развития, праворасположенное сердце, наложение электродов, ЭКГ-диагностика, компьютерная томография

Для цитирования: Кулакова СА, Лагутина СН, Скуратова ОС, Пашкова АА. Пациент с декстрокардией на амбулаторном этапе: сложность диагностики. *Медицинский совет*. 2025;19(6):280–283. <https://doi.org/10.21518/ms2025-018>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A patient with dextrocardia at the outpatient stage: The complexity of diagnosis

Sofia A. Kulakova, <https://orcid.org/0009-0005-5378-6312>, Kulakovas426@gmail.com

Svetlana N. Lagutina, <https://orcid.org/0000-0003-3730-5265>, svlagutina97@mail.ru

Olga S. Skuratova✉, <https://orcid.org/0000-0002-1471-8967>, prokopova15@mail.ru

Anna A. Pashkova, <https://orcid.org/0000-0002-5378-4959>, zuikova-terapia23@vrngmu.ru

Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Abstract

Understanding the specific features of this condition – dextrocardia (a congenital heart anomaly) – is important for physicians of various specialties, as it may affect patient management tactics and the choice of treatment methods. The presented clinical observation presents the features of observation and diagnosis of a patient with a developmental anomaly. The patient of 22 years old came to the local outpatient clinic for dynamic observation. Anamnesis: the patient has no hereditary predisposition to cardiovascular diseases. The following examination methods were performed: electrocardiography (ECG), echocardiography (EchoCG) and laboratory tests. The results showed that the patient has signs of acute coronary syndrome. This conclusion was made incorrectly, since the patient's specific feature was not taken into account when applying the electrodes. When taking an ECG from a patient with dextroversion, the electrodes are applied as if the heart is left-sided, which leads to questionable and unreliable research results. Thus, judging by the latest examination results, the ECG suggests the presence of a possible previous inferior MI of indefinite duration, while the ECHO-CG confirms the absence of zones of impaired local contractility and the presence of satisfactory general contractility. It can be concluded that with a right-formed, right-located heart, it is inappropriate to apply electrodes during ECG recording, as with a left-sided position of the heart. With dextroversion, the electrocardiogram (ECG) may be uninformative due to the atypical location of the heart. In this case, additional examination methods are used for accurate diagnosis and assessment of the patient's condition – ultrasound – EchoCG, computed tomography.

Keywords: developmental abnormality, right-located heart, applying electrodes, ECG – diagnostics, computed tomography

For citation: Kulakova SA, Lagutina SN, Skuratova OS, Pashkova AA. A patient with dextrocardia at the outpatient stage: The complexity of diagnosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):280–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-018>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Декстрокардия – аномалия внутригрудного расположения сердца. В настоящее время существует несколько классификаций декстрокардии:

- декстропозиция – сердце смещено вправо из-за объемного процесса в левой половине грудной клетки или ателектаза правого легкого;
- декстрверсия (изолированная декстрокардия) – правостороннее, праворасположенное сердце, возникает из-за отсутствия поворота верхушки влево, часто сочетается с дискордантным предсердно-желудочковым соединением;
- зеркальная декстрокардия (истинная декстрокардия) – левостороннее, праворасположенное сердце, при которой все структуры сердца зеркально перевернуты по отношению к сагиттальной плоскости [1–3].

Среди всех врожденных пороков и аномалий развития сердца декстрокардия встречается у 1,5–5% населения. В 54% случаев – правостороннее, праворасположенное сердце (изолированная декстрокардия), в 33% – левостороннее, праворасположенное сердце (зеркальная декстрокардия) [4, 5]. Диагностическое обследование больных с аномалиями развития сердца включает в себя физикальные методы исследования и проведение дополнительных инструментальных методик [6–8]. При зеркальной декстрокардии существуют определенные точки наложения электродов для записи информативной ЭКГ, тогда как при декстрверсии до сих пор нет достоверной информации по этому поводу [9–11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В рамках динамического наблюдения обратилась пациентка 22 лет с диагнозом правостороннее, праворасположенное сердце, состояние после пластики дефекта межжелудочковой перегородки, вальвулопластики легочной артерии, бужирования выводного отдела правого желудочка (2003 г., в возрасте 7 мес.). Наблюдается у кардиолога, ежегодно проводятся ЭКГ и ЭХО-КГ.

На последнем приеме 01.10.2024 были назначены ОАК, коагулограмма, б/х крови, исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пептида мозгового, ЭХО-КГ, ЭКГ. Результаты лабораторных исследований представлены в таблице.

Результаты инструментальных исследований. Электрокардиография представлена на рисунке. Наложение электродов осуществлялось как при левостороннем положении сердца. Заключение: синусовый ритм, резкое отклонение ЭОС вправо, блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса (резкое отклонение ЭОС вправо, форма комплекса QRS в отведениях 1 и aVL типа rS, а в отведении aVF – типа qR), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (в отведениях

3, V1 M-образные комплексы QRS, в отведениях V5, V6 уширенный зубец S, увеличение длительности комплекса QRS), единичная наджелудочковая экстрасистола (в отведениях 1, 2, 3 неодинаковые интервалы R-R, преждевременное появление зубца Р и следующего за ним неизмененного комплекса QRS), инверсия зубца Т в отведениях V2, V3. Возможно, нижний инфаркт неопределенной давности.

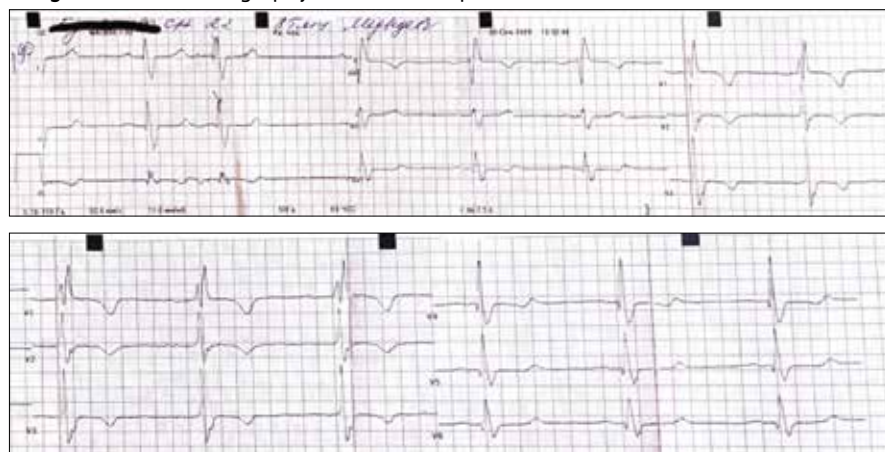
Заключение ЭХО-КГ: состояние после хирургической коррекции врожденного порока сердца (2003 г.) – дефект межжелудочковой перегородки, вальвулопластика легочной артерии, бужирование выводного отдела правого желудочка. Размеры полостей сердца, толщина стенок в пределах нормы. Общая сократимость удовлетворительная, ФВ – 61%. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Ускорение кровотока на клапане легочной артерии. Умеренная недостаточность трикуспидального клапана. Небольшая легочная гипертензия СДЛА 37 мм рт.ст.

● **Таблица.** Результаты лабораторных исследований

● **Table.** Lab test results

Показатель	Результат	Референсное значение
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,65	3,8–5,15
Гемоглобин, г/л	122	112–153
Гематокрит, %	38,80	34,9–45,6
ЦП	0,79	0,85–1,00
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	116	152–372
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,46	3,4–10,8
АЧТВ, сек.	40,0	25,1–36,5
Тромбиновое время, сек.	20,4	15,8–24,9
Фибриноген, г/л	2,43	1,8–4,0
МНО, %	1,16	0,8–1,14
Протромбиновое время, сек.	13,6	9,4–12,5
Мочевина, ммоль/л	6,89	2,8–7,2
Глюкоза, ммоль/л	4,51	3,3–6,4
Общий холестерин, ммоль/л	3,03	0,0–5,2
АЛТ, Ед/л	46,81	0,0–34,0
АСТ, Ед/л	21,86	0,0–31,0
Креатинин, мкмоль/л	60,03	44,0–80,0
Общий билирубин, мкмоль/л	20,45	5,0–20,5
Общий белок, г/л	81,80	64–83
Уровень N-терминального фрагмента натрийуретического пептида мозгового, пг/мл	57,21	0–144

- **Рисунок.** Электрокардиография пациентки
 ● **Figure.** Electrocardiography of the female patient



ОБСУЖДЕНИЕ

ЭКГ – это наиболее простое и доступное диагностическое исследование пациентов с заболеваниями сердца. Но даже при использовании данного метода иногда выявляются проблемы методики проведения. Так, на примере представленного клинического случая при правостороннем, праворасположенном сердце нет четкого правила по расположению электродов, что сказывается на достоверности результатов и целесообразности использования ЭКГ как основного метода исследования [12–14].

Выделяют определенные признаки декстрокардии: отклонение ЭОС вправо; положительный комплекс QRS в отведении aVR; инверсия зубца P, отрицательный комплекс QRS, инверсия зубца T; отсутствие постепенного увеличения зубца R в отведениях V1–V4; низкий вольтаж в отведениях V3–V6.

Сравнивая данные признаки с результатом ЭКГ представленной пациентки, отслеживаются сходства в виде отклонения ЭОС вправо, положительного комплекса QRS в отведении aVR, инверсии зубца T в отведениях V2–V3.

Также имеются и другие примеры результатов ЭКГ при декстрокардии. Так, описан случай у пациента 22 лет, у которого при выполнении стандартной ЭКГ в 12 отведениях были выявлены необычные особенности: инверсия зубцов P в отведениях I, aVL и aVR; доминирующие отрицательные зубцы QRS в отведениях I, V1–V6; обратная прогрессия зубца R в грудных отведениях; низкий вольтаж в V4–V6; крайняя ось QRS; уплощенные зубцы T в V4–V6 и aVR; и инвертированные зубцы T в отведениях I и aVL. Был поставлен электрокардиографический диагноз декстрокардии [3].

При снятии ЭКГ у пациентки с декстroversией электроды накладывают как при левостороннем положении

сердца, что приводит к сомнительным и недостоверным результатам исследования. Так, при последнем проведении ЭКГ исследования использовалось традиционное левостороннее наложение грудных электродов, что привело к получению ложноположительных результатов возможно перенесенного нижнего ИМ неопределенной давности, тогда как по данным ЭХО-КГ не было выявлено зон нарушения локальной сократимости и общая сократимость была удовлетворительной. Можно сделать вывод, что при правостороннем, праворасположенном сердце накладывать электроды

во время записи ЭКГ как при левостороннем положении сердца нецелесообразно. В статье В.В. Блиновой и др. описан случай с данной патологией, где в рамках обследования предлагается применение более информативных методов диагностики, таких как Эхо-КГ, МСКТ, МРТ, тропониновый тест. Эхокардиография выполняется для оценки функциональной способности аномально расположенного сердца. На Эхо-КГ видна структура сердечной стенки, скорость кровотока, фракция выброса. Мульти-спиральная компьютерная томография является предпочтительным исследованием при постановке диагноза декстрокардии, поскольку позволяет выявить положение сердца, анатомический ход сосудов, а также положение органов грудной и брюшной полостей. Проведение магнитно-резонансной томографии является, как правило, актуальным при сочетании декстрокардии с ВПС. Анализ на тропонины Т и I проводят для определения повреждения сердечной мышцы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При декстroversии не существует общепринятой техники наложения электродов для получения информативной электрокардиограммы, поэтому ЭКГ не является достоверным диагностическим методом. Для эффективной диагностики и точной оценки состояния пациентов с декстroversией следует использовать дополнительные, более информативные методы обследования – эхокардиографию, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, катетеризацию сердца.



Поступила / Received 20.12.2024
 Поступила после рецензирования / Revised 22.01.2025
 Принята в печать / Accepted 28.01.2025

Список литературы / References

1. Блинова ВВ, Богданова ТМ, Канышина АС, Литвинова ЕВ, Занкин МА, Семёнова ВА, Синьков МС. Декстрокардия – аномалия развития сердца. *Практическая медицина*. 2022;20(3):28–33. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-3-28-33>.
 Blinova VV, Bogdanova TM, Kanyshina AS, Litvinova EV, Zankin MA, Semёnova VA, Sinkeev MS. Dextrocardia as a cardiac development abnormality. *Practical Medicine*. 2022;20(3):28–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2022-3-28-33>.
2. Гайназарова АС, Ибрагимова ТМ, Калиев РР. Клинический случай сочетания декстрокардии и нарушений ритма сердца. *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева*. 2016;(4):35–37. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xecijn>.
 Gaynazarova AS, Ibragimova TM, Kaliev RR. Clinical case of the combination of dextrocardia and situs inversus with arrhythmias. *Vestnik Kyrgyzskoy Gosudarstvennoy Meditsinskoy Akademii imeni I.K. Akhunbaeva*. 2016;(4):35–37. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xecijn>.

3. Ogunlade O, Ayoka AO, Akomolafe RO, Akinsomisoye OS, Irinoye AI, Ajao A, Asafa MA. The role of electrocardiogram in the diagnosis of dextrocardia with mirror image atrial arrangement and ventricular position in a young adult Nigerian in Ile-Ife: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;28(9):222. <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0695-4>.
4. Evans WN, Acherman RJ, Collazos JC, Castillo WJ, Rollins RC, Kip KT, Restrepo H. Dextrocardia: practical clinical points and comments on terminology. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(1):1–6. <https://doi.org/10.1007/s00246-009-9516-0>.
5. Waldmann V, Combes N, Ladouceur M, Celermajer DS, Iserin L, Gatzoulis MA et al. Understanding Electrocardiography in Adult Patients With Congenital Heart Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(12):1435–1444. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3416>.
6. Махачев ОА, Абасов ФХ, Борисова НА, Хаджилаев МХ, Бадрудинова МХ. Рентгенэндоваскулярное закрытие вторичного дефекта межпредсердной перегородки у пациента с situs viscerum inversus totalis. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2024;66(2):240–246. <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2024-66-2-240-246>.
7. Makhachev OA, Abasov FK, Borisova NA, Khadjilayev MKh, Badrudinova MKh. Endovascular closure of the secondary atrial septal defect for the patient with situs viscerum inversus totalis. *Thoracic and cardiovascular surgery.* 2024;66(2):240–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/0236-2791-2024-66-2-240-246>.
8. Tat KK, Said A, Yee OY, Adinan SNBC, Kiam OT. ST-Elevation Myocardial Infarction in Situs Inversus Dextrocardia: A Case Report. *ASEAN Heart J.* 2016;24(1):10. <https://doi.org/10.7603/s40602-016-0010-7>.
9. Rathore A, Gowda Somashekar CM, Sadananda KS, Manjunath CN. Acute myocardial infarction in dextrocardia – A diagnostic and therapeutic challenge. Can dextrocardia be a risk factor? *J Cardiol Cases.* 2017;17(2):48–51. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2017.09.003>.
10. Варданян АБ, Арзуманян ЭА, Гасанов МЗ, Варданян НБ. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у пациента с декстрокардией и отхождением левой общей сонной артерии от брахиоцефального ствола. Клинический случай. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(7):55–60. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3611>.
11. Vardanyan AB, Arzumanyan EA, Gasanov MZ, Vardanyan NB. Acute ST-segment elevation myocardial infarction in a patient with dextrocardia and left common carotid artery arising from the brachiocephalic trunk: a case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2023;22(7):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3611>.
12. Ono R, Iwahana T, Aoki K, Kato H, Kajiyama T, Kobayashi Y. Dextrocardia: mirror-image dextrocardia or dextroversion. *QJM.* 2024;117(12):874–875. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae160>.
13. Рязьева ЛМ, Мирзоев НС. Встречаемость транспозиции внутренних органов, методы пренатальной диагностики и лечение сопутствующих заболеваний. *Интегративные тенденции в медицине и образовании.* 2024;(4):242–248. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wxcpx>.
14. Ryzayeva LM, Mirzoev NS. Prevalence of transposition of internal organs, methods of prenatal diagnostics and treatment of concomitant diseases. *Integrative trends in medicine and education.* 2024;(4):242–248. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wxcpx>.
15. Дроздов ДВ, Макаров ЛМ, Баркан ВС, Газашвили ТМ, Ефимова ВП, Жук МЮ и др. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5631. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5631>.
16. Drodov DV, Makarov LM, Barkan VS, Gazashvili TM, Efimova VP, Zhuk MU et al. Resting 12-lead electrocardiography for adults and children. 2023 Guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5631. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5631>.
17. Montatore M, Balbino M, Masino F, Guglielmi G. Полная транспозиция внутренних органов неясной этиологии, случайно выявленная при компьютерной томографии. *Digital Diagnostics.* 2024;5(2):370–378. <https://doi.org/10.17816/DD625432>.
18. Montatore M, Balbino M, Masino F, Guglielmi G. An unknown situs viscerum inversus totalis, accidentally discovered after computed tomography. *Digital Diagnostics.* 2024;5(2):370–378. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/DD625432>.
19. Chen XQ, Lin SJ, Wang JJ, Long S, Kong F-X, Guo Z-K. "Reverse life": A rare case report of situs inversus totalis combined with cardiac abnormalities in a young stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(9):1458–1460. <https://doi.org/10.1111/cns.13879>.
20. Eitler K, Bibok A, Telkes G. Situs Inversus Totalis: A Clinical Review. *Int J Gen Med.* 2022;15:2437–2449. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S295444>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова
 Написание текста – С.А. Кулакова
 Сбор и обработка материала – С.А. Кулакова
 Обзор литературы – С.А. Кулакова
 Редактирование – С.Н. Лагутина, О.С. Скуратова
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Пашкова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana N. Lagutina, Olga S. Skuratova
 Text development – Sofia A. Kulakova
 Collection and processing of material – Sofia A. Kulakova
 Literature review – Sofia A. Kulakova
 Editing – Svetlana N. Lagutina, Olga S. Skuratova
 Approval of the final version of the article – Anna A. Pashkova

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:

Кулакова София Андреевна, студент лечебного факультета, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; Kulakovas426@gmail.com
Лагутина Светлана Николаевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; svlagutina97@mail.ru
Скуратова Ольга Сергеевна, ассистент кафедры поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; prokopova15@mail.ru
Пашкова Анна Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; zuikova-terapia23@vrngmu.ru

Information about the authors:

Sofia A. Kulakova, Student of the Faculty of General Medicine, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; Kulakovas426@gmail.com
Svetlana N. Lagutina, Assistant of the Department of Outpatient Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; svlagutina97@mail.ru
Olga S. Skuratova, Assistant of the Department of Outpatient Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; prokopova15@mail.ru
Anna A. Pashkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; zuikova-terapia23@vrngmu.ru

Критерии ранней диагностики нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с миокардиальными мостиками

Н.Т. Мирзоев^{1✉}, mirsoev@mail.ru, К.С. Шуленин¹, Г.Г. Кутелев¹, Д.В. Черкашин¹, Т.Г. Тедеев², М.С. Тюрюпов³

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

² Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, Красногорск, пос. Новый, д. 1

³ 442 военный клинический госпиталь; 191124, Россия, Санкт-Петербург, Суворовский проспект, д. 63

Резюме

Введение. Миокардиальные мостики (ММ) являются самой частой врожденной аномалией развития коронарных артерий, преимущественно затрагивая переднюю межжелудочковую артерию (ПМЖА).

Цель. Разработать критерии ранней диагностики нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА.

Материалы и методы. Исследование включало несколько этапов. На первом этапе для выявления пациентов с ММ в области ПМЖА и оценки их анатомо-топографических особенностей был проведен анализ 811 заключений компьютерно-томографической (КТ) коронарографии. На втором этапе для изучения клинического значения ММ были проанализированы 20 историй болезни пациентов с ММ в области ПМЖА (основная группа) и 20 историй болезни пациентов без ММ (группа сравнения). На третьем этапе были обследованы 20 пациентов с бессимптомными ММ в области ПМЖА (основная группа) и 20 без ММ (группа сравнения), которым проводилась КТ-перфузия миокарда и speckle tracking эхокардиография (СТ-ЭхоКГ) для оценки их эффективности в ранней диагностике нарушения кровоснабжения миокарда. На основании полученных результатов разрабатывались критерии раннего нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА.

Результаты. Клинико-лабораторные показатели (мужской пол, возраст < 60 лет, нарушения липидного обмена) и инструментальные данные: 1) суточное мониторирование электрокардиограммы: наджелудочковые и желудочковые нарушения сердечного ритма, а также безболевого ишемия миокарда (более 1 мин); 2) тредмил-тест (велоэргометрия): депрессия или элевация сегмента ST в отведениях V_{1-2} , тредмил-индекс Дюка ≤ -1 балла; 3) ЭхоКГ: $E/A \leq 1$, $e'_{mean} \leq 8,5$ см/сек, $E/e'_{mean} \geq 9$; 4) СТ-ЭхоКГ: глобальная продольная пиковая деформация левого желудочка $\leq -20,55\%$.

Выводы. Разработанные критерии позволяют заподозрить наличие нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА, для подтверждения которого необходимо выполнение визуализирующих методов исследования, в частности КТ-коронарографии, дополненной оценкой перфузии миокарда.

Ключевые слова: интрамиокардиальный ход, передняя межжелудочковая артерия, компьютерно-томографическая коронарография, спекл-трекинг, диастолическая дисфункция

Для цитирования: Мирзоев НТ, Шуленин КС, Кутелев ГГ, Черкашин ДВ, Тедеев ТГ, Тюрюпов МС. Критерии ранней диагностики нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с миокардиальными мостиками. *Медицинский совет.* 2025;19(6):284–290. <https://doi.org/10.21518/ms2025-025>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Criteria for early diagnosis of myocardial perfusion disorders in asymptomatic patients with myocardial bridges

Nikita T. Mirzoev^{1✉}, mirsoev@mail.ru, Konstantin S. Shulenin¹, Gennady G. Kutelev¹, Dmitriy V. Cherkashin¹, Tamerlan G. Tedeev², Mark S. Tyuryupov³

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

² National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, Novyy Settlement, Krasnogorsk, 143420, Russia

³ Military Clinical Hospital No. 442; 63, Suvorovsky Ave., St Petersburg, 191124, Russia

Abstract

Introduction. Myocardial bridges (MBs) are the most common congenital anomaly of coronary arteries development, mainly affecting the left anterior descending (LAD) artery.

Aim. To develop criteria for early diagnosis of myocardial perfusion disorders in asymptomatic patients with MBs of the LAD artery.

Materials and methods. The study was conducted in several stages. At the first stage, 811 coronary computed tomography (CT) angiography reports were analyzed to identify patients with MBs of the LAD artery and to assess their anatomical and topographic

features. At the second stage, 20 medical histories of patients with MBs of the LAD artery (main group) and 20 medical histories of patients without MBs (comparison group) were analyzed to assess the clinical significance of MBs. At the third stage, 20 patients with asymptomatic MBs of the LAD artery (main group) and 20 patients without MBs (comparison group) were examined, who underwent stress CT myocardial perfusion and speckle tracking echocardiography (STE) to assess the effectiveness of these methods of the early diagnosis of myocardial perfusion disorders in patients with MBs. Based on the obtained results, criteria for early myocardial perfusion disorders in asymptomatic patients with MBs of the LAD artery were developed.

Results. Clinical and laboratory parameters: (male gender, age < 60 years, dyslipidemia) and instrumental data: 1) 24-hour Holter monitoring: supraventricular and ventricular heart arrhythmias, silent myocardial ischemia (more than 1 min); 2) treadmill test (bicycle ergometry): ST segment depression or elevation in leads V_{1-2} , the Duke Treadmill Score ≤ -1 point; 3) echocardiography: $E/A \leq 1$, $e'_{\text{mean}} \leq 8.5$ cm/sec, $E/e'_{\text{mean}} \geq 9$; 4) STE: global longitudinal peak strain of the left ventricle $\leq -20.55\%$.

Conclusions. The developed criteria allow to suspect the presence of myocardial perfusion disorders in asymptomatic patients with MBs of the LAD artery, for confirmation of which it is necessary to perform imaging methods of investigation, in particular, stress CT myocardial perfusion.

Keywords: intramyocardial course, left anterior descending artery, coronary computed tomography angiography, speckle tracking, diastolic dysfunction

For citation: Mirzoev NT, Shulenin KS, Kutelev GG, Cherkashin DV, Tedelev TG, Tyuryupov MS. Criteria for early diagnosis of myocardial perfusion disorders in asymptomatic patients with myocardial bridges. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):284–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-025>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Среди возможных причин развития симптомов ишемии миокарда у лиц молодого и среднего возраста особое место занимают миокардиальные мостики (ММ) коронарных артерий (КА) [1, 2]. Распространенность ММ в общей популяции может достигать 40% [3]. В основном ММ располагаются в области передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) с частотой более 80% [4]. ММ продолжают оставаться диагностической и терапевтической проблемой у ряда пациентов, имеющих загрудинные боли и различные варианты аритмий [5–10]. Развитие данных осложнений, по мнению отечественных и зарубежных авторов, может быть связано с формированием атеросклеротических бляшек в проксимальных от ММ сегментах КА [11–15].

«Золотым стандартом» неинвазивной визуализации ММ продолжает оставаться компьютерно-томографическая (КТ) коронарография, которая позволяет определить длину и глубину залегания интрамиокардиального сегмента КА, оценить степень динамической компрессии и наличие атеросклеротического процесса [16–18]. С недавнего времени для диагностики пациентов с ММ применяются такие методы, как speckle tracking эхокардиография (СТ-ЭхоКГ) и КТ-перфузия миокарда [19–23].

Отсутствие клинико-лабораторных и инструментальных критериев, позволяющих заподозрить наличие нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА, создает предпосылки для дальнейшего изучения рассматриваемой проблемы.

Цель – разработать критерии ранней диагностики нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработка критериев раннего нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА проводилась в несколько этапов. На первом этапе

для выявления пациентов с ММ в области ПМЖА и оценки их анатомо-топографических особенностей был проведен ретроспективный анализ 811 заключений КТ-коронарографии, по данным которых были отобраны 117 заключений с ММ (99 – в области ПМЖА). Изучались протяженность, глубина залегания и степень динамической компрессии ММ, а также наличие атеросклероза по классификации Coronary Artery Disease Reporting and Data System (CAD-RADS) с подсчетом коронарного кальциевого индекса (ККИ) по методике A. Agatston [18]. На втором этапе для оценки клинического значения ММ были проанализированы 20 историй болезни пациентов с ММ в области ПМЖА (основная группа) [18]. 20 историй болезни пациентов кардиологического профиля (без ММ) составили группу сравнения. На третьем этапе проспективно были обследованы 20 пациентов с бессимптомными ММ в области ПМЖА (основная группа) и 20 без ММ (группа сравнения), которым проводилась КТ-перфузия миокарда и СТ-ЭхоКГ для определения эффективности данных методов в ранней диагностике нарушения кровоснабжения миокарда у лиц с ММ [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования

При изучении регистра заключений КТ-коронарографии, состоящего из 811 исследований, ММ диагностировались у 14,4% пациентов (наиболее часто у лиц мужского пола – 83,8%), располагаясь в области ПМЖА – 84,6% и в ее среднем сегменте – 94,9%. Атеросклеротический процесс в соответствии с классификацией CAD-RADS отмечался у 58,6% пациентов с ММ в области ПМЖА с преобладанием процесса в ее проксимальном сегменте – 84,5%, ККИ составил 9 (0; 133) ед. [18]. Похожие результаты были получены в метаанализе W. Roberts et al., в котором по результатам КТ-коронарографии ММ выявлялись в 18,9% случаях, в основном в области ПМЖА и ее среднем сегменте – 79,3% и 75,3% соответственно, преимущественно у мужчин – более 60% [4]. В исследовании

V. Uusitalo et al. было показано, что по данным КТ-коронарографии у лиц с ММ атеросклеротические бляшки чаще визуализировались в проксимальных от ММ сегментах КА – 71%, а ККИ составил 15 (0; 129) ед. [15].

Второй этап исследования

По данным архивных историй болезни, средний возраст пациентов с ММ в области ПМЖА составил $43,9 \pm 5,8$ года, группы сравнения – $46,9 \pm 6,9$ года ($p > 0,05$). 19 (95%) пациентов с ММ составили лица мужского пола в отличие от группы сравнения – 11 (55%) ($\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$). У лиц с ММ дислипидемия наблюдалась в 16 (80%) случаях, тогда как в группе сравнения – 8 (40%) ($\chi^2 = 7,2$; $p = 0,007$). Уровень общего холестерина (ОХ) составил $5,47 \pm 1,25$ ммоль/л (пациенты с ММ) и $4,99 \pm 0,53$ ммоль/л (без ММ) ($p = 0,007$), а холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – $3,52 \pm 1,04$ ммоль/л и $2,21 \pm 0,39$ ммоль/л соответственно ($p = 0,013$). Остальные результаты показателей липидного профиля были статистически незначимыми ($p > 0,05$) (табл. 1) [18]. Схожие данные были получены турецкими коллегами, которыми было показано, что у пациентов с ММ также отмечались более высокие показатели ОХ и ХС-ЛПНП, составив $233,8 \pm 21,4$ мг/дл ($6,05 \pm 0,55$ ммоль/л) и $159,4 \pm 14,8$ мг/дл ($4,12 \pm 0,38$ ммоль/л) соответственно [13].

По результатам суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ-ЭКГ) определялись статистически значимые различия по частоте выявления наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭ), которые были отмечены у 19 (95%) пациентов с ММ в области ПМЖА, тогда как в группе сравнения – 10 (50%) случаев ($\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$). Пробежки наджелудочковой тахикардии (НЖТ) были у 5 (25%) пациентов с ММ и у 1 (5%) пациента из группы сравнения ($\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$). Также значимые различия были получены по желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), которые выявлялись у 10 (50%) и 3 (15%) пациентов соответственно ($\chi^2 = 9,8$; $p = 0,002$). Депрессия сегмента ST более 1 мм и 1 мин у пациентов с ММ в области ПМЖА выявлялась в 3 (15%) случаях и у 1 (5%) пациента из группы сравнения ($\chi^2 = 5$; $p = 0,025$) (табл. 2) [18]. А.В. Соловьева и соавт. представили клинический случай пациента 58 лет с ММ в средней трети ПМЖА, клинически проявляющийся приступами стенокардии. По данным ЭКГ регистрировалась косонисходящая депрессия сегмента ST с отрицательным зубцом Т в отведениях III, aVF, а по данным СМ-ЭКГ определялись одиночные НЖЭ и субэндокардиальные изменения ишемического характера сегмента ST [5]. В другом исследовании зарубежными коллегами было показано, что при физической нагрузке у лиц с ММ могут выявляться ЖЭ и неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) [24].

При изучении результатов тредмил-теста (ТТ) было выявлено, что у пациентов с ММ в области ПМЖА наблюдался более низкий показатель двойного произведения, составив 230,5 (204,6; 293,5) ед., тогда как в группе сравнения – 285,6 (269,8; 315,3) ед. ($p = 0,007$). Тредмил-индекс Дюка (Duke Treadmill Score, DTS) оказался ниже у пациентов с ММ в сравнении с лицами без ММ, составив $-1,33 \pm 4,23$ балла и $1,23 \pm 2,85$ балла соответственно

($p = 0,037$). На пике пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН) в отведении V_1 были выявлены статистически значимые различия расположения сегмента ST, составив $0,15 (-0,18; 0,3)$ мм у пациентов с ММ и $0,2 (0; 0,4)$ мм в группе сравнения ($p = 0,021$), а также в отведении V_2 , составив $0,2 (-0,28; 0,7)$ мм и $0,1 (-0,25; 0,38)$ мм соответственно ($p = 0,034$). Кроме этого, у 5 (25%) пациентов с ММ в области ПМЖА отмечена депрессия сегмента ST более 1 мм в отведениях V_{1-2} на пике пробы с ДФН, тогда как в группе

● **Таблица 1.** Результаты оценки показателей липидного профиля у пациентов с миокардиальными мостиками в области передней межжелудочковой артерии (n = 20) и группы сравнения (n = 20)

● **Table 1.** Results of evaluation of lipid parameters in patients with myocardial bridges of the left anterior descending artery (n = 20) and comparison group (n = 20)

Показатель, единица измерения	Пациенты с ММ	Группа сравнения	р-значение
Возраст, лет (M $\pm$ σ)	43,9 $\pm$ 5,8	46,9 $\pm$ 6,9	NS
Мужчины, n (%)	19 (95)	11 (55)	<0,001
Дислипидемия, n (%)	16 (80)	8 (40)	0,007
ОХ, ммоль/л (M $\pm$ σ)	5,47 $\pm$ 1,25	4,99 $\pm$ 0,53	0,007
ТГ, ммоль/л (M $\pm$ σ)	1,54 $\pm$ 0,72	0,91 $\pm$ 0,41	NS
ХС-ЛПВП, ммоль/л Me (25%; 75%)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,04; 1,46)	NS
ХС-ЛПНП, ммоль/л (M $\pm$ σ)	3,52 $\pm$ 1,04	2,21 $\pm$ 0,39	0,013
ХС-ЛПОНП, ммоль/л, Me (25%; 75%)	0,74 (0,58; 0,82)	0,6 (0,44; 0,92)	NS

Примечание. ММ – миокардиальный мостик; ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; NS – $p > 0,05$.

● **Таблица 2.** Результаты СМ-ЭКГ у пациентов с миокардиальными мостиками в области передней межжелудочковой артерии (n = 20) и группы сравнения (n = 20)

● **Table 2.** Results of 24-hour Holter monitoring in patients with myocardial bridges of the left anterior descending artery (n = 20) and comparison group (n = 20)

Показатель, единица измерения	Пациенты с ММ	Группа сравнения	р-значение
Наджелудочковая экстрасистолия, n (%)	19 (95)	10 (50)	<0,001
Пробежки наджелудочковой тахикардии, n (%)	5 (25)	1 (5)	<0,001
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	10 (50)	3 (15)	0,002
Пробежки желудочковой тахикардии, n (%)	1 (5)	0 (0)	NS
Паузы более 2,5 сек, n (%)	1 (5)	0 (0)	NS
Депрессия сегмента ST (более 1 мм и 1 мин), n (%)	3 (15)	1 (5)	0,025
Атриовентрикулярные блокады, n (%)	3 (15)	1 (5)	NS
Пароксизмы ФП/ТП, n (%)	3 (15)	0 (0)	NS

Примечание. ММ – миокардиальный мостик; ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий; NS – $p > 0,05$.

● **Таблица 3.** Результаты тредмил-теста у пациентов с миокардиальными мостиками в области передней межжелудочковой артерии (n = 20) и группы сравнения (n = 20)

● **Table 3.** Results of treadmill test in patients with myocardial bridges of the left anterior descending artery (n = 20) and comparison group (n = 20)

Показатель, единица измерения	Пациенты с ММ	Группа сравнения	р-значение
МЕТ, ед. (M ± σ)	9,1 ± 3,2	9,7 ± 3,3	NS
Двойное произведение, ед., Ме (25%; 75%)	230,5 (204,6; 293,5)	285,6 (269,8; 315,3)	0,007
Тредмил-индекс Дюка, баллы (M ± σ)	-1,33 ± 4,23	1,23 ± 2,85	0,037
Сегмент ST _{v1} до пробы с ДФН, мм, Ме (25%; 75%)	0,38 (0,3; 0,86)	0,4 (0,1; 0,56)	NS
Сегмент ST _{v1} на пике пробы с ДФН, мм, Ме (25%; 75%)	0,15 (-0,18; 0,3)	0,2 (0; 0,4)	0,021
Сегмент ST _{v2} до теста, мм, Ме (25%; 75%)	0,8 (0,4; 1,12)	0,5 (0,3; 0,78)	NS
Сегмент ST _{v2} на пике пробы с ДФН, мм, Ме (25%; 75%)	0,2 (-0,28; 0,7)	0,1 (-0,25; 0,38)	0,034
Депрессия сегмента ST _{v1-2} (более 1 мм) на пике пробы с ДФН, n (%)	5 (25%)	1 (5%)	0,025

Примечание. ММ – миокардиальный мостик; ДФН – дозированная физическая нагрузка; МЕТ – метаболический эквивалент; NS – p > 0,05.

сравнения – у 1 (5%) пациента ($\chi^2 = 5$; p = 0,025) (табл. 3). В доступной литературе, посвященной ММ, имеются исследования, демонстрирующие схожие данные. Например, в исследовании E.R. Schwarz et al. из 157 пациентов с ММ в области ПМЖА, которым в том числе проводилась проба с ДФН, ЭКГ-признаки ишемии миокарда в передних грудных отведениях наблюдались в 10 (6,4%) случаях [25].

Третий этап исследования

По результатам выполненных ЭхоКГ были выявлены различия по показателям диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Так, соотношение E/A и показатель e'_{mean} оказались ниже у пациентов с ММ в области ПМЖА, чем в группе сравнения, составив $0,98 \pm 0,19$ и $1,21 \pm 0,11$ (E/A, p = 0,001); $8,26 \pm 1,19$ см/сек и $9,92 \pm 1,15$ см/сек (e'_{mean} , p < 0,001) соответственно, а соотношение E/ e'_{mean} наоборот, выше – $9,15 \pm 1,24$ и $8,07 \pm 0,78$ соответственно (p < 0,001) (табл. 4) [23]. Китайские коллеги в своем исследовании, в котором проводилась оценка функции ЛЖ с помощью двухмерной СТ-ЭхоКГ у пациентов с ММ в области ПМЖА, продемонстрировали похожие результаты [19].

В ходе проведения СТ-ЭхоКГ у ряда пациентов с ММ отмечались нарушения локальной деформации в некоторых сегментах ЛЖ, кровоснабжение которых осуществляется из ПМЖА и ее ветвей (в соответствии с 17-сегментарной классификацией ЛЖ) [23]. Глобальная продольная пиковая деформация (GLPS) ЛЖ составила $-20,9 \pm 1,5\%$ у пациентов с ММ и $-22,1 \pm 0,9\%$ в группе сравнения (p = 0,04) (табл. 4). По данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) для GLPS ЛЖ в качестве метода прогнозирования наличия бессимптомных ММ в области ПМЖА составила 0,93 с точкой

отсечения -20,55% (чувствительность 80%, специфичность 100%) [23]. M. Zhang et al. в своей работе продемонстрировали результаты, согласно которым по данным ROC-анализа AUC для GLPS ЛЖ в прогнозировании наличия ММ в области ПМЖА составила 0,732 с точкой отсечения -21,68% [19]. D. Wang et al. оценивали функцию ЛЖ с помощью трехмерной СТ-ЭхоКГ у пациентов с ММ в области ПМЖА. Авторами было показано, что данный диагностический метод позволяет выявлять на ранних стадиях бессимптомную дисфункцию миокарда ЛЖ у пациентов с ММ в области ПМЖА [20].

По результатам КТ-перфузии миокарда было отмечено снижение коронарного кровообращения у 6 (60%) бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА, тогда как в группе сравнения (без ММ) аналогичные изменения визуализировались в 2 (20%) случаях ($\chi^2 = 9,8$; p = 0,002) (табл. 5) [23]. Полученный результат позволяет говорить о высокой эффективности данного метода в ранней диагностике нарушения перфузии миокарда у пациентов с бессимптомными ММ в области ПМЖА. В доступной литературе представлены единичные исследования, посвященные применению КТ-перфузии

● **Таблица 4.** Результаты оценки диастолической функции и глобальной продольной пиковой деформации левого желудочка по данным эхокардиографии у бессимптомных пациентов с миокардиальными мостиками в области передней межжелудочковой артерии (n = 10) и группы сравнения (n = 10)

● **Table 4.** Results of assessment of diastolic function and global longitudinal peak strain of the left ventricle by echocardiography in asymptomatic patients with myocardial bridges of the left anterior descending artery (n = 10) and comparison group (n = 10)

Показатель, единица измерения	Пациенты с ММ	Группа сравнения	р-значение
Возраст, лет (M ± σ)	45,8 ± 6,9	43,1 ± 5,7	NS
Мужчины, n (%)	9 (90)	5 (50)	NS
E/A (M ± σ)	0,98 ± 0,19	1,21 ± 0,11	0,001
e'_{mean} , см/сек (M ± σ)	8,26 ± 1,19	9,92 ± 1,15	<0,001
E/ e'_{mean} (M ± σ)	9,15 ± 1,24	8,07 ± 0,78	<0,001
GLPS, % (M ± σ)	-20,9 ± 1,5	-22,1 ± 0,9	0,04

Примечание. ММ – миокардиальный мостик; GLPS – глобальная продольная пиковая деформация; NS – p > 0,05.

● **Таблица 5.** Результаты КТ-перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с миокардиальными мостиками в области передней межжелудочковой артерии (n = 10) и группы сравнения (n = 10)

● **Table 5.** Results of stress CT myocardial perfusion in asymptomatic patients with myocardial bridges of the left anterior descending artery (n = 10) and comparison group (n = 10)

Показатель, единица измерения	Пациенты с ММ	Группа сравнения	р-значение
Возраст, лет (M ± σ)	45,6 ± 8,7	49,1 ± 6,6	NS
Мужчины, n (%)	9 (90)	6 (60)	NS
Гипоперфузия миокарда, n (%)	6 (60)	2 (20)	0,002

Примечание. ММ – миокардиальный мостик; NS – p > 0,05.

миокарда у пациентов с ММ. Одним из таких исследований является работа N. Schicchi et al., где авторы представили результаты обследования 6 пациентов с ММ в области ПМЖА. Было показано, что по данным КТ-перфузии миокарда обратимые дефекты кровоснабжения миокарда отмечались в 2 случаях [22].

На основании полученных результатов, представленных выше, были разработаны критерии, позволяющие заподозрить наличие нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА (рисунок).

1. Клинико-лабораторные данные:

- мужской пол;
- возраст < 60 лет;
- наличие дислипидемии в анамнезе и/или на момент обследования.

2. Инструментальные данные:

2.1. СМ-ЭКГ:

- наличие нарушений сердечного ритма – НЖЭ, ЖЭ, устойчивые и/или устойчивые пароксизмы НЖТ и ЖТ;
- наличие депрессии и/или элевации сегмента ST > 1 мм продолжительностью > 1 мин.

2.2. ЭхоКГ:

- снижение соотношения скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и систолу предсердий (E/A) ≤ 1 ;
- снижение среднего значения максимальной скорости движения митрального клапана (e'_{mean}) $\leq 8,5$ см/сек;
- увеличение соотношения $E/e'_{mean} \geq 9$.

2.3. СТ-ЭхоКГ:

- нарушение локальной деформации сегментов ЛЖ, кровоснабжение которых осуществляется из ПМЖА и ее ветвей;
- GLPS ЛЖ $\leq -20,55\%$.

2.4. ТТ/велоэргометрия:

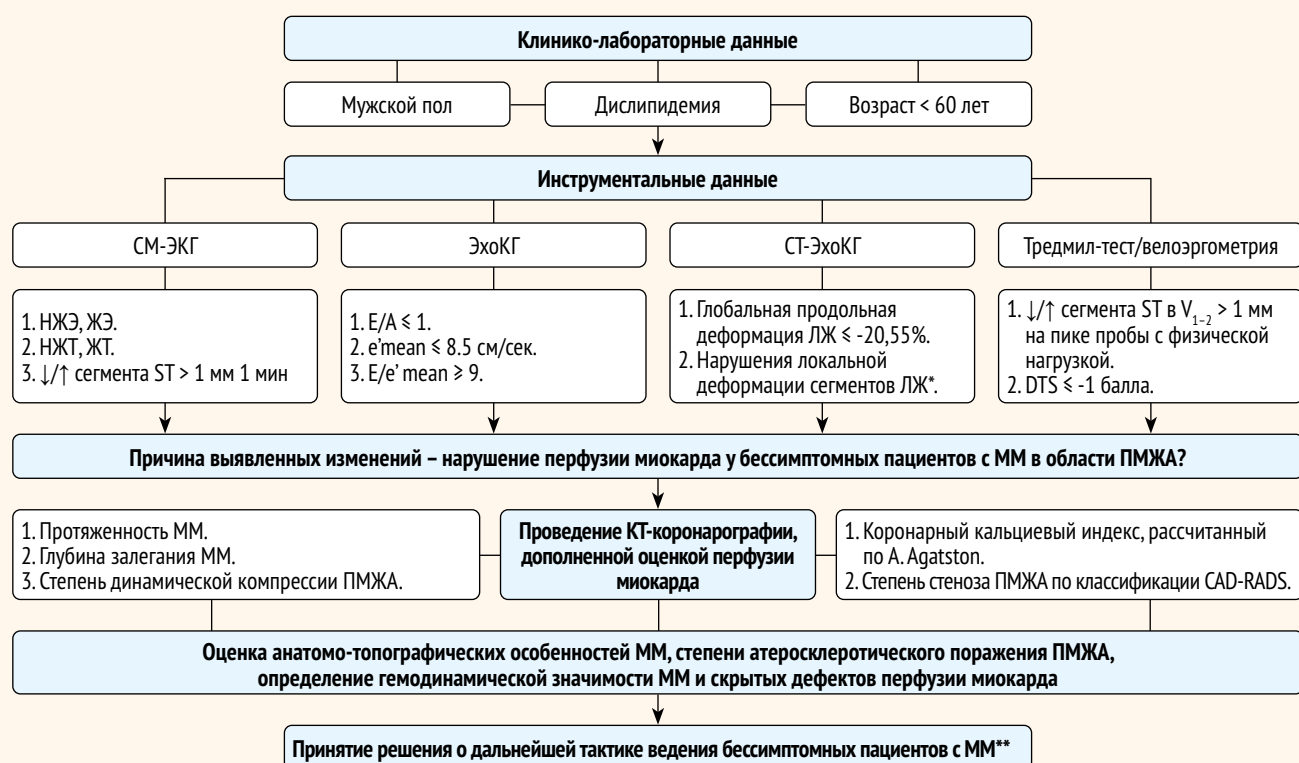
- наличие депрессии или элевации сегмента ST более 1 мм в отведениях V_{1-2} на пике пробы с ДФН;
- DTS ≤ -1 балла.

При выявлении вышеперечисленных клинико-лабораторных и инструментальных данных следует заподозрить наличие нарушения перфузии миокарда вследствие бессимптомного ММ в области ПМЖА. Дальнейший диагностический алгоритм должен включать КТ-коронарографию, дополненную оценкой перфузии миокарда с целью (рисунок):

- подтверждения наличия ММ в области ПМЖА, а также определения длины, глубины и степени динамической компрессии интрамиокардиального сегмента КА;
- количественной оценки атеросклеротического поражения КА методом подсчета ККИ по A. Agatston;
- качественной оценки атеросклеротического процесса в сегментах ПМЖА (проксимальный, средний, дистальный) в соответствии с классификацией CAD-RADS;
- выявления нарушений перфузии миокарда в сегментах ЛЖ, кровоснабжение которых осуществляется из ПМЖА и ее ветвей;
- оценки гемодинамической значимости ММ в области ПМЖА.

● **Рисунок.** Критерии ранней диагностики нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с миокардиальными мостиками в области передней межжелудочковой артерии

● **Figure.** Criteria for early diagnosis of myocardial perfusion disorders in asymptomatic patients with myocardial bridges of the left anterior descending artery



* – нарушение локальной деформации сегментов ЛЖ, кровоснабжение которых осуществляется из ПМЖА и ее ветвей; ** – динамическое наблюдение, консервативное лечение, хирургическая коррекция; $\downarrow/\uparrow$ – депрессия или элевация сегмента ST в отведениях V_{1-2} .

В случае подтверждения наличия бессимптомных ММ в области ПМЖА и нарушений кровоснабжения по данным КТ-коронарографии, дополненной оценкой перфузии миокарда, тактика ведения данной группы пациентов проводится в соответствии с алгоритмом, представленным ранее [11].

Ограничения исследования

Основным ограничением проведенного исследования является небольшой размер выборки пациентов с бессимптомными ММ в области ПМЖА. Для апробации и валидации разработанных критериев, а также дальнейшего поиска современных методов ранней диагностики нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ необходимы дальнейшие проспективные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение разработанных критериев может позволить практикующим врачам заподозрить наличие нарушения перфузии миокарда у бессимптомных пациентов с ММ в области ПМЖА, спланировать рациональную диагностическую и лечебную тактику, а также провести своевременную профилактику возможных сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с ММ.



Поступила / Received 13.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 29.01.2025

Принята в печать / Accepted 31.01.2025

Список литературы / References

1. Sara JDS, Corban MT, Prasad M, Prasad A, Gulati R, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of myocardial bridging associated with coronary endothelial dysfunction in patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2020;15(14):1262–1268. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00920>.
2. Изможерова НВ, Дмитриев ВК, Бахтин ВМ, Попов АА. Роль миокардиальных мостиков в генезе острого коронарного синдрома у пациентов моложе 65 лет. *Терапия*. 2024;10(4):50–58. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.4.50-58>.
3. Izmozherova NV, Dmitriev VK, Bakhtin VM, Popov AA. Role of myocardial bridgings in acute coronary syndrome genesis in patients under 65 years old. *Therapy*. 2024;10(4):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.4.50-58>.
4. Hostiuc S, Negoii I, Rusu MC, Hostiuc M. Myocardial Bridging: A Meta-Analysis of Prevalence. *J Forensic Sci*. 2018;63(4):1176–1185. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13665>.
5. Roberts W, Charles SM, Ang C, Holda MK, Walocha J, Lachman N et al. Myocardial bridges: A meta-analysis. *Clin Anat*. 2021;34(5):685–709. <https://doi.org/10.1002/ca.23697>.
6. Соловьева АВ, Гурбанова АА, Максимцев ИА, Лазарева ОЮ, Максимцева ЕА. Роль миокардиальных мостиков в формировании ишемии миокарда: клиническое наблюдение. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2023;31(1):137–146. <https://doi.org/10.17816/PAVLOV109080>.
7. Solov'yeva AV, Gurbanova AA, Maksimtsev IA, Lazareva OYu, Maksimtseva EA. Role of Myocardial Bridging in Myocardial Ischemia: Case Report. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2023;31(1):137–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PAVLOV109080>.
8. Мельников НН, Давыдов АВ, Романенко ДА, Мартиросян МЭ, Ярославская ЕИ. Миокардиальный мостик правой коронарной артерии. *Креативная кардиология*. 2024;18(2):255–261. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2024-18-2-255-261>.
9. Melnikov NN, Davydov AV, Romanenko DA, Martirosyan ME, Yaroslavskaya EI. Myocardial bridge of the right coronary artery. *Creative Cardiology*. 2024;18(2):255–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2024-18-2-255-261>.
10. Сандодзе ТС, Азаров АВ, Асадов ДА, Гольмисарян КВ, Семитко СП, Церетели НВ, Иоселиани ДГ. О возможной роли миокардиальных мышечных «мостиков» в патогенезе острого коронарного синдрома. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(5):84–91. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200510>.
11. Sandodze TS, Azarov AV, Asadov DA, Guilmisarian KV, Semitko SP, Tsereteli NV, Ioseliani DG. Eventual role of myocardial muscular «bridges» in the pathogenesis of acute coronary syndrome. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2020;40(5):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/SSMJ20200510>.
12. Мустафин ТИ, Шекин СВ, Шекин ВС. Случай острого инфаркта миокарда при врожденной сосудистой аномалии сердца – миокардиальном мостике. *Морфологические ведомости*. 2020;28(4):73–77. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(4\):73-77](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(4):73-77).
13. Mustafin TI, Shchekin SV, Shchekin VS. The case of the acute myocardial infarction at the congenital anomaly of the heart – the myocardial bridge. *Morfologicheskie Vedomosti*. 2020;28(4):73–77. (In Russ.) [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28\(4\):73-77](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2020.28(4):73-77).
14. Чепурненко СА, Шавкута ГВ, Насытко АД. Трансмиокардиальный мышечный ход: возможности неинвазивной диагностики и тактика ведения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2418. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2418>.
15. Chepurnenko SA, Shavkuta GV, Nasytko AD. Myocardial bridging: non-invasive diagnostics and management. *Cardiovascular Therapy and Prevention* (Russian Federation). 2020;19(6):2418. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2418>.
16. Давыдов ДВ, Фурсов АН, Потехин НП, Чернов СА, Кранин ДЛ, Майлер КС и др. Миокардиальные мышечные мостики: состояние проблемы и клиническое наблюдение. *Военно-медицинский журнал*. 2022;343(3):24–28. https://doi.org/10.52424/00269050_2022_343_3_24.
17. Davydov DV, Fursov AN, Potekhin NP, Chernov SA, Kranin DL, Mailer KS et al. Myocardial muscle bridges: state of the problem and clinical observation. *Military Medical Journal*. 2022;343(3):24–28. (In Russ.) https://doi.org/10.52424/00269050_2022_343_3_24.
18. Мирзоев НТ, Шуленин КС, Кутелев ГГ, Черкашин ДВ, Иванов ВВ, Меньков ИА. Современное состояние проблемы миокардиальных «мостиков». *Трансляционная медицина*. 2022;9(5):20–32. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-20-32>.
19. Mirzoev NT, Shulenin KS, Kutelev GG, Cherkashin DV, Ivanov VV, Menkov IA. The current state of the problem of myocardial bridges. *Translational Medicine*. 2022;9(5):20–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-20-32>.
20. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Myocardial bridges are free from atherosclerosis: Overview of the underlying mechanisms. *Can J Cardiol*. 2009;25(4):219–222. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(09\)70065-0](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(09)70065-0).
21. Aparci M, Ozturk C, Balta S, Okutucu S, Isilak Z. Hypercholesterolemia is Accounted for Atherosclerosis at the Proximal Arterial Segments of Myocardial Bridging: A Pilot Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(3):297–302. <https://doi.org/10.1177/1076029614554995>.
22. De Ornelas B, Sucato V, Vadalà G, Buono A, Galassi AR. Myocardial Bridge and Atherosclerosis, an Intimal Relationship. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;26(8):353–366. <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01219-1>.
23. Uusitalo V, Saraste A, Pietilä M, Kajander S, Bax JJ, Knuuti J. The Functional Effects of Intramural Course of Coronary Arteries and its Relation to Coronary Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(6):697–704. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.04.001>.
24. Бокерия ЛА, Макаренко ВН, Курбанова БГ. Миокардиальные мостики: оптимизация диагностических подходов. Роль мультиспиральной компьютерной томографии. *Клиническая физиология кровообращения*. 2022;19(3):221–230. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2022-19-3-221-230>.
25. Bockeria LA, Makarenko VN, Kurbanova BG. Myocardial bridges: optimization of diagnostic approaches. Role of multispiral computed tomography. *Clinical Physiology of Circulation*. 2022;19(3):221–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2022-19-3-221-230>.
26. Бердибеков БШ, Александрова СА, Булаева НИ, Голухова ЕЗ. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике миокардиальных мостиков. *Креативная кардиология*. 2022;16(4):455–469. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2022-16-4-455-469>.
27. Berdibekov BS, Aleksandrova SA, Bulaeva NI, Golukhova EZ. Multislice computed tomography in the diagnosis of myocardial bridges. *Creative Cardiology*. 2022;16(4):455–469. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2022-16-4-455-469>.
28. Мирзоев НТ, Шуленин КС, Кутелев ГГ, Черкашин ДВ, Макиев РГ. Распространенность, анатомо-топографические особенности и клиническое значение миокардиальных «мостиков»: ретроспективное исследование. *Доктор.Ру*. 2023;22(8):17–22. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-8-17-22>.
29. Mirzoev NT, Shulenin KS, Kutelev GG, Cherkashin DV, Makiev RG. Prevalence, anatomic-topographic features and clinical significance of myocardial bridges: a retrospective study. *Doctor.Ru*. 2023;22(8):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-8-17-22>.
30. Zhang M, Yang J, Ma C, Liu M. Longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography to evaluate left ventricular func-

- tion in patients with myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *Echocardiography*. 2019;36(6):1066–1073. <https://doi.org/10.1111/echo.14357>.
20. Wang D, Sun JP, Lee AP, Ma GS, Yang XS, Yu CM et al. Evaluation of left ventricular function by three-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with myocardial bridging of the left anterior descending coronary artery. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(6):674–682. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.02.012>.
 21. Ballo H, Uusitalo V, Pietilä M, Wendelin-Saarenhovi M, Saraste M, Knuuti J, Saraste A. The effects of myocardial bridging on two-dimensional myocardial strain during dobutamine stress echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024;40(11):2345–2355. <https://doi.org/10.1007/s10554-024-03239-z>.
 22. Schicchi N, Fogante M, Paolini E, Cela F, Pirani PE, Perna GP. Stress-rest dynamic-CT myocardial perfusion imaging in the management of myocardial bridging: A “one-stop shop” exam. *J Cardiol Cases*. 2023;28(6):229–232. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2023.08.002>.
 23. Мирзоев НТ, Шуленин КС, Кутелев ГГ, Тедеев ТГ, Черкашин ДВ, Иванов ВВ. Двухмерная speckle tracking эхокардиография и перфузионная компьютерная томография миокарда: современные возможности ранней визуализации бессимптомных пациентов с миокардиальными «мостиками». *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5889. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5889>.
 - Mirzoev NT, Shulenin KS, Kutelev GG, Tedelev TG, Cherkashin DV, Ivanov VV. Two-dimensional speckle tracking echocardiography and stress computed tomography myocardial perfusion: potential for early imaging of asymptomatic patients with myocardial bridges. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5889. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5889>.
 24. Nishikii-Tachibana M, Pargaonkar VS, Schnittger I, Haddad F, Rogers IS, Tremmel JA, Wang PJ. Myocardial bridging is associated with exercise-induced ventricular arrhythmia and increases in QT dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2018;23(2):e12492. <https://doi.org/10.1111/anec.12492>.
 25. Schwarz ER, Gupta R, Haager PK, vom Dahl J, Klues HG, Minartz J, Uretsky BF. Myocardial bridging in absence of coronary artery disease: proposal of a new classification based on clinical-angiographic data and long-term follow-up. *Cardiology*. 2009;112(1):13–21. <https://doi.org/10.1159/000137693>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Т. Мирзоев, К.С. Шуленин, Г.Г. Кутелев
 Концепция и дизайн исследования – Н.Т. Мирзоев, К.С. Шуленин
 Написание текста – Н.Т. Мирзоев, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин
 Сбор и обработка материала – Н.Т. Мирзоев, Т.Г. Тедеев
 Статистическая обработка – Н.Т. Мирзоев, Г.Г. Кутелев, М.С. Тюрюпов
 Утверждение окончательного варианта – К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин

Contribution of authors:

Concept of the article – Nikita T. Mirzoev, Konstantin S. Shulenin, Gennady G. Kutelev
 Study concept and design – Nikita T. Mirzoev, Konstantin S. Shulenin
 Text development – Nikita T. Mirzoev, Konstantin S. Shulenin, Dmitry V. Cherkashin
 Collection and processing of material – Nikita T. Mirzoev, Tamerlan G. Tedelev
 Statistical processing – Nikita T. Mirzoev, Gennady G. Kutelev, Mark S. Tyuryupov
 Approval of the final version of the article – Konstantin S. Shulenin, Dmitry V. Cherkashin

Информация об авторах:

Мирзоев Никита Тагирович, адъюнкт кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-9232-6459>; mirzoev@mail.ru
Шуленин Константин Сергеевич, д.м.н., доцент, заместитель начальника кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-3141-7111>; shulenink@mail.ru
Кутелев Геннадий Геннадьевич, д.м.н., профессор кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>; gena08@yandex.ru
Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, начальник кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; cherkashin_dmitr@mail.ru
Тедеев Тамерлан Геннадьевич, врач-кардиолог кардиологического центра, Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого; 143420, Россия, Красногорск, пос. Новый, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0693-183X>; ossetia1969@mail.ru
Тюрюпов Марк Сергеевич, врач-терапевт терапевтического отделения, 442 военный клинический госпиталь; 191124, Россия, Санкт-Петербург, Суворовский проспект, д. 63; <https://orcid.org/0000-0002-8366-0594>; mark.tfuryupov@icloud.com

Information about the authors:

Nikita T. Mirzoev, Adjunct of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9232-6459>; mirzoev@mail.ru
Konstantin S. Shulenin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Head of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3141-7111>; shulenink@mail.ru
Gennady G. Kutelev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6489-9938>; gena08@yandex.ru
Dmitry V. Cherkashin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Naval Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1363-6860>; cherkashin_dmitr@mail.ru
Tamerlan G. Tedelev, Cardiologist of the Cardiology Center, National Medical Research Center for High Medical Technologies – Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky; 1, Novyy Settlement, Krasnogorsk, 143420, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0693-183X>; ossetia1969@mail.ru
Mark S. Tyuryupov, Therapist of the Therapeutic Department, Military Clinical Hospital No. 442; 63, Suворovskiy Ave., St Petersburg, 191124, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8366-0594>; mark.tfuryupov@icloud.com

Миокины в роли биологических маркеров при нарушениях углеводного обмена и атеросклерозе

А.М. Алиева^{1✉}, amisha_alieva@mail.ru, И.Е. Байкова¹, М.Ф. Ахмедова², А.А. Меликулов², А.Б. Султангалиева¹, А.М. Рахаев³, А.О. Асанов³, А.А. Мусукаев¹, И.Г. Никитин¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Многопрофильный медицинский центр АКФА MEDLINE; 100211, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, д. 5а

³ Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной более половины всех случаев летального исхода. Ишемическая болезнь сердца занимает лидирующее место по причине смертности во всем мире. Основным фактором, способствующим развитию ишемической болезни сердца, является атеросклероз, который на ранних стадиях часто не проявляет симптомов. Важную роль в появлении и ухудшении сердечно-сосудистых заболеваний играют расстройства углеводного обмена. Продолжается поиск сердечно-сосудистых биомаркеров, которые могли бы помочь в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и служить прогностическими показателями. В данном научном обзоре акцентируется внимание на важности оценки миокинов. К настоящему времени продемонстрирована значимость при сердечно-сосудистой патологии таких миокинов, как миостатин, иризин, метеориноподобный белок, мозговой нейротрофический фактор, апелин, мицугумин 53 и др. Установлено, что миостатин негативно влияет на углеводный обмен и атеросклеротические процессы, ухудшая липидный профиль, увеличивая накопление жировой ткани и снижая ее «побурение». Подавление миостатина при инфаркте миокарда способствует восстановлению сердца; его концентрации, наряду с уровнем тропонина, отражают повреждение миокарда. Исследования мозгового нейротрофического фактора также подчеркивают значимость и целесообразность его определения при сахарном диабете и ишемической болезни сердца. Оценка уровня метеориноподобного белка может быть полезной при сахарном диабете и оценке риска атеросклероза. Установлена достоверная связь апелина и иризина с нарушениями углеводного обмена и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, что также делает их перспективными терапевтическими молекулами. Мицугумин 53 показал актуальность в роли маркера при атеросклерозе, однако его влияние на углеводный обмен требует прояснения. Серийное тестирование миокинов, включая использование мультимаркерных панелей, требует дальнейшего изучения для подтверждения значимости в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, биомаркер, миостатин, иризин, метеориноподобный белок, мозговой нейротрофический фактор, апелин, мицугумин 53

Для цитирования: Алиева АМ, Байкова ИЕ, Ахмедова МФ, Меликулов АА, Султангалиева АБ, Рахаев АМ, Асанов АО, Мусукаев АА, Никитин ИГ. Миокины в роли биологических маркеров при нарушениях углеводного обмена и атеросклерозе. *Медицинский совет*. 2025;19(6):291–300. <https://doi.org/10.21518/ms2025-015>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Myokines as biological markers in disorders of carbohydrate metabolism and atherosclerosis

Amina M. Alieva^{1✉}, amisha_alieva@mail.ru, Irina E. Baykova¹, Madina F. Akhmedova², Alisher A. Melikulov², Albina B. Sultangalieva¹, Alik M. Rahaev³, Alim O. Asanov³, Azret A. Musukaev¹, Igor G. Nikitin¹

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

² AKFA MEDLINE Multidisciplinary Medical Center; 5a, Kichik Khalka Yuli St., Tashkent, 100211, Republic of Uzbekistan

³ Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases cause more than half of all deaths. Coronary heart disease is the leading cause of death worldwide. The main factor contributing to the development of coronary heart disease is atherosclerosis, which often does not show symptoms in the early stages. Carbohydrate metabolism disorders play an important role in the occurrence and worsening of cardiovascular diseases. The search for cardiovascular biomarkers that could help in the diagnosis of cardiovascular diseases and serve as prognostic indicators continues. This scientific review focuses on the importance of assessing myokines. To date, the significance of such myokines as myostatin, irisin, meteorin-like protein, brain-derived neurotrophic factor, apelin, mitsugumin 53 and others in cardiovascular pathology has been demonstrated. It has been established that myostatin negatively affects carbohydrate metabolism and atherosclerotic processes, worsening the lipid profile, increasing the accumulation of adipose tissue

and reducing its “browning”. Suppression of myostatin in myocardial infarction promotes cardiac recovery; its concentrations, along with the level of troponin, reflect myocardial damage. Studies of the brain-derived neurotrophic factor also emphasize the importance and feasibility of its determination in diabetes mellitus and ischemic heart disease. Evaluation of the level of meteorin-like protein can be useful in diabetes mellitus and assessing the risk of atherosclerosis. A reliable relationship has been established between apelin and irisin with carbohydrate metabolism disorders and atherosclerotic cardiovascular diseases, which also makes them promising therapeutic molecules. Mitsugumin 53 has shown relevance as a marker in atherosclerosis, but its effect on carbohydrate metabolism requires clarification. Serial myokine testing, including the use of multimarker panels, requires further study to confirm its relevance in clinical practice.

Keywords: diabetes mellitus, biomarker, myostatin, irisin, meteorin-like protein, brain-derived neurotrophic factor, apelin, mitsugumin 53

For citation: Alieva AM, Baykova IE, Akhmedova MF, Melikulov AA, Sultangalieva AB, Rahaev AM, Asanov AO, Musukaev AA, Nikitin IG. Myokines as biological markers in disorders of carbohydrate metabolism and atherosclerosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):291–300. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-015>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) становятся причиной смерти более чем в половине случаев [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции среди причин смертности [1]. Главным этиологическим фактором ИБС является атеросклероз, который на ранних стадиях часто протекает бессимптомно [1]. ИБС коварна тем, что более чем у половины пациентов она впервые проявляется в виде острого инфаркта миокарда (ОИМ) [1]. Весомый вклад в развитие и прогрессирование ССЗ вносят нарушения углеводного обмена [2]. Продолжается поиск и изучение сердечно-сосудистых биологических маркеров, способных помочь в диагностике ССЗ и выступать в роли прогностического показателя [3–5]. Интерес представляют миокины в качестве биомаркеров при ССЗ [6, 7]. Миокины – это белковые соединения, продуцируемые скелетными мышцами; они обладают аутокринными, паракринными свойствами, могут оказывать системное воздействие при определенных уровнях концентрации, взаимодействуя с собственными рецепторами [6, 7]. Известно более 1 000 миокинов, которые относятся к нескольким структурно-функциональным группам [6, 7]. К настоящему времени была продемонстрирована значимость при ССЗ таких миокинов, как миостатин, иризин, метеориноподобный белок (meteorin-like protein, Metrnl), мозговой нейротрофический фактор (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), апелин, мицугумин 53 (mitsugumin 53, MG53), фоллистатин-подобный белок-1 (follistatin-like protein-1, FSTL-1), декорин и миогенин (рис. 1) [6, 7].

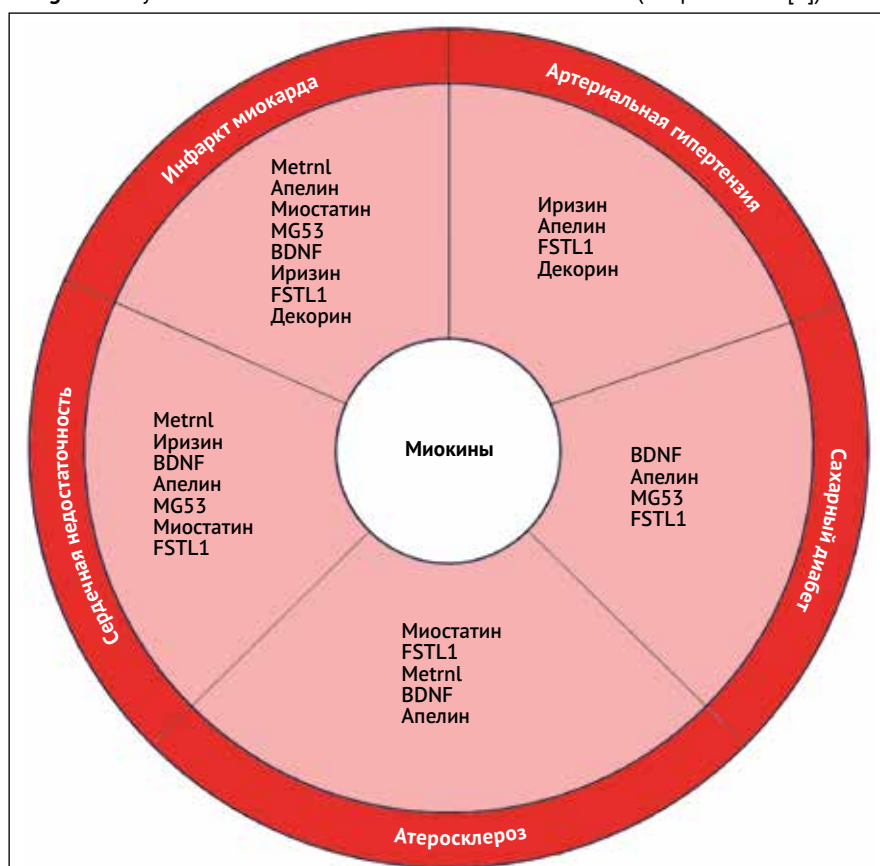
Цель данного обзора литературы – анализ работ, посвященных исследованию ряда миокинов в роли диагностических и прогностических биомаркеров при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена.

Поиск и критерии отбора литературных источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Проведен анализ литературных источников в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. В процессе поиска были задействованы следующие ключевые слова и словосочетания на русском

● **Рисунок 1.** Миокины, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (адаптировано из [6])

● **Figure 1.** Myokines associated with cardiovascular diseases (adapted from [6])



Примечание: BDNF – нейротрофический фактор мозга, MG53 – мицугумин 53, Metrnl – метеориноподобный белок, FSTL-1 – фоллистатин-подобный белок-1.

и английском языках: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, миокины, миостатин, иризин, метеориноподобный белок, мозговой нейротрофический фактор, апелин, мицугумин 53.

МИОСТАТИН

Миостатин – член суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β) [7, 8]. Миостатин выделяется в основном скелетными мышцами, небольшое количество вырабатывается миокардом и жировой тканью [7]. Миостатин синтезируется как белок-предшественник, имеющий N-концевое ядро гидрофобных аминокислот, принимающее участие в секреторных процессах [8]. Протеолитический процессинг предшественника миостатина происходит под действием протеаз, в результате этой реакции образуются латентно-ассоциированный и зрелый пептиды [8]. Эти пептиды секретируются в кровоток, что позволяет миостатину функционировать аутокринным, паракринным или эндокринным образом [8]. Миостатин взаимодействует с рецептором активина типа IIb и активин-подобной рецепторной киназой-5 [8].

Миостатин – ключевой игрок в процессах роста и развития скелетных мышц, мутации гена миостатина вызывают увеличение мышечной массы [6]. Миостатин регулирует термогенез бурой жировой ткани аутокринным и паракринным механизмами [9]. Ингибирование миостатина улучшает липидный профиль, уменьшает накопление белой жировой ткани (БЖТ) и способствует ее «побурению» при сахарном диабете (СД) 2-го типа [10].

Dichtel L. et al. изучали взаимосвязь между миостатином и чувствительностью к инсулину. В исследовании включили 74 человека без СД 2-го типа (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²). Исследователям удалось доказать, что более высокий уровень миостатина был связан с ИР у лиц с избыточной массой тела или ожирением, независимо от других факторов риска резистентности к инсулину, таких как ИМТ, висцеральный тип ожирения и пол [11].

Chung J. et al. изучали взаимосвязь между миостатином в крови и диабетической ретинопатией (ДРП) у 246 человек с СД 2-го типа. Роль миостатина в развитии ДРП остается неясной, но он может влиять на дифференцировку клеток и микроциркуляцию сетчатки. В этом исследовании показатели миостатина были достоверно значительно выше у лиц с ДРП, чем у лиц без нее. Средние показатели миостатина значительно различались в зависимости от тяжести ретинопатии (без ДРП – 2234 пг/мл; непролиферативная ДРП – 2698 пг/мл; пролиферативная ДРП – 3076 пг/мл; $p = 0,004$). Миостатин был связан с ДРП ($p = 0,003$). Авторы пришли к выводу, что миостатин можно рассматривать в роли биомаркера у пациентов с СД 2-го типа и ДРП [12].

Миостатин принимает активное участие в процессах сосудистого старения [6, 13]. Экспрессия миостатина отмечена в участках атеросклероза, причем его уровни увеличивались по мере прогрессирования повреждения [6, 13]. Ингибирование лиганда рецептора активина привело

к улучшению сердечной функции и уменьшению фиброза у мышей с ИМ [14].

В работе Lim S. et al. мышей с нокаутом миостатина (миостатин-/-) и дикого типа (ДТ) подвергали лигированию коронарной артерии (КА), чтобы вызвать ИМ. У миостатин-/- мышей было отмечено лучшее восстановление сократимости сердца ($p < 0,01$), меньшее отложение коллагена ($p < 0,05$) и более низкая смертность ($p < 0,05$) по сравнению с мышами ДТ [15].

Meloux A. et al. изучали связь между миостатином и тропонином (troponin, Tn)-I в крови 296 пациентов с ОИМ. Уровни миостатина были выше у пациентов с желудочковой тахикардией/фибрилляцией желудочков по сравнению с пациентами без этих нарушений ритма. Уровень миостатина положительно коррелировал с уровнем Tn-I ($p < 0,001$). Таким образом, миостатин, наряду с Tn-I, можно использовать как маркер при ОИМ [16].

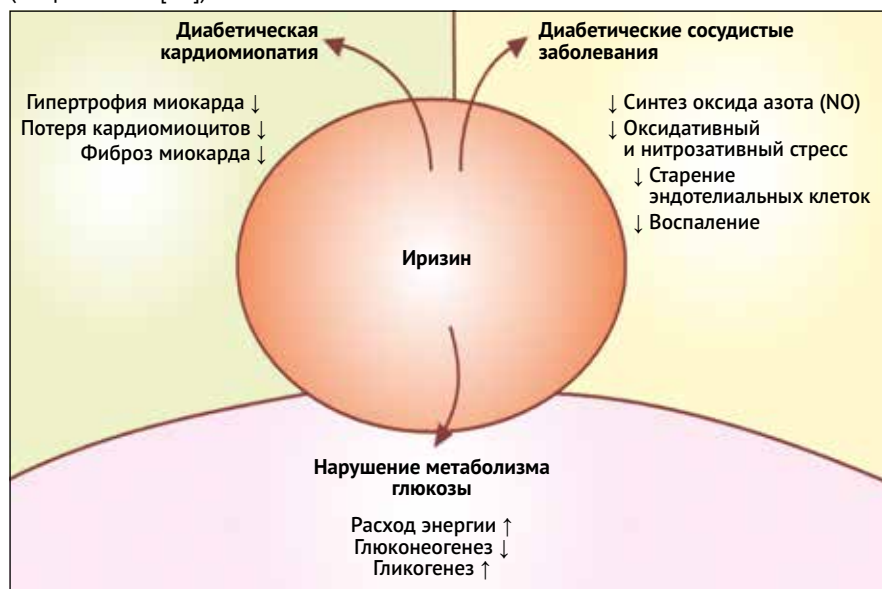
ИРИЗИН

Иризин – это полипептид, состоящий из 112 аминокислот, встречающийся в различных органах и тканях [6, 17, 18]. Наиболее высокие концентрации его обнаруживаются в скелетных мышцах и кардиомиоцитах [6, 15, 16]. Иризин отщепляется от белка 5, содержащего домен фибронектина III типа, путем протеолиза при стимуляции гамма-коактиватора 1-альфа (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC1- α), а затем секретируется в кровоток [6, 17, 18]. PGC1- α через активацию рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором, способствует усилению термогенеза и расхода энергии [6, 17, 18]. Основной сигнальный путь иризина – митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase, MAPK) [6, 17, 18]. Иризин участвует в «побурении» БЖТ, гомеостазе глюкозы и сердечном метаболизме [6, 17, 18].

Иризин способствует пролиферации β -клеток, уменьшает их апоптоз и воспаление, усиливает секрецию инсулина, поглощение глюкозы и регулирует глюконеогенез [17–19]. При нарушениях углеводного обмена иризин улучшает функцию эндотелия за счет повышения продукции оксида азота, подавления воспаления, оксидативного и нитрозативного стрессов [17–19]. При диабетической кардиомиопатии иризин предотвращает гибель клеток и уменьшает фиброз сердца [19]. Связь иризина с нарушениями углеводного обмена представлена на рис. 2.

Du X. et al. провели метаанализ (23 исследования, 1 745 пациентов с СД и 1 337 лиц без СД). По сравнению с лицами без СД концентрации иризина в крови были значительно ниже у пациентов с СД 2-го типа ($p < 0,00001$) и с гестационным сахарным диабетом (ГСД) ($p = 0,006$) [20]. Согласно данным метаанализа, проведенного Hou Q. et al. (42 исследования), уровни иризина в крови были значительно ниже у пациентов с СД 2-го типа с осложнениями, чем у пациентов с СД 2-го типа без осложнений ($p < 0,00001$), и у здоровых лиц ($p < 0,00001$) [21]. Таким образом, данные метаанализы установили, что иризин снижается при СД.

● **Рисунок 2.** Связь иризина с нарушениями углеводного обмена (адаптировано из [18])
 ● **Figure 2.** The relationship between irisin and carbohydrate metabolism disorders (adapted from [18])



Иризин уменьшил выраженность атеросклероза у мышей с дефицитом аполипопротеина Е путем уменьшения воспаления и апоптоза [22]. Иризин оказывает благотворное влияние на эндотелий за счет уменьшения окислительного стресса [23]. Иризин противодействует апоптозу, вызванному липотоксичностью, в гипоксических кардиомиобластах [24]. Иризин ослабляет вызванное окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) повреждение сосудов [25]. Уровни иризина в крови значительно снижены у пациентов с атеросклерозом сонных артерий (СА), особенно у тех, кто имеет повышенный ИМТ [26]. У пациентов с атеросклерозом в крови отмечены достоверные ассоциации концентраций иризина с уровнями липидов, гомоцистеина, а также тяжестью атеросклероза [26].

Целью работы Guo W. et al. было изучение связи между концентрациями иризина в крови и ИБС (867 пациентов с ИБС, группа контроля – 700 здоровых людей). Концентрации иризина оказались на 18,10 нг/мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ): от -35,53 до -0,68 нг/мл); $p < 0,05$) ниже у пациентов с ИБС, чем у здоровых людей. Таким образом, иризин снижается у пациентов с ИБС [27].

Tanveer Y. et al. исследовали связь уровней иризина в крови и тяжести ИБС по данным коронароангиографии. Пациенты были разделены на группу А (<50% стеноз артерий) и группу В (>50% стеноз артерий). Критериями исключения были: аортокоронарное шунтирование в анамнезе, острый коронарный синдром, активная или хроническая инфекция, печеночная или почечная недостаточность. Уровни иризина были статистически достоверно значительно выше в группе А, чем в группе В. Авторы резюмировали, что низкие уровни иризина отрицательно коррелируют с тяжестью ИБС [28].

Ozturk D. et al. определяли концентрации иризина в крови у 44 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ) (контрольная группа – 46 здоровых человек). Концентрации иризина были значительно ниже у пациентов с ИМСПСТ

по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Снижение концентраций иризина коррелировало с повышением уровней Тн-І в крови ($p < 0,05$). Чувствительность и специфичность иризина составили 93% и 78% соответственно. Авторы сделали следующие выводы: 1) снижение иризина является высокопрогностическим фактором при ИМСПСТ; 2) у пациентов с ИМСПСТ концентрации иризина связаны с уровнями Тн-І, что позволяет предположить, что иризин является перспективным биомаркером [29].

Целью работы Chai Q et al. было изучение ассоциаций иризина с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (major adverse cardiac events, MACE) у 207 пациентов с ОИМ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты с МАСЕ имели

статистически достоверно более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), более высокие концентрации Тн-І, креатинфосфокиназы (КФК) и более низкие уровни иризина в крови. Уровни иризина при поступлении в стационар у пациентов с ОИМ достоверно коррелировали с возникновением МАСЕ после ЧКВ. Таким образом, иризин у пациентов с ОИМ ассоциирован с возникновением МАСЕ после ЧКВ и может быть использован в качестве надежного маркера для прогнозирования возникновения МАСЕ [30].

МЕТЕОРИНОПОДОБНЫЙ БЕЛОК

Metrnl обнаружен в адипоцитах, эндотелиальных клетках, активированных моноцитах и миоцитах [31–33]. Metrnl состоит из 311 аминокислот, включая зрелый белок и сигнальный пептид [31–33]. Рецептор фактора стволовых клеток КІТ является высокоаффинным к Metrnl [31–33]. Metrnl оказывает благоприятное воздействие на многие аспекты ССЗ [31–33]. Повышенная продукция Metrnl снижает уровни хемокинов и подавляет секрецию провоспалительных цитокинов [32, 33]. Metrnl способствует экспрессии и фосфорилированию ферментов, контролируемых энергетическим балансом, а также усиливает аутофагию [31–33]. Metrnl повышает активность макрофагов БЖТ и способствует процессам «побуждения» БЖТ [31–33]. Metrnl активирует гены, связанные с адипогенезом и липолизом [31–33]. Metrnl улучшает функцию β -клеток, ингибируя их апоптоз и, стимулируя их пролиферацию, уменьшает воспаление, резистентность к инсулину и вызывает окисление жирных кислот [34–36].

Уровни Metrnl в крови снижены у людей с СД 2-го типа по сравнению с людьми без нарушений углеводного обмена [32]. Отмечено снижение Metrnl не только у пациентов с СД 2-го типа, но и у лиц с преддиабетом [37].

El-Ashmawy H. et al. определяли, связаны ли низкие уровни Metrnl в крови с нарушением толерантности

к глюкозе (НТГ), дисфункцией эндотелия и атеросклерозом. В исследование было включено 260 человек, 89 из которых имели нормальную толерантность к глюкозе (1-я группа), 77 – с НТГ (2-я группа) и 94 – с СД 2-го типа (3-я группа). Уровни Metrn1 были значимо меньше у пациентов 3-й группы по сравнению с лицами 1-й группы ($p < 0,001$). Уровни Metrn1 отрицательно коррелировали с концентрациями в крови тощаковой и постпрандиальной глюкозы, инсулином натощак, концентрациями гликированного гемоглобина, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли-альфа, индексом ИР, толщиной интима-медиа артерий, скоростью пульсовой волны. Высокий уровень Metrn1 был значимо ассоциирован со сниженным риском нарушений углеводного обмена [38].

Дефицит Metrn1 в сосудистом эндотелии обуславливает нарушение вазодилатации и усиление воспаления, что способствует развитию атеросклероза [31–33]. У мышей с ИМ Metrn1 улучшал состояние сердца путем избирательного расширения популяции эндотелиальных клеток, экспрессирующих KIT. [39]. Metrn1 уменьшал апоптоз кардиомиоцитов, вызванный ишемическим и реперфузионным повреждением (ИРП), путем смягчения стресса эндоплазматического ретикула [40].

M. Dadmanesh et al. установили, что более низкая концентрация Metrn1 в крови может привести к дисфункции эндотелия, НТГ и атеросклерозу [41]. El-Ashmawy H. et al. показали отрицательную связь между уровнем Metrn1 в крови и тяжестью атеросклероза [42]. Согласно данным Z. Miao et al., уровни Metrn1 в крови связаны с прогрессированием атеросклероза [43]. Z. Liu et al. установили, что показатели Metrn1 в крови ниже у пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой; концентрация Metrn1 достоверно снижалась по мере увеличения количества стенозированных артерий [44]. Концентрации Metrn1 достоверно отрицательно коррелировали с ЛПНП, СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-11 [44].

R. Giden et al. определяли Metrn1, СРБ, общий антиоксидантный статус (ОАС), общий оксидантный статус (ООС) и индекс окислительного стресса (ИОС) у 64 больных с ОИМ (группа контроля – 56 здоровых человека). Значимая разница была обнаружена между группами по уровням Tn-I ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$), Metrn1 ($p < 0,001$), показателям ОАС ($p < 0,001$), ООС ($p < 0,001$), ИОС ($p < 0,001$). Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем Metrn1, временем от начала боли в груди до поступления в больницу ($r = -0,345$, $p = 0,005$) и уровнем Tn-I ($r = -0,372$, $p = 0,002$). При пороговом значении Metrn1 $\leq 2,55$ нг/мл его чувствительность и специфичность составили 82,81% и 80,36% соответственно при дифференциации больных с ОИМ от здоровых людей [45].

МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР

BDNF – высококонсервативный член семейства нейротрофинов [46]. BDNF является полипептидом размером от 100 до 150 аминокислотных остатков [46, 47]. BDNF экспрессируется преимущественно возбуждающими нейронами и сигналами через рецептор тропомиозин-ассоциированной киназы B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB),

который активирует фосфолипазу C, MAPK и внутриклеточные сигнальные каскады фосфатидилинозитол-3-киназы [46, 47]. BDNF присутствует в центральной нервной системе (ЦНС), сердце, легких и печени [46, 47].

Мыши, лишенные BDNF, редко достигают зрелого возраста [48]. Экспрессия BDNF и TrkB снижалась в сердцах грызунов с СД [49]. Лечение BDNF увеличивало расход энергии у мышей с СД [50]. Концентрации BDNF снижались у больных СД 2-го типа [51, 52]. Согласно данным метаанализа (2 734 больных с СД и 6 004 контрольных лица), уровни BDNF в крови были значительно ниже у пациентов с СД по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,001$) [51]. Другой метаанализ (18 статей, 2 966 случаев СД 2-го типа и 3 580 контрольных лиц) продемонстрировал, что стандартизованная разница среднего (SMD) уровня BDNF была значительно ниже у пациентов с СД 2-го типа, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) [53].

BDNF способствует выживанию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сердца в позднем эмбриогенезе [46, 47]. Интрамиокардиальная инъекция BDNF индуцировала ангиогенез при ИМ [54]. BDNF значительно усиливал активность никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазы и генерацию активных форм кислорода (АФК) в культивируемых гладкомышечных клетках артерий [55]. BDNF/TrkB уменьшает ишемическое повреждение сердца и апоптоз кардиомиоцитов [56]. BDNF способствует стабилизации сердечных артериол и капилляров [57]. Влияние BDNF при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена представлено на рис. 3.

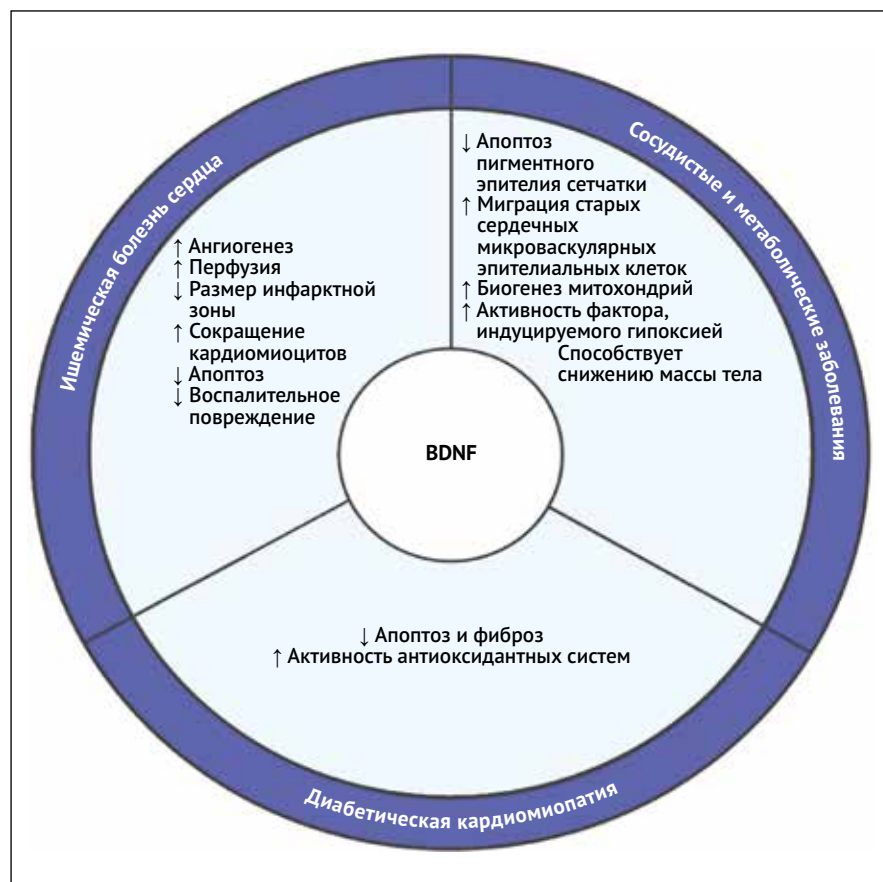
Yaneva-Sirakova T. et al. определяли концентрации в крови BDNF у 39 больных со значительным каротидным стенозом (КС) (контрольная группа – 39 человек без заболеваний СА). Отмечены статистически достоверно более низкие показатели BDNF при КС по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$). Концентрации BDNF до стентирования СА были значительно ниже, чем после операции ($p < 0,0001$). Концентрации BDNF через месяц после операции и в контрольной группе достоверно не различались ($p < 0,01$) [58].

Shobeiri P. et al. провели метаанализ, посвященный изучению BDNF в крови при ИБС (12 исследований, 1 422 случая ИБС, контрольная группа – 929 здоровых человек). Первоначальный анализ выявил тенденцию к низким уровням BDNF в группе ИБС по сравнению с контрольной группой (SMD = -0,41; 95% ДИ, -1,12 до 0,30; $p = 0,26$). После удаления выбросов разница достигла статистической значимости (SMD = -0,56; 95% ДИ, -0,93 до -0,19; $p < 0,01$). Данные этого метаанализа показали достоверно более низкие уровни BDNF у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми людьми [59].

АПЕЛИН

Апелин – это нативный лиганд рецептора, сопряженный с G-белком. Он обладает положительным инотропным, противовоспалительным, антиапоптотическим эффектами [60, 61]. Семейство рецепторов, сопряженных с G-белком, сходно с рецептором ангиотензина II типа 1,

- **Рисунок 3.** Благоприятное влияние BDNF при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена
- **Figure 3.** The beneficial effects of BDNF on atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders



Примечание: BDNF – мозговой нейротрофический фактор.

но не имеет сродства с ангиотензином II [60, 61]. Апельин экспрессируется в сердце, сосудах, легких, жировой ткани, желудочно-кишечном тракте, ЦНС [60, 61]. Основные внутриклеточные сигнальные пути апельина – протеинкиназа B и внеклеточные сигнал-регулируемые киназы [62].

Апельин способствует «побурению» БЖТ, стимулирует усвоение глюкозы, повышает чувствительность к инсулину, регулирует липолиз и окисление жирных кислот [60, 63, 64]. Апельин усиливает синтез антиоксидантных и подавляет экспрессию прооксидантных ферментов, а также увеличивает окислительную способность митохондрий [65]. Апельин уменьшает уровень глюкозы у мышей с СД 2-го типа и/или ожирением [63].

E. Onalan et al. установили, что уровни апельина в крови статистически достоверно значительно ниже у лиц с НТГ, метаболическим синдромом и СД 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми [66]. Метаанализ (16 исследований) представил доказательства достоверных ассоциаций апельина с наличием СД 2-го типа [67]. Другой метаанализ (14 исследований) показал связь апельина с ГСД [68].

Апельин улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [63]. Нокаут апельина у мышей с дефицитом аполипопротеина приводил к усилению атеросклероза [69]. Апельин значительно улучшил стабильность бляшек за счет увеличения содержания коллагена, снизил инфильтрацию

воспалительных клеток и содержание АФК внутри бляшек у мышей [70]. Использование патча с микрочастицами, содержащими апельин, защищало мышей от сердечной дисфункции, вызванной ИМ [71]. Повышенная экспрессия апельина уменьшала апоптоз и окислительный стресс у крыс при ИРП [72].

X. Sun et al. анализировали связь уровня апельина в крови с наличием эктазии КА (ЭКА) (40 пациентов с ЭКА, 50 здоровых человек). Уровень апельина был достоверно ниже у пациентов с ЭКА. Апельин оказался независимым фактором риска ЭКА. Таким образом, апельин может оказывать влияние на развитие ЭКА [73].

Babarpour B. et al. изучали связь между уровнями апельина в крови и толщиной эпикардального жира (ТЭЖ) у пациентов со стабильной стенокардией и ОИМ. Снижение уровня апельина было очевидно в группах ОИМ и стабильной стенокардии по сравнению со здоровыми людьми (для обеих $p < 0,001$), особенно в группе ОИМ. Кроме того, была выявлена статистически достоверная отрицательная связь между уровнем апельина и оценкой по шкале Генсини, концентрациями КФК-МБ и Тп-Т [74].

Liu H. et al. определяли уровни апельина в крови у 120 пациентов с ИМСПСТ, которым было проведено первичное ЧКВ (период наблюдения 12 мес.). Более низкий уровень апельина был достоверно связан с более высоким уровнем ЛПНП, более высокими пиковыми уровнями КФК-МБ и Тп-И, количеством стенозированных КА и необходимостью в инотропной поддержке. Частота возникновения МАСЕ была достоверно выше в группе с низким уровнем апельина, чем в группе с высоким его уровнем. Низкий уровень апельина явился достоверным предиктором частоты возникновения МАСЕ. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что апельин можно использовать в качестве биомаркера для прогнозирования МАСЕ после ЧКВ у пациентов с ИМСПСТ [75].

МИЦУГУМИН 53

В настоящее время определены три ключевых механизма регенерации, осуществляемых MG53: 1) восстановление клеточной мембраны, 2) противовоспалительный эффект, 3) обновление стволовых клеток [76, 77]. MG53 широко распространен в скелетных мышцах и сердце грызунов, но уровень его экспрессии очень низок в сердце человека [76, 77]. Сигнальные пути, которые связаны с регуляторной ролью MG53 в сердце: TGF- β , протеинкиназа B альфа, гликогенсинтаза киназа-3 бета и др. [76].

При нарушениях углеводного обмена роль MG53 неоднозначна [6]. Было высказано предположение, что повышенный уровень MG53 может привести к ИР за счет деградации субстрата первого инсулинового рецептора [6]. Несмотря на то что в двух публикациях сообщалось о повышении уровня MG53 у крыс с СД [78, 79], в большем числе работ не выявлена связь этого биомаркера с нарушениями углеводного обмена [80–83]. Согласно данным C. Philouze et al., MG53 не является важным регулятором передачи сигналов инсулина [84]. Клиническое исследование B. Andaç et al. не установило разницу концентраций MG53 между больными с СД 2-го типа и здоровыми людьми [85]. C. Bianchi et al. продемонстрировали, что MG53 не определяет профиль сердечно-сосудистого риска и не прогнозирует долгосрочную смертность у лиц с СД 2-го типа [86].

Повышенная экспрессия MG53 подавляла воспалительную реакцию и апоптоз кардиомиоцитов, вызванных гипоксией/реоксигенацией [87]. Лечение рекомбинантным человеческим MG53 защищало сердце от окислительного стресса за счет улучшения митохондриальной функции [88].

H. Xie et al. анализировали уровни MG53 в крови при ИБС (205 контрольных пациентов, 222 пациента со стабильной ИБС и 212 пациентов с ОИМ). Уровни MG53 были повышены у пациентов со стабильной ИБС и были самыми высокими при ОИМ. MG53 значимо положительно коррелировал с баллами SYNTAX Score. Баллы по шкале GRACE также коррелировали с уровнями MG53. Полученные результаты свидетельствуют о значимом потенциале MG53 в качестве маркера при ИБС [89].

H. Xie et al. оценивали прогностическое значение MG53 у пациентов ИМСПСТ. Концентрации MG53 в крови измерялись у 300 пациентов с ИМСПСТ (период наблюдения 3 года). Пациенты с более высокой концентрацией MG53 были старше и чаще страдали СД. Концентрации MG53 были достоверно связаны с ФВ ЛЖ, концентрациями предшественника мозгового натрийуретического пептида (ПМНУП) и Tn-I на исходном уровне. При значениях MG53 больше порогового значения (132,17 пг/мл) была выше вероятность возникновения MACE. MG53 оказался значимым предиктором смерти от ССЗ ($p = 0,001$). Таким образом, MG53 – ценный биомаркер при ИМСПСТ [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном научном обзоре подчеркивается важность оценки миокинов. Согласно приведенным данным, миоостатин, который оказывает негативное влияние на показатели углеводного обмена и ухудшает липидный

профиль, может найти свое применение в качестве отрицательного прогностического показателя при ИБС, СД, атеросклерозе и других ассоциированных клинических состояниях. Его значимость повышается, учитывая исследование, в которых продемонстрировано, что более высокие уровни миоостатина независимо связаны с нарушениями углеводного обмена, его экспрессия обнаружена в зонах атеросклероза, его концентрации растут по мере утяжеления патологии. Немногочисленные, но весьма важные, на наш взгляд, данные о том, что подавление миоостатина при ИМ улучшает восстановление сердца, представляют собой перспективное терапевтическое направление для изучения этого миокина. Концентрации миоостатина, наряду с уровнями Tn-I, могут отражать повреждение миокарда при ОИМ. BDNF – это миокин, который традиционно рассматривается как неврологический маркер. Однако благодаря современным исследованиям показана целесообразность его определения при СД и ИБС. Благоприятное влияние BDNF на сердце и сосуды позволяет рассматривать его в роли терапевтической мишени. Определение уровня Metrnl, возможно, окажется полезным при СД 2-го типа, ИБС, при оценке риска атеросклероза и дисфункции эндотелия. Установлена диагностическая и прогностическая значимость иризина при ИБС и СД. Доказана связь апелина с НТГ, метаболическим синдромом, СД 2-го типа и ИБС. Благоприятное влияние апелина на состояние сердца и сосудов позволяет рассматривать данный маркер в качестве мишени лекарственных средств. MG53 показал свою актуальность в качестве биомаркера у пациентов с ИБС, однако влияние его на углеводный обмен неоднозначно. Комбинация MG53 с другими биологическими маркерами, например предшественником BDNF, возможно, повысит его прогностическое значение.

Важность отдельных миокинов как с научной точки зрения, так и с практической в вопросах патогенеза, диагностики и лечения атеросклероза и нарушений углеводного обмена очевидна. Вопросы, связанные с серийным тестированием описанных нами миокинов, в т. ч. и в условиях мультимаркерной панели, нуждаются в дальнейшем изучении. Ожидается, что в ближайших крупных исследованиях будет доказано, что миокины могут стать важным дополнением к существующим методам диагностики. Контроль их уровня и экспрессии может оказаться эффективной стратегией для лечения пациентов, страдающих от атеросклероза и нарушений обмена углеводов.

Поступила / Received 13.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2025
Принята в печать / Accepted 17.01.2025



Список литературы / References

- Deng P, Fu Y, Chen M, Wang D, Si L. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int J Equity Health*. 2023;22(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12939-023-01988-2>.
- Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(10):685–695. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00877-z>.
- Алиева АМ, Теплова НВ, Батов МА, Воронкова КВ, Валиев РК, Шнахова ЛМ и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53–59. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382>.
- Алиева АМ, Теплова НВ, Батов МА, Воронкова КВ, Валиев РК, Шнахова ЛМ и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53–59. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382>.
- Алиева АМ, Теплова НВ, Батов МА, Воронкова КВ, Валиев РК, Шнахова ЛМ и др. Пентраксин-3 – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности: литературный обзор. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):53–59. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.1.201382>.
- Алиева АМ, Резник ЕВ, Пинчук ТВ, Аракелян РА, Валиев РК, Рахаев АМ и др. Фактор дифференцировки роста-15 как биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архив внутренней медицины*. 2023;13(1):14–23. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23>.
- Алиева АМ, Резник ЕВ, Пинчук ТВ, Аракелян РА, Валиев РК, Рахаев АМ и др. Growth differentiation factor-15 (GDF-15) as a biological marker in heart

- failure. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2023;13(1):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23>.
5. Алиева АМ, Теплова НВ, Кисляков ВА, Воронкова КВ, Шнахова ЛМ, Валиев РК и др. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022;1(1):60–70. <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.60-70>.
6. Alieva AM, Teplova NV, Kislyakov VA, Voronkova KV, Shnakhova LM, Valiev RK et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Therapy*. 2022;1(1):60–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.1.60-70>.
7. Lyu JX, Guo DD, Song YC, Zhang MR, Ge FQ, Zhao J et al. Circulating Myokines as Novel Biomarkers for Cardiovascular Diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(2):56. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2502056>.
8. Knapp M, Supruniuk E, Górski J. Myostatin and the Heart. *Biomolecules*. 2023;13(12):1777. <https://doi.org/10.3390/biom13121777>.
9. Sharma M, McFarlane C, Kambadur R, Kukreti H, Bonala S, Srinivasan S. Myostatin: expanding horizons. *IUBMB Life*. 2015;67(8):589–600. <https://doi.org/10.1002/iub.1392>.
10. Wang H, Guo S, Gao H, Ding J, Li H, Kong X et al. Myostatin regulates energy homeostasis through autocrine- and paracrine-mediated microenvironment communication. *J Clin Invest*. 2024;134(16):e178303. <https://doi.org/10.1172/JCI178303>.
11. Cheng J, Lee J, Liu Y, Wang Y, Duan M, Zeng Z. Effects of myostatin gene knockout on white fat browning and related gene expression in type 2 diabetic mice. *Adv Clin Exp Med*. 2024;33(6):609–617. <https://doi.org/10.17219/acem/171300>.
12. Dichtel LE, Kimball A, Bollinger B, Scarff G, Gerweck AV, Bredella MA, Haines MS. Higher serum myostatin levels are associated with lower insulin sensitivity in adults with overweight/obesity. *Physiol Rep*. 2024;12(17):e16169. <https://doi.org/10.14814/phy2.16169>.
13. Chung JO, Park SY, Chung DJ, Chung MY. Serum myostatin levels are positively associated with diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2020;34(7):107592. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107592>.
14. Esposito P, Verzola D, Picciotto D, Cipriani L, Viazzi F, Garibotto G. Myostatin/Activin-A Signaling in the Vessel Wall and Vascular Calcification. *Cells*. 2021;10(8):2070. <https://doi.org/10.3390/cells10082070>.
15. Castillero E, Akashi H, Najjar M, Ji R, Brandstetter LM, Wang C et al. Activin type II receptor ligand signaling inhibition after experimental ischemic heart failure attenuates cardiac remodeling and prevents fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(2):H378–H390. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00302.2019>.
16. Lim S, McMahon CD, Matthews KG, Devlin GP, Elston MS, Conaglen JV. Absence of Myostatin Improves Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Heart Lung Circ*. 2018;27(6):693–701. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.05.138>.
17. Meloux A, Rochette L, Maza M, Bichat F, Tribouillard L, Cottin Y et al. Growth Differentiation Factor-8/Myostatin is a Predictor of Troponin I Peak and a Marker of Clinical Severity after Acute Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2019;9(1):116. <https://doi.org/10.3390/jcm9010116>.
18. Wang S, Hu S, Pan Y. The emerging roles of irisin in vascular calcification. *Front Endocrinol*. 2024;15:1337995. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1337995>.
19. Zhang T, Yi Q, Huang W, Feng J, Liu H. New insights into the roles of Irisin in diabetic cardiomyopathy and vascular diseases. *Biomed Pharmacother*. 2024;175:116631. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116631>.
20. Liu TY, Shi CX, Gao R, Sun HJ, Xiong XQ, Ding L et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci*. 2015;129(10):839–850. <https://doi.org/10.1042/CS20150009>.
21. Du XL, Jiang WX, Lv ZT. Lower Circulating Irisin Level in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2016;48(10):644–652. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108730>.
22. Hou Q, Song R, Zhao X, Yang C, Feng Y. Lower circulating irisin levels in type 2 diabetes mellitus patients with chronic complications: A meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(11):e21859. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21859>.
23. Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, Song H, Zhang Y, Wu F et al. Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low-density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0158038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158038>.
24. Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrate stresses. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;87:138–47. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2015.07.015>.
25. Moscoso I, Cebro-Márquez M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR, Lage R. FNDC5/Irisin counteracts lipotoxic-induced apoptosis in hypoxic H9c2 cells. *J Mol Endocrinol*. 2019;63(2):151–159. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0123>.
26. Zhang M, Xu Y, Jiang L. Irisin attenuates oxidized low-density lipoprotein impaired angiogenesis through AKT/mTOR/S6K1/Nrf2 pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):18951–18962. <https://doi.org/10.1002/jcp.28535>.
27. Fu S, Xing G. Changes in Serum Irisin Levels and Their Significance in Carotid Atherosclerosis Associated with Obesity. *Altern Ther Health Med*. 2024;30(12):194–199. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38518138>.
28. Guo W, Zhang B, Wang X. Lower irisin levels in coronary artery disease: a meta-analysis. *Minerva Endocrinol*. 2020;45(1):61–69. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02663-3>.
29. Tanveer Y, Saif U, Lim Y. Serum Irisin Levels Are Inversely Correlated with the Severity of Coronary Artery Disease Confirmed by Coronary Angiography: A Comparative Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2023;15(7):e41475. <https://doi.org/10.7759/cureus.1475>.
30. Ozturk D, Melekoglu A, Altinbilek E, Calik M, Kosem A, Kilci H et al. Association Between Serum Irisin Levels and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Int J Gen Med*. 2023;16:1355–1362. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S403564>.
31. Chai Q, Zhang W, Gao L, Yang Y, Xin S. Serum irisin correlates to the severity of acute myocardial infarction and predicts the postoperative major adverse cardiovascular events. *Biomol Biomed*. 2023;23(5):785–791. <https://doi.org/10.17305/bb.2023.8888>.
32. Li Z, Gao Z, Sun T, Zhang S, Yang S, Zheng M et al. Meteorin-like/Metrnl, a novel secreted protein implicated in inflammation, immunology, and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Immunol*. 2023;14:1098570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1098570>.
33. Dong WS, Hu C, Hu M, Gao YP, Hu YX, Li K et al. Metrnl: a promising biomarker and therapeutic target for cardiovascular and metabolic diseases. *Cell Commun Signal*. 2024;22(1):389. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01767-8>.
34. Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, Miao CY. Involvement of the secreted protein Metrnl in human diseases. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41(12):1525–1530. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00529-9>.
35. Hu W, Wang R, Sun B. Meteorin-Like Ameliorates β Cell Function by Inhibiting β Cell Apoptosis of and Promoting β Cell Proliferation via Activating the WNT/ β -Catenin Pathway. *Front Pharmacol*. 2021;12:627147. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627147>.
36. Jung TW, Lee SH, Kim HC, Bang JS, Abd El-Aty AM, Hacimüftüoğlu A et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med*. 2018;50(9):1–11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0147-5>.
37. Yao C, Zhang H, Wang L, Li J. Correlation of serum Meteorin-like (Metrnl) level with type 2 diabetic peripheral neuropathy. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):83. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01616-2>.
38. Fadaei R, Dadmanesh M, Moradi N, Ahmadi R, Shokoohi Nahrkhalaji A, Aghajani H et al. Serum levels of subfatin in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with vascular adhesion molecules. *Arch Physiol Biochem*. 2020;126(4):335–340. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1538248>.
39. El-Ashawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum Meteorin like (Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.026>.
40. Rebolli MR, Klede S, Taft MH, Cai CL, Field LJ, Lavine KJ et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase. *Science*. 2022;376(6599):1343–1347. <https://doi.org/10.1126/science.abn3027>.
41. Xu L, Cai Y, Wang Y, Xu C. Meteorin-Like Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury-Induced Cardiomyocytes Apoptosis by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress via Activation of AMPK-PAK2 Signaling in H9C2 Cells. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924564. <https://doi.org/10.12659/msm.924564>.
42. Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, Ghorban K. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204180>.
43. El-Ashawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum Meteorin like concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.026>.
44. Miao ZW, Wang N, Hu WJ, Zheng SL, Wang DS, Chang FQ et al. Chronic vascular pathogenesis results in the reduced serum Metrnl levels in ischemic stroke patients. *Acta Pharmacol Sin*. 2024;45(5):914–925. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01204-5>.
45. Liu ZX, Ji HH, Yao MP, Wang L, Wang Y, Zhou P et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23(1):271–280. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13915>.
46. Giden R, Yasak IH. Meteorin-like protein decreases in acute coronary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(1):208–214. https://doi.org/10.26355/eurev.202301_30873.
47. Albini M, Krawczun-Rygmaczewska A, Cesca F. Astrocytes and brain-derived neurotrophic factor. *Neurosci Res*. 2023;197:42–51. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2023.02.001>.
48. Harvey T, Rios M. The Role of BDNF and TrkB in the Central Control of Energy and Glucose Balance: An Update. *Neurosci Res*. 2024;14(4):424. <https://doi.org/10.3390/biom14040424>.

48. Ernfors P, Lee K-F, Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature*. 1994;368(6467):147–150. <https://doi.org/10.1038/368147a0>.
49. Sefidgari-Abasi S, Roshangar L, Karimi P, Morshedi M, Rahimiyan-Heravan M, Saghaei-Asl M. From the gut to the heart: L. plantarum and inulin administration as a novel approach to control cardiac apoptosis via 5-HT2B and TrkB receptors in diabetes. *Clin Nutr*. 2021;40(1):190–201. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.004>.
50. Nakagawa T, Ono-Kishino M, Sugaru E, Yamanaka M, Taiji M, Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(3):185–191. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/dmrr.290>.
51. Chan CB, Ahuja P, Ye K. Developing Insulin and BDNF Mimetics for Diabetes Therapy. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(24):2188–2204. <https://doi.org/10.2174/1568026619666191010160643>.
52. Moosaie F, Mohammadi S, Saghaei-Asl M, Dehghani Firouzabadi F, Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2023;18(2):e0268816. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268816>.
53. He WL, Chang FX, Wang T, Sun BX, Chen RR, Zhao LP. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in type 2 diabetes mellitus patients and its association with cognitive impairment: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2024;19(4):e0297785. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297785>.
54. Liu Y, Sun L, Huan Y, Zhao H, Deng J. Application of bFGF and BDNF to improve angiogenesis and cardiac function. *J Surg Res*. 2006;136(1):85–91. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2006.04.034>.
55. Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T et al. Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;112(14):2114–2120. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.476903>.
56. Hang P, Zhao J, Cai B, Tian S, Huang W, Guo J et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates TRPC3/6 channels and protects against myocardial infarction in rodents. *Int J Biol Sci*. 2015;11(5):536–545. <https://doi.org/10.7150/ijbs.10754>.
57. Donovan MJ, Lin MI, Wiegand P, Ringstedt T, Kraemer R, Hahn R et al. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development*. 2000;127(21):4531–4540. <https://doi.org/10.1242/dev.127.21.4531>.
58. Yaneva-Sirakova T, Traykov L, Karamfiloff K, Petrov I, Hristova J, Vassilev D. Neurotrophins in carotid atherosclerosis and stenting. *Ann Med*. 2023;55(1):335–341. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2163052>.
59. Shobeiri P, Behnosh AH, Khalaji A, Teixeira AL, Rezaei N. Peripheral Levels of the Brain-Derived Neurotrophic Factor in Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Tehran Heart Cent*. 2023;18(4):244–255. <https://doi.org/10.18502/jthc.v18i4.14823>.
60. Chapman FA, Maguire JJ, Newby DE, Davenport AP, Dhaun N. Targeting the apelin system for the treatment of cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res*. 2023;119(17):2683–2696. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad171>.
61. Liu W, Yan J, Pan W, Tang M. Apelin/ELABELA-APJ: a novel therapeutic target in the cardiovascular system. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):243. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.07>.
62. Loukas N, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Stavros S, Machairiotis N, Fotiou A et al. Decoding Apelin: Its Role in Metabolic Programming, Fetal Growth, and Gestational Complications. *Children*. 2024;11(10):1270. <https://doi.org/10.3390/children11101270>.
63. 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. *Mol Med Rep*. 2024;29(6):95. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13219>.
64. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Price MS, Elayess MA. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance. *Inflammation*. 2022;45(1):31–44. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z>.
65. Fibbi B, Marroncin G, Naldi L, Peri A. The Yin and Yang effects of the apelinergic system in oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4745. <https://doi.org/10.3390/ijms24054745>.
66. Onalan E, Yakar B, Barim AO, Gursu MF. Serum apelin and resistin levels in patients with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Endokrynol Pol*. 2020;71(4):319–324. <https://doi.org/10.5603/EP.a2020.0024>.
67. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khanjari S, Haghani K, Darabi S. Elevated blood apelin levels in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:43–53. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.12.012>.
68. Pérez-López FR, Wu JN, Yao L, López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Varikasuvu SR. Apelin levels in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus: a collaborative systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2022;38(10):803–812. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2114450>.
69. Chun HJ. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *Clin Invest*. 2008;118(10):3343–3354. <https://doi.org/10.1172/jci34871>.
70. Fraga-Silva RA, Seeman H, Montecucco F, da Silva AR, Burger F, Costa-Fraga FP et al. Apelin-13 treatment enhances the stability of atherosclerotic plaques. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(3):e12891. <https://doi.org/10.1111/eci.12891>.
71. Tang L, Qiu H, Xu B, Su Y, Nyarige V, Li P et al. Microparticle Mediated Delivery of Apelin Improves Heart Function in Post Myocardial Infarction Mice. *Circ Res*. 2024;135(7):777–798. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.324608>.
72. Han R, Huang H, Zhu J, Jin X, Wang Y, Xu Y, Xia Z. Adipokines and their potential impacts on susceptibility to myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetes. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):372. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02357-w>.
73. El Wakeel MES, Ahmad IH, Mohammed MA, Ali SMO, El Wahab MKA, Shipli WM. Correlation of serum apelin level with carotid intima-media thickness and insulin resistance in a sample of Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci*. 2022;27:13. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_675_20.
74. Babapour B, Doustkam H, Avesta L, Kiamehr P, Aslani MR. Negative association of apelin plasma levels with epicardial fat thickness in patients with stable angina and acute myocardial infarction: A case-control study. *J Res Med Sci*. 2024;29:26. <https://doi.org/10.4103/jrms.jrms.22>.
75. Liu HT, Chen M, Yu J, Li WJ, Tao L, Li Y et al. Serum apelin level predicts the major adverse cardiac events in patients with ST elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. *Medicine*. 2015;94(4):e449. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000000449>.
76. Zhong W, Benissan-Messan DZ, Ma J, Cai C, Lee PHU. Cardiac effects and clinical applications of MG53. *Cell Biosci*. 2021;11(1):115. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00629-x>.
77. Liu SM, Zhao Q, Li WJ, Zhao JQ. Advances in the Study of MG53 in Cardiovascular Disease. *Int J Gen Med*. 2023;16:6073–6082. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s435030>.
78. Qi J, Yang B, Ren C, Fu J, Zhang J. Swimming exercise alleviated insulin resistance by regulating tripartite motif family protein 72 expression and AKT signal pathway in Sprague-Dawley rats fed with high-fat diet. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1564386. <https://doi.org/10.1155/2016/1564386>.
79. Reddy SS, Shruthi K, Prabhakar YK, Sailaja G, Reddy GB. Implication of altered ubiquitin-proteasome system and ER stress in the muscle atrophy of diabetic rats. *Arch Biochem Biophys*. 2018;639:16–25. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.12.015>.
80. Ma H, Liu J, Bian Z, Cui Y, Zhou X, Zhang B et al. Effect of metabolic syndrome on mitsugumin 53 expression and function. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0124128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124128>.
81. Zabielski P, Lanza IR, Gopala S, Heppelmann CJ, Bergen HR 3rd, Dasari S, Nair KS. Altered Skeletal Muscle Mitochondrial Proteome as the Basis of Disruption of Mitochondrial Function in Diabetic Mice. *Diabetes*. 2016;65(3):561–573. <https://doi.org/10.2337/db15-0823>.
82. Yi JS, Park JS, Ham YM, Nguyen N, Lee NR, Hong J et al. MG53-induced IRS-1 ubiquitination negatively regulates skeletal myogenesis and insulin signalling. *Nat Commun*. 2013;4:2354. <https://doi.org/10.1038/ncomms3354>.
83. Ma LL, Kong FJ, Guo JJ, Zhu JB, Shi HT, Li Y et al. Hypercholesterolemia Abrogates Remote Ischemic Preconditioning-Induced Cardioprotection: Role of Reperfusion Injury Salvage Kinase Signals. *Shock*. 2017;47(3):363–369. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000000737>.
84. Philouze CTS, Cremers B, Caliez A, Lamarche G, Bernard C, Provost N, Dellerie P. MG53 is not a critical regulator of insulin signaling pathway in skeletal muscle. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0245179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245179>.
85. Andaç B, Özgün E, Bülbül BY, Çolak SY, Okur M, Yekdeş AC et al. Association of MG53 with presence of type 2 diabetes mellitus, glycemic control, and diabetic complications. *PLoS ONE*. 2023;18(9):e0291333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291333>.
86. Bianchi C, Vaccaro O, Distaso M, Franzini L, Raggi F, Solini A. MG53 does not mark cardiovascular risk and all-cause mortality in subjects with type 2 diabetes: A prospective, observational study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;204:110916. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110916>.
87. Wang Y, Zhou H, Wu J, Ye S. MG53 alleviates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte injury by succinylation and ubiquitination modification. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2271196. <https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2271196>.
88. Gumper-Fedus K, Park KH, Ma H, Zhou X, Bian Z, Krishnamurthy K et al. MG53 preserves mitochondrial integrity of cardiomyocytes during ischemia reperfusion-induced oxidative stress. *Redox Biology*. 2022;54:102357. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102357>.
89. Xie H, Wang Y, Zhu T, Feng S, Yan Z, Zhu Z et al. Serum MG53/TRIM72 Is Associated With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction. *Front Physiol*. 2020;11:617845. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.617845>.
90. Xie H, Yan Z, Feng S, Zhu T, Zhu Z, Ni J et al. Prognostic Value of Circulating MG53 Levels in Acute Myocardial Infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:596107. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.596107>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.М. Алиева**
 Написание текста – **А.М. Алиева, И.Е. Байкова, А.М. Рахаев**
 Обзор литературы – **А.Б. Султангалиева, А.О. Асанов, А.А. Мусукаев**
 Анализ материала – **А.Б. Султангалиева, А.О. Асанов, А.А. Мусукаев**
 Редактирование текста – **М.Ф. Ахмедова, А.А. Меликулов**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **И.Г. Никитин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Amina M. Alieva**
 Text development – **Amina M. Alieva, Irina E. Baykova, Alik M. Rahaev**
 Literature review – **Albina B. Sultangalieva, Alim O. Asanov, Azret A. Musukaev**
 Material analysis – **Albina B. Sultangalieva, Alim O. Asanov, Azret A. Musukaev**
 Editing – **Madina F. Akhmedova, Alisher A. Melikulov**
 Approval of the final version of the article – **Igor G. Nikitin**

Информация об авторах:

Алиева Амина Магомедовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>; SPIN-код: 2749-6427; amisha_alieva@mail.ru
Байкова Ирина Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>; SPIN-код: 3054-8884; 1498553@mail.ru
Ахмедова Мадина Фатхуллаевна, к.м.н., врач-кардиолог, Многопрофильный медицинский центр АКФА MEDLINE; 100211, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, д. 5а; <https://orcid.org/0000-0002-6184-6742>; drmadina@yandex.ru
Меликулов Алишер Алмардонович, д.м.н., врач – сердечно-сосудистый хирург, Многопрофильный медицинский центр АКФА MEDLINE; 100211, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Кичик Халка Йули, д. 5а; <https://orcid.org/0000-0002-5164-9702>; melikulov.alisher@yandex.ru
Султангалиева Альбина Булатовна, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>; albina_sult_2002@mail.ru
Рахаев Алик Магомедович, д.м.н., профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>; SPIN-код: 5166-8100; alikhraev@yandex.ru
Асанов Алим Орусбиевич, к.м.н., доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии, Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова; 360004, Россия, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173; <https://orcid.org/0009-0000-2507-4530>; SPIN-код: 1551-1342; asal2000@mail.ru
Мусукаев Азрет Алимович, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0003-7010-4470>; azret.musukaev@mail.ru
Никитин Игорь Геннадиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; SPIN-код: 7284-3749; igor.nikitin.64@mail.ru

Information about the authors:

Amina M. Alieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>; amisha_alieva@mail.ru
Irina E. Baykova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>; 1498553@mail.ru
Madina F. Akhmedova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, AKFA MEDLINE Multidisciplinary Medical Center; 5a, Kichik Khalka Yuli St., Tashkent, 100211, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0002-6184-6742>; drmadina@yandex.ru
Alisher A. Melikulov, Dr. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon, AKFA MEDLINE Multidisciplinary Medical Center; 5a, Kichik Khalka Yuli St., Tashkent, 100211, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0002-5164-9702>; melikulov.alisher@yandex.ru
Albina B. Sultangalieva, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>; albina_sult_2002@mail.ru
Alik M. Rahaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Diseases, Obstetrics and Gynecology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9601-1174>; alikhraev@yandex.ru
Alim O. Asanov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov; 173, Chernyshevsky St., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-2507-4530>; asal2000@mail.ru
Azret A. Musukaev, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-7010-4470>; azret.musukaev@mail.ru
Igor G. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy named after Academician G.I. Storozhakov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>; igor.nikitin.64@mail.ru

Сложности диагностики причин инсульта и инфаркта миокарда в молодом возрасте: клинический случай

А.В. Соловьева^{1✉}, savva2005@bk.ru, Н.Н. Кирюхина², С.Б. Аксентьев^{1,2}, М.С. Якушина^{1,2}, А.О. Антоненко³, С.Е. Лобков¹

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

² Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а

³ Больница скорой медицинской помощи; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, стр. 85

Резюме

В последнее время число инфарктов миокарда и инсультов у молодых пациентов увеличивается. Чаще всего это неатерогенные причины: врожденные пороки сердца, коагулопатии, артерииты и др. Для обсуждения сложностей диагностики причин инсультов и инфарктов миокарда у молодых пациентов приводим клиническое наблюдение пациентки 39 лет с оперированным в детстве дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) и генетической тромбофилией, на фоне которых развился инфаркт миокарда и эмболический инсульт. Особенностью данного клинического случая можно считать факт развития эмболического инфаркта миокарда во время беременности у пациентки с оперированным ДМПП в детстве. Однако исследование на тромбофилию не было полноценным после выкидыша при первой беременности. Подозрения на формирование право-левого шунта подтвердились при госпитализации в связи с эмболическим инфарктом миокарда. После родоразрешения кесаревым сечением была проведена эндоваскулярная окклюзия ДМПП окклюдером, а через 4 года после установки окклюдера у пациентки развился эмболический инсульт, в пользу чего свидетельствует множественность ишемических очагов головного мозга при визуализирующих исследованиях. Обследование на тромбофилию после повторного ишемического события выявило гомозиготные мутации в VII факторе (A/A), FGB (A/A), гетерозиготные мутации в генах фолатного цикла (полиморфизм C/T в гене *MTHFR*, полиморфизм A/G в гене *MTR*), гетерозиготный полиморфизм в гене *PAI-1* (4G/5G). Гематологом рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Описанный клинический случай демонстрирует полиэтиологичность и сложность патогенетических механизмов инфаркта миокарда и инсульта у молодой пациентки. При возникновении этих событий у лиц молодого возраста важно провести эхокардиографию (при необходимости с пузырьковой пробой), суточное мониторирование электрокардиографии, лабораторное обследование на тромбофилию.

Ключевые слова: дефект межпредсердной перегородки, окклюдер межпредсердной перегородки, парадоксальная эмболия, беременность, наследственная тромбофилия

Для цитирования: Соловьева АВ, Кирюхина НН, Аксентьев СБ, Якушина МС, Антоненко АО, Лобков СЕ. Сложности диагностики причин инсульта и инфаркта миокарда в молодом возрасте: клинический случай. *Медицинский совет*. 2025;19(6):301–308. <https://doi.org/10.21518/ms2025-016>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties in diagnosing the causes of stroke and myocardial infarction in young people: A clinical case study

Alexandra V. Solovieva^{1✉}, savva2005@bk.ru, Nadezhda N. Kiryukhina², Sergei B. Aksentiev², Margarita S. Yakushina^{1,2}, Alexander O. Antonenko³, Stepan E. Lobkov¹

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026, Russia

² Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia

³ Emergency Medical Aid Hospital; 85, Stroykov St., Ryazan, 390026, Russia

Abstract

Recently, the number of myocardial infarctions and strokes in young patients has been increasing. Most often these are non-atherogenic causes: congenital heart defects, coagulopathies, arteritis, etc. To discuss the difficulties of diagnosing the causes of strokes and myocardial infarctions in young patients, we present a clinical case of a 39-year-old patient with atrial septal defect and genetic thrombophilia, which resulted in myocardial infarction and embolic stroke. A special feature of this clinical case can be considered the fact of the development of embolic myocardial infarction during pregnancy in a patient with atrial septal defect surgery in childhood. However, the study on thrombophilia was not complete after a miscarriage during the first pregnancy. Suspicions of the formation of a right-left shunt were confirmed upon hospitalization due to embolic myocardial infarction. After cesarean delivery, endovascular occlusion of the atrial septal defect with an occluder was performed, and 4 years after the installation of the occluder, the patient developed an embolic stroke, as evidenced by the multiplicity

of ischemic foci of the brain during imaging studies. Examination for thrombophilia after a repeated ischemic event revealed homozygous mutations in factor VII (A/A), FGB (A/A), heterozygous mutations in folate cycle genes (C/T polymorphism in the *MTHFR* gene, A/G polymorphism in the *MTR* gene), heterozygous polymorphism in the *PAI-1* gene (4G/5G). The hematologist recommended constant anticoagulant therapy rivaroxaban at a dose of 2.5 mg 2 times a day. The described clinical case demonstrates the polyethology and complexity of the pathogenetic mechanisms of myocardial infarction and stroke in a young patient. If these events occur in young people, it is important to perform echocardiography (with a bubble test, if necessary), daily monitoring of electrocardiography, and laboratory examination for thrombophilia.

Keywords: atrial septal defect, atrial septal occluder, paradoxical embolism, pregnancy, hereditary thrombophilia

For citation: Solovieva AV, Kiryukhina NN, Aksentiev SB, Yakushina MS, Antonenko AO, Lobkov SE. Difficulties in diagnosing the causes of stroke and myocardial infarction in young people: A clinical case study. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(6):301–308. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-016>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в т. ч. и заболевания сосудов головного мозга, – это основная причина смертности у взрослого населения в Российской Федерации и во многих развитых странах мира. В последние годы растет число инфарктов миокарда (ИМ) и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у молодых пациентов [1–3]. Несмотря на прогресс в медицине, до сих пор остается высоким уровень летальности у молодых пациентов от ИМ: около 48%, по данным некоторых авторов [4]. У данной группы больных чаще наблюдаются неатерогенные причины развития ИМ и инсульта. Феномен парадоксальной эмболии на фоне врожденных пороков сердца, открытого овального окна и дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП) является одной из причин данных состояний [3, 5].

ДМПП составляет 7,1–8,7% от всех врожденных пороков сердца [6]. При парадоксальной эмболии тромбы из правых отделов сердца мигрируют в левые отделы сердца, вызывая эмболические инсульты и/или ИМ [7]. Довольно часто молодые пациенты с ДМПП не имеют клинических проявлений порока, что может затруднять его диагностику, и, как следствие, поиск причины инфаркта миокарда и ишемического инсульта [5]. Еще одной из причин инфаркта миокарда и ишемического инсульта эмболической природы может стать наследственная тромбофилия, которая определяется полиморфизмом генов свертывания крови [8]. К редким причинам инфаркта миокарда можно отнести антифосфолипидный синдром (АФС) [9], которым могут быть обусловлены 2,8–5,5% случаев ИМ у молодых людей. ИМ у пациентов с АФС обычно возникает на четвертом десятилетии жизни [10]. По данным клинических рекомендаций по ОНМК, АФС входит в критерии постановки диагноза инсульта другой установленной этиологии [11]. АФС является хорошо известным независимым протромботическим фактором риска первого и повторного ишемического инсульта, особенно у молодых людей. K. Stepien et al. заявляют о необходимости проведения скрининга на тромбофилию и АФС у пациентов с криптогенным инсультом [12].

С целью обсуждения сложностей диагностики причин инсультов и инфарктов миокарда у молодых пациентов приводим клиническое наблюдение пациентки 39 лет

с оперированным в детстве ДМПП и генетической тромбофилией, на фоне которых развился ИМ, а через 4 года после постановки окклюдера межпредсердной перегородки – ОНМК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка О. 39 лет поступила 20.01.2023 в Областную клиническую больницу г. Рязани с жалобами на внезапное нарушение речи и слабость в правой руке, по прибытии в медицинское учреждение сила в руке выросла.

Анамнез заболевания. В возрасте 3,5 лет было проведено оперативное лечение по поводу ДМПП и частично-аномального дренажа легочных вен (ЧАДЛВ): пластика межпредсердной перегородки (МПП) с перемещением аномально дренирующихся легочных вен в левое предсердие. В школе была освобождена от занятий физической культурой, нагрузки переносила удовлетворительно. Пациентка находилась под динамическим эхокардиографическим контролем амбулаторно, с 12-летнего возраста высказывались подозрения на наличие лево-правого шунта, однако в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения РФ наличие шунта исключили. Фармакологическую терапию не получала. Первая беременность в возрасте 28 лет (2012 г.) закончилась выкидышем на сроке 6–7 нед. При дообследовании пациентки диагноз «АФС» не подтвердился. Вторая беременность в возрасте 29 лет (2013 г.) прошла без осложнений, роды на 38-й нед. путем кесарева сечения. В возрасте 35 лет во время третьей беременности на сроке 14–15 нед. в марте 2019 г. была госпитализирована с жалобами на чувство нехватки воздуха и дискомфорта за грудиной в Областной клинический кардиологический диспансер. Диагностирован неQ-образующий ИМ, при коронароангиографии выявлена окклюзия задней межжелудочковой ветви в дистальном отделе (рис. 1), ствол левой коронарной артерии, передней межжелудочковой артерии, огибающей артерии, правой коронарной артерии с четкими ровными контурами.

Эхокардиография (ЭхоКГ, 16.03.2019): состояние после хирургической коррекции ДМПП, аномального дренажа легочных вен. Недостаточность митрального клапана (МК) 3-й степени, трикуспидального клапана (ТК) 2-й степени,

● **Рисунок 1.** Коронароангиография пациентки О.: окклюзия задней межжелудочковой ветви в дистальном отделе (указана стрелкой)

● **Figure 1.** Coronary angiography of female patient O.: occlusion of the distal posterior interventricular artery (arrowed)



пролапс митрального клапана (ПМК). Не исключена небольшая реканализация ДМПП.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (18.03.2019): ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 61–137 ударов в минуту. Одиночных желудочковых экстрасистол 13, одиночных наджелудочковых экстрасистол 3, умеренные изменения в миокарде в виде инверсии зубца Т по нижне-боковой стенке.

Во время госпитализации выявлены изменения в тиреоидном гормональном профиле (тиреотропный гормон – 4,88 мЕД/л; тетрайодтиронин свободный – 16,8 пмоль/л), пациентка консультирована эндокринологом, в связи с субклиническим гипотиреозом на фоне диффузного зоба рекомендован прием 75 мкг левотироксина.

При выписке рекомендован эноксапарин по 0,3 мл 2 раза в сутки подкожно в течение всей беременности и в раннем послеродовом периоде.

В дальнейшем пациентка консультирована гематологом, выявлены низкие титры антител к бета-2-гликопротеину, рекомендовано продолжить эноксапарин в дозе по 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно в течение всей беременности и минимум 8 нед. после родов.

Пациентка родоразрешена путем кесарева сечения 21.09.2019. После родов пациентка была дообследована в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, выявлен резидуальный ДМПП (по типу sinus venosus), гемодинамически значимый, в связи с чем 15.10.2019 была выполнена эндоваскулярная окклюзия ДМПП окклюдером Figla Flex 21 mm. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. После операции был рекомендован Фраксипарин по 0,4 мл 2 раза в сутки подкожно в течение 4 нед.

Повторное исследование крови на маркеры АФС проведено после родоразрешения 28.11.2019: отрицательные IgG и IgM к кардиолипину и гликопротеину.

20.01.23 внезапно после натуживания появились нарушение речи и слабость в правой руке.

Анамнез жизни. Образование среднее специальное. Наследственностьотягощена: у матери стеноз почечных артерий и вторичная артериальная гипертензия с 30-летнего возраста; у отца и двоюродного брата – гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина 13 ммоль/л, со слов пациентки). Вредные привычки отрицает. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа, краснуха, скарлатина, синдром Жильбера; диффузный зоб, гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Аллергологический анамнез без особенностей. Гинекологический анамнез: менструации регулярные, цикл 28 дней, беременностей 3, родов двое (родоразрешения кесаревым сечением).

При поступлении (20.01.2023): общее состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски. Отеков нет. Рост 158 см, масса тела 58 кг. Индекс массы тела 23,23 кг/м². В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. ЧСС – 75 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул 1 раз в день. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Дизурии нет. **Неврологический статус:** сознание ясное. Менингеальные симптомы отрицательные. Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Корнеальный рефлекс сохранен. Глазодвигательных нарушений нет. Гемипарезов нет. Нистагма нет. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Речевые нарушения: частичная моторная афазия. Двигательная сфера: парезов нет. Мышечная сила рук: D 5 баллов, S 5 баллов, ног: D 5 баллов, S 5 баллов. Сравнительная характеристика рефлексов D=S, симптома Бабинского нет. Чувствительных нарушений нет.

Общий анализ крови и мочи без патологии. В биохимическом анализе крови обращают на себя внимание показатели липидного спектра: общий холестерин – 9,1 ммоль/л; триглицериды – 1,22 ммоль/л; липопротеины высокой плотности – 1,74 ммоль/л; липопротеины низкой плотности – 4,91 ммоль/л.

ЭКГ (20.01.2023): синусовый ритм, ЧСС – 61 уд/мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Метаболические изменения миокарда левого желудочка (рис. 2).

Трансторакальная ЭхоКГ (26.01.2023): МПП значительно деформирована за счет окклюдера (диаметр 22 × 27 мм). При цветовом доплеровском картировании и пузырьковой пробе (20 мл физиологического раствора хлорида натрия взбалтывается для образования микропузырьков и вводится внутривенно) транссептальных шунтов не выявлено. Заключение: Состояние после операции по поводу ДМПП, ЧАДЛВ, окклюдер МПП. Признаков реканализации не выявлено. Увеличение предсердий. Незначительная регургитация МК и ТК.

Рентгеновская компьютерная томография головного мозга (РКТ) от 20.01.2023 не выявила органических изменений в головном мозге.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга 26.01.2023: картина «свежего» ишемического полифокального инфаркта в левой гемисфере мозга (бассейн левой

средней мозговой артерии). Единичные очаговые изменения сосудистого генеза в веществе головного мозга (рис. 3А).

Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы 20.01.2023: данные за атеросклероз магистральных артерий головы не получены. Кровоток магистральных. Косвенные признаки шейного остеохондроза.

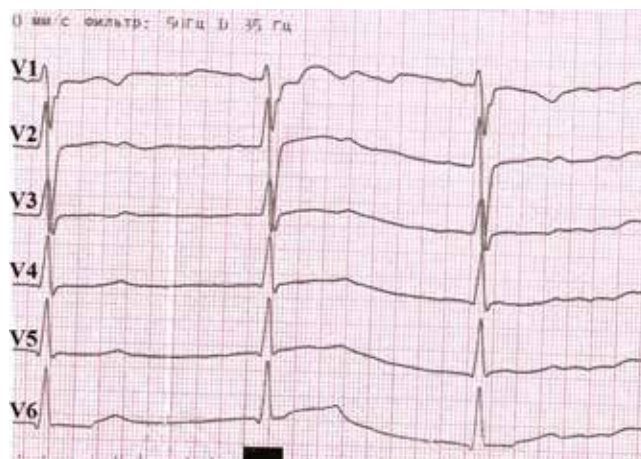
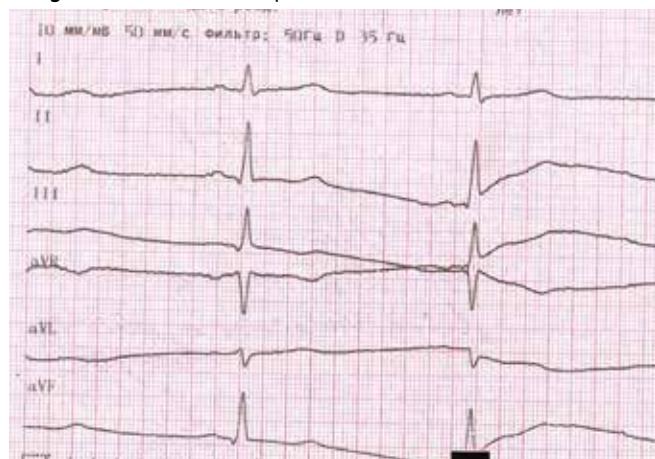
Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС – 45–118 уд/мин, аритмия. Ригидный циркадный

профиль ритма. Одиночные редкие наджелудочковые экстрасистолы, всего 7 экстрасистол. Отмечены эпизоды укорочения RQ-интервала. Неспецифические изменения зубца Т. Достоверных ишемических изменений не выявлено.

Сформулирован заключительный клинический диагноз: основной диагноз: «Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт (от 20.01.23) в левом каротидном бассейне, неуточненный патогенетический вариант,

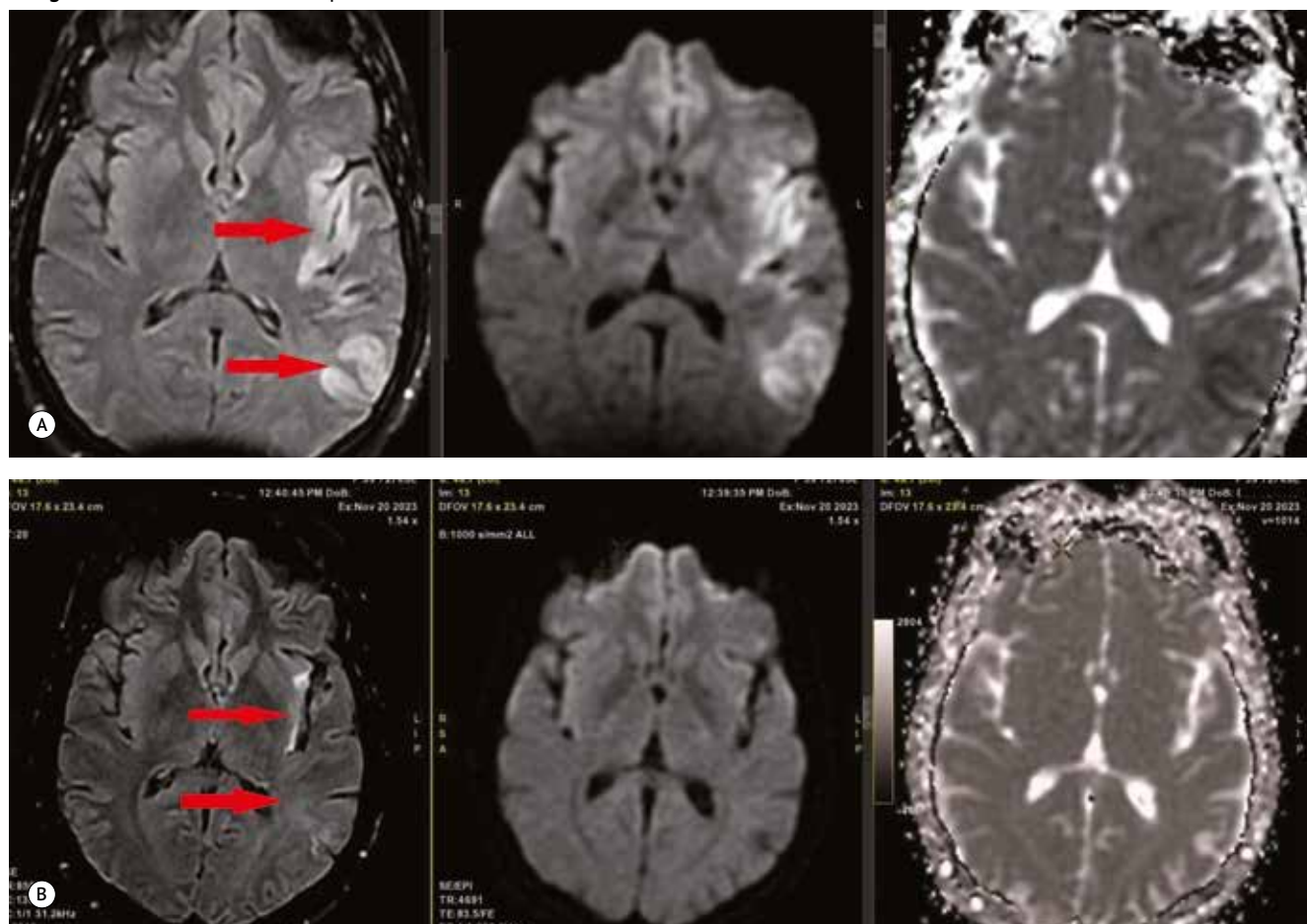
● **Рисунок 2.** ЭКГ пациентки О.

● **Figure 2.** ECG of female patient O.



● **Рисунок 3.** МРТ головного мозга пациентки О.

● **Figure 3.** Brain MRI of female patient O.



А – «свежий» ишемический полифокальный инфаркт в левой гемисфере мозга 26.01.2023, ишемические изменения указаны стрелками; В – МРТ в динамике 20.11.2023, рубцово-атрофические изменения в левой гемисфере мозга указаны стрелками.

с легким парезом правой руки, моторной афазией. Сопутствующие заболевания: Коагулопатия: носительство антифосфолипидных антител к бета-2-гликопротеину. Врожденный порок сердца: ДМПП, ЧАДЛВ (оперативное лечение, 1987 г.) ПИКС (инфаркт нижней стенки ЛЖ от 16.03.19). Эндovasкулярная окклюзия дефекта МПП окклюдером (2019 г.). Гиперхолестеринемия. Синдром Жильбера. Диффузный зоб 0–1-й ст., гипотиреоз».

На фоне проводимого лечения состояние пациентки с положительной динамикой. Состояние при выписке удовлетворительное. Остается моторная афазия легкой степени.

Пациентке были даны следующие рекомендации при выписке: соблюдение диеты №10, эноксапарин 0,4 мл подкожно 1 раз в день (под наблюдением гематолога и генетика) до определения дальнейшей тактики, метопролол 12,5 мг 2 раза в день; аторвастатин 40 мг 1 раз в день; курсовой прием холина альфосцерата 400 мг по 1 капсуле 2 раза в день.

С целью определения показаний к антикоагулянтной терапии пациентка была обследована на тромбофилию в Федеральном центре НМИЦ гематологии (г. Москва): обнаружены гомозиготные мутации в VII факторе (A/A), FGB (A/A), гетерозиготные мутации в генах фолатного цикла (полиморфизм C/T в гене *MTHFR*, полиморфизм A/G в гене *MTR*), гетерозиготный полиморфизм в гене *PAI-1* (4G/5G). Гематологом рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в день.

При обследовании в динамике в ноябре 2023 г. пациентка жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Были проведены контрольные МРТ головного мозга и ЭхоКГ.

ЭхоКГ (20.11.23) не выявила транссептальных шунтов: состояние после хирургической коррекции вторичного ДМПП (дисковый окклюдер в 2019 г.). Увеличение правого предсердия. Умеренная недостаточность МК, ТК (рис. 4).

МРТ головного мозга (20.11.23): последствия ишемического инсульта (полифокальные рубцово-атрофические изменения) в левой гемисфере мозга. Постишемические лакуны в левой гемисфере мозжечка (рис. 3В).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного клинического случая можно считать развитие эмболического ИМ во время беременности у пациентки с оперированным ДМПП в детстве. Однако исследование на тромбофилию не было полноценным после выкидыша при первой беременности. Подозрения на формирование право-левого шунта подтвердились при госпитализации в связи с эмболическим ИМ, а через 4 года после установки окклюдера в МПП у пациентки развился эмболический инсульт, в пользу чего свидетельствует множественность ишемических очагов головного мозга при визуализирующих исследованиях. Обследование на генетическую предрасположенность к тромбофилии после повторного ишемического события выявило гомо- и гетерозиготные мутации соответствующих генов.

В литературе имеются немногочисленные случаи ИМ при беременности [8]. По данным разных авторов, частота ИМ при беременности колеблется от 4,98 до 6,2 случаев

на 100 тыс. населения в США [13, 14]. По мнению авторов, увеличение количества случаев ИМ у беременных женщин связано с увеличением возраста матерей и ростом сердечно-сосудистой патологии [13, 14]. Изменения свертывающей системы крови при беременности заключаются в снижении фибринолитической активности и повышении коагуляции крови. Данный процесс носит адаптивный характер для предупреждения кровотечений после имплантации плодного яйца до момента родов [15]. Полиморфизм гена *PAI-1* вызывает нарушения в системе фибринолиза [16], в описанном клиническом случае пациентка О. оказалась гетерозиготной по этому гену.

Следует отметить, что уровень антифосфолипидных антител может повышаться при беременности. По некоторым данным, антифосфолипидные антитела обнаруживаются у 6% беременных женщин. Данные антитела обычно не вызывают тромбозы, однако на фоне пневмоний, коронавирусной инфекции, ревматологических заболеваний, артериальной гипертензии риск тромбоза повышается. Антифосфолипидные антитела могут вызывать нарушение децидуализации эндометрия. Это приводит к нарушениям имплантации эмбриона, ишемическим инфарктам плаценты [17]. Пациентка О. была обследована на АФС после первой беременности, закончившейся выкидышем, АФС не был подтвержден. В настоящее время считается, что механизм присутствия антикардиолипидных антител и антител к бета-2-гликопротеину в сыворотке крови беременных женщин, перенесших выкидыш, в значительной степени связан со структурными изменениями фосфолипидов в клеточной мембране, которые стимулируют избыточную выработку антифосфолипидных антител, особенно к кардиолипину [18]. В сентябре 2019 г., во время третьей беременности, антитела к бета-2-гликопротеину были обнаружены у пациентки О. в количестве 29,6 Ед/мл, однако, в ноябре того же года, после родов, результат отрицательный, диагноз «АФС» исключен ввиду отсутствия лабораторных критериев, согласно которым для постановки диагноза антифосфолипидные антитела должны быть обнаружены в сыворотке крови дважды с интервалом не менее 12 нед. [19].

- **Рисунок 4.** ЭхоКГ пациентки О. в динамике (20.11.2023): визуализирован окклюдер в межпредсердной перегородке
- **Figure 4.** Repeated echocardiographic examination (November 20, 2023) of female patient O.: An atrial septal occluder is visible



Пациентка перенесла инсульт после постановки окклюдера в межпредсердную перегородку, т. е. спустя 4 года после эндоваскулярной операции. В литературе есть единичные описания подобных случаев [20], окклюдер является «кинородным телом» в перегородке, поэтому возможно образование тромбов на его поверхности с последующим развитием эмболических осложнений. Наличие полиморфизма генов свертывания увеличило риск тромбообразования в представленном клиническом случае. В литературе описаны случаи сброса крови через установленный окклюдер из-за дегенеративных процессов в месте прикрепления с развитием феномена парадоксальной эмболии [21]. В представленном клиническом случае проведение ЭхоКГ с пузырьковой пробой исключило наличие право-левого шунта. Следует обратить внимание, что две крайние беременности пациентки были разрешены путем кесарева сечения, поскольку натуживание во время родовой деятельности приводит к повышению внутригрудного и внутрипредсердного давления, что провоцирует право-левый сброс крови, турбулентные завихрения крови и тромбообразование [22].

Сложным остается вопрос об антикоагулянтной терапии пациентки, но он является крайне важным для вторичной профилактики ишемических событий. После обнаружения резидуального шунта в МПП на фоне ИМ постановка окклюдера могла бы стать действенной мерой вторичной профилактики ишемических событий. Однако у пациентки была выявлена комбинированная наследственная тромбофилия, и не будем забывать возможность тромбообразования на поверхности окклюдера в МПП. Действующие клинические рекомендации, посвященные ведению пациентов с ДМПП и врожденными пороками сердца, говорят о необходимости индивидуального подхода с учетом потенциальных преимуществ и рисков антикоагулянтной терапии в зависимости от анатомических

и физиологических особенностей конкретного пациента с учетом риска кровотечений [6, 23]. Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К при отсутствии суправентрикулярных нарушений ритма, механических клапанов или сосудистых протезов рутинно не рекомендуется пациентам с ДМПП [6]. Наличие в анамнезе нашей пациентки повторных ишемических событий в сочетании с генетической тромбофилией требует постоянного приема антикоагулянтов с целью вторичной профилактики ишемических событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует полиэтиологичность и сложность патогенетических механизмов инфаркта миокарда и инсульта у молодой пациентки. С одной стороны, в анамнезе есть оперативное вмешательство по поводу ДМПП, и данный порок predisposes к развитию парадоксальных эмболий, но реканализация оперированного ДМПП визуализирована лишь во время беременности. С другой стороны, у пациентки выявлен комбинированный полиморфизм в генах свертывания крови, что послужило фоном для тромботических осложнений. Кроме того, имплантированный окклюдер в МПП, вероятно, послужил причиной повторного эмболического события в сочетании с генетической тромбофилией. Таким образом, клинический случай демонстрирует трудности установления причины ишемических событий в молодом возрасте. При возникновении этих событий у молодых пациентов важно провести ЭхоКГ (при необходимости с пузырьковой пробой), суточное мониторирование ЭКГ, лабораторное обследование на тромбофилию.

Поступила / Received 13.12.2024
Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2025
Принята в печать / Accepted 22.01.2025



Список литературы / References

- Иванов ДО, Орел ВИ, Александрович ЮС, Пшениснсов КВ, Ломовцева РХ. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019;4(2):4–12. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/579/581>.
- Ivanov DO, Orel VI, Aleksandrovich YuS, Pshenisnsov KV, Lomovceva RH. Diseases of the cardiovascular system as the leading cause of death in Russian Federation: ways of problem solution. *Medicine and Health Care Organization*. 2019;4(2):4–12. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/579/581>.
- Селиверстова ДВ. Факторы риска развития инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2019;27(2):172–180. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272172-180>.
- Selivestrova DV. Risk factors for development of myocardial infarction in women with preserved reproductive function. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(2):172–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272172-180>.
- Чумаченко НВ, Кижватова НВ, Космачева ЕД, Пахолков АН, Федорченко АН. Парадоксы в эмболии: ведение молодой пациентки с дефектом межпредсердной перегородки после острого инфаркта миокарда. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(3):91–96. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-97-107>.
- Chumachenko NV, Kizhvatoval NV, Kosmacheva HD, Pakholkov AN, Fedorchenko AN. Paradoxes in embolism: management of a young female patient with atrial septal defect after acute myocardial infarction. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(3):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-97-107>.
- Селиверстова ДВ, Евсина ОВ. Инфаркт миокарда у пациентов молодого возраста: факторы риска, течение, клиника, ведение на госпитальном этапе. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2013;4(4):106–111. Режим доступа: https://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art86_501bf7.pdf.
- Selivestrova DV, Evsina OV. Myocardial infarction of young patients: risk factors, course, clinic, management on the hospital treatment stage. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2013;4(4):106–111. (In Russ.) Available at: https://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art86_501bf7.pdf.
- Кулеш АА, Мехряков СА, Сыромятникова ЛИ, Горст НХ, Дробаха СО, Николаева ЕВ. Ишемический инсульт по механизму парадоксальной эмболии на фоне дефекта межпредсердной перегородки типа sinus venosus. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):123–129. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-123-129>.
- Kulesh AA, Mekhryakov SA, Syromyatnikova LI, Gorst NH, Drobakha SO, Nikolaeva EV. Paradoxical embolism as a cause of ischemic stroke in patient with sinus venosus atrial septal defect. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):123–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-5-123-129>.
- Бокерия ЛА, Ким АИ, Зеленкин ММ, Авраменко АА, Алякин БГ, Белов ВА и др. Дефект межпредсердной перегородки. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):55–88. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5588>.
- Bokeria LA, Kim AI, Zelenikin MM, Avramenko AA, Alekian BG, Belov VA et al. Atrial septal defect. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal*

- of *Cardiology*. 2023;28(8):55–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5588>.
7. Белопасова АВ, Добрынина ЛА, Калашникова ЛА, Чечеткин АО, Каршиева АР, Абугов СА и др. Легочный артериовенозный шунт – редкая причина рецидивирующих нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9):107–113. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091107>.
Belopasova AV, Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Chechetkin AO, Karshieva AR, Abugov SA et al. Pulmonary arteriovenous shunt – a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):107–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120091107>.
 8. Мравян СР, Коваленко ТС, Шугинин ИО, Будыкина ТС, Федорова СИ. Клинические наблюдения инфаркта миокарда у беременных: роль наследственной тромбофилии. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(5):341–347. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-059>.
Mravyan SR, Kovalenko TS, Shuginin IO, Budykina TS, Fedorova SI. Clinical cases of myocardial infarction in pregnant women: the role of hereditary thrombophilia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(5):341–347. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-059>.
 9. Abid L, Frikha F, Bahloul Z, Kammoun S. Acute myocardial infarction in young adults with Antiphospholipid syndrome: report of two cases and literature review. *Pan Afr Med J*. 2011;8:13. <https://doi.org/10.4314/pamj.v8i1.71062>.
 10. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J*. 2002;78(915):27–30. <https://doi.org/10.1136/pmj.78.915.27>.
 11. Ажигитов РГ, Алякин БГ, Алферова ВВ, Белкин АА, Беляева ИА, Бойцов СА и др. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых – 2021–2022–2023: клинические рекомендации. М.; 2021. 168 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1106_kr21G45G46I63MZ.pdf.
 12. Stepien K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. *Int J Cardiol*. 2019;290:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.037>.
 13. Alameh A, Jabri A, Aleyadeh W, Nasser F, Al Abdouh A, Kondapaneni M et al. Pregnancy-Associated Myocardial Infarction: A Review of Current Practices and Guidelines. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(10):142. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01579-z>.
 14. Gédéon T, Akl E, D'Souza R, Altir G, Rowe H, Flannery A et al. Acute Myocardial Infarction in Pregnancy. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(11):1013–1027. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101327>.
 15. Мурашко АВ, Драпкина ЮС, Королева НС. Течение беременности и свертывающая система крови. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(4):181–187. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187>.
 - Murashko AV, Drapkina YuS, Koroleva NS. The course of pregnancy and blood coagulation system. *VF. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2016;3(4):181–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-4-181-187>.
 16. Макацария АД, Бицадзе ВО. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. *РМЖ*. 2006;(2–10). Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Antifosfolipidnyy_sindrom_geneticheskie_trombofilii_v_patogeneze_osnovnyh_form_akusherskoy_patologii/.
Makatsariya AD, Bitzadze VO. Antifosfolipidnyy sindrom, geneticheskiye trombofilii v patogeneze osnovnyh form akusherskoy patologii. *RMJ*. 2006;(2–10). (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Antifosfolipidnyy_sindrom_geneticheskie_trombofilii_v_patogeneze_osnovnyh_form_akusherskoy_patologii/.
 17. Grygiel-Górniak B, Mazurkiewicz Ł. Positive antiphospholipid antibodies: observation or treatment? *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56(2):301–314. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02834-6>.
 18. Yang R, Zhang J, Zhang L, Liu Y, Guo Q. Combined detection of anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein 1 antibodies may predict pregnancy outcome. *Am J Transl Res*. 2022;14(3):1750–1756. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35422959>.
 19. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC et al. ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(10):1258–1270. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-224609>.
 20. Belgrave K, Cardozo S. Thrombus formation on amplatzer septal occluder device: pinning down the cause. *Case Rep Cardiol*. 2014;2014:457850. <https://doi.org/10.1155/2014/457850>.
 21. Fernando RR, Koranne KP, Barker CM. AMPLATZER Septal Occluder failure resulting in paradoxical cerebral embolism. *Tex Heart Inst J*. 2012;39(5):647–652. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23109759>.
 22. Белопасова АВ, Добрынина ЛА, Чечеткин АО, Каршиева АР, Ананьева ЛЮ, Пушкина ДС. Дефекты межпредсердной перегородки: роль в развитии нарушений мозгового кровообращения по механизму парадоксальной эмболии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):142–146. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-142-146>.
Belopasova AV, Dobrynina LA, Chechetkin AO, Karshieva AR, Ananieva LY, Pushkina DS. Atrial septal defects: the role in the development of cerebral circulation disorders caused by paradoxical embolism. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):142–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-142-146>.
 23. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):698–800. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000603>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Соловьева

Написание текста – А.В. Соловьева, С.Е. Лобков

Сбор и обработка материала – А.В. Соловьева, Н.Н. Кирюхина, С.Б. Аксентьев, М.С. Якушина, А.О. Антоненко, С.Е. Лобков

Обзор литературы – А.В. Соловьева, С.Е. Лобков

Анализ материала – А.В. Соловьева, С.Б. Аксентьев

Редактирование – А.В. Соловьева, Н.Н. Кирюхина, С.Б. Аксентьев, М.С. Якушина, А.О. Антоненко

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Соловьева

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexandra V. Solovieva

Text development – Alexandra V. Solovieva, Stepan E. Lobkov

Collection and processing of material – Alexandra V. Solovieva, Nadezhda N. Kiryukhina, Sergei B. Aksentiev, Margarita S. Yakushina,

Alexander O. Antonenko, Stepan E. Lobkov

Literature review – Alexandra V. Solovieva, Stepan E. Lobkov

Material analysis – Alexandra V. Solovieva, Sergei B. Aksentiev

Editing – Alexandra V. Solovieva, Nadezhda N. Kiryukhina, Sergei B. Aksentiev, Margarita S. Yakushina, Alexander O. Antonenko

Approval of the final version of the article – Alexandra V. Solovieva

Информация об авторах:

Соловьева Александра Викторовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0000-0001-7896-6356>; savva2005@bk.ru

Кирюхина Надежда Николаевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебно-диагностической работе, руководитель регионального сосудистого центра, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0003-2561-5960>; centerrsc@mail.ru

Аксентьев Сергей Брониславович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; врач-кардиолог, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0002-0507-520X>; aksentiev@mail.ru

Якушина Маргарита Степановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики, Областная клиническая больница; 390039, Россия, Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-7957-8064>; citka-charly@yandex.ru

Антоненко Александр Олегович, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Больница скорой медицинской помощи; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, стр. 85; <https://orcid.org/0009-0000-4292-8796>; antonenko17031985@gmail.com

Лобков Степан Евгеньевич, студент лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; <https://orcid.org/0009-0003-4307-8916>; stepan.lobkov.2002@mail.ru

Information about the authors:

Alexandra V. Solovieva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7896-6356>; savva2005@bk.ru

Nadezhda N. Kiryukhina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical and Diagnostic work, Head of the Regional Vascular Center, Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2561-5960>; centerrsc@mail.ru

Sergei B. Aksentiev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; Cardiologist, Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0507-520X>; aksentiev@mail.ru

Margarita S. Yakushina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Faculty Therapy Department, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, Regional Clinical Hospital; 3a, Internationalnaya St., Ryazan, 390039, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7957-8064>; citka-charly@yandex.ru

Alexander O. Antonenko, Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Emergency Medical Aid Hospital; 85, Stroykov St., Ryazan, 390026, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-4292-8796>; antonenko17031985@gmail.com

Stepan E. Lobkov, Student of the Faculty of Medicine, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390026, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-4307-8916>; stepan.lobkov.2002@mail.ru