

В НОМЕРЕ:

Контроль АД в период пандемии: результаты российской акции скрининга MMM21

Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении

Ингибитор активатора плазминогена-1 и жировые депо при сердечно-сосудистых заболеваниях

Прогнозирование каротидного атеросклероза у пациентов с избыточным весом и ожирением

Отдаленные результаты сочетанных операций коронарного шунтирования и КЭЭ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Валидность и надежность русскоязычной версии опросника CADE-Q II

Персонализированный подход в терапии: фокус на прогностические биомаркеры

Управление кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения

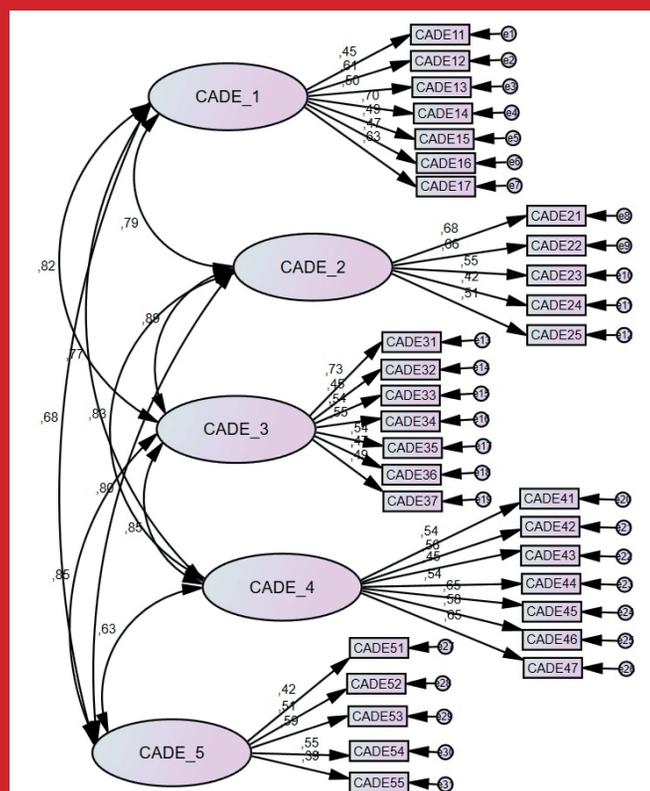


Рис. 1. Графическое представление стандартизированной факторной нагрузки вопросов опросника CADE-Q II.

Сокращения: CADE_1 — блок знаний “Медицинский диагноз”, CADE_2 — блок знаний “Факторы риска”, CADE_3 — блок знаний “Физические упражнения”, CADE_4 — блок знаний “Питание”, CADE_5 — блок знаний “Психосоциальные риски”, CADE11-55 — вопросы опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца CADE-Q II. См. на стр. 52.

В ФОКУСЕ:

Артериальная гипертензия и коморбидность. Ожирение. Сахарный диабет

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам
и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 27 (4) 2022

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

Галевич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Ревизивили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Виллевалде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО “Силицея-Полиграф”
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещенко А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.rosradio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 27 (4) 2022

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Kozjolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Svetlana V. Villevalde (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)

Oleg Yu. Atkov (Moscow)

Grigory P. Arutyunov (Moscow)

Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)

Valery V. Gafarov (Novosibirsk)

Anatoly V. Govorin (Chita)

Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)

Dmitry V. Duplyakov (Samara)

Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)

Anna V. Kontsevaya (Moscow)

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)

Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)

Sergey V. Nedogoda (Volgograd)

Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)

Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)

Igor V. Pershukov (Voronezh)

Konstantin V. Protasov (Irkutsk)

Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)

Elena A. Khludeeva (Vladivostok)

Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbayev (Kazakhstan)

Richard Ceska (Czech Republic)

Francesco Cosentino (Italy)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Gabinsky (USA)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Michel Komajda (France)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Fausto J. Pinto (Portugal)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Panagiotis Vardas (Greece)

Margus Viigimaa (Estonia)

Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Assistant Managing Editors

Evgeny A. Ryzhov

Elena V. Ryzhova

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*

Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543

e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ротарь О. П., Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Толкунова К. М., Горшевая А. Р., Коваленко К. А., Смирнова Е. А., Беленикина Я. А., Бикушова И. В., Керчева М. А., Сваровская А. В., Петрова М. М., Каскаева Д. С., Щербина П. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Левшин А. В., Шабельский А. О., Железняк Е. И., Карташова Е. А., Шаропова Ю. А., Черных Т. М., Деревянченко М. В., Федотов В. В., Шапошникова М. Ю., Makeeva E. P., Ulitina O. V., Menzorov M. V., Dolya E. M., Tanicheva A. A., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.
Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга MMM2021

Силкина С. Б., Антропова О. Н., Осипова И. В.
Суточный профиль периферического и центрального артериального давления у пациентов молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией

Трофимова Е. А., Киреева В. В., Усольцев Ю. К., Кирильчик С. В., Лепехова С. А., Апарцин К. А.
Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском

Чумакова Г. А., Гриценко О. В., Груздева О. В., Затеев А. В.
Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении

Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А., Иванов С. В., Барбараш О. Л.
Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях

Гаврилов Д. В., Кузнецова Т. Ю., Дружилев М. А., Корсаков И. Н., Гусев А. В.
Прогнозирование наличия субклинического каротидного атеросклероза у пациентов с избыточным весом и ожирением при помощи модели машинного обучения

Ласкова А. И., Лопатин Ю. М.
Валидность и надежность русскоязычной версии опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца CADE-Q II

Белов Ю. В., Устинова А. С., Ю Г. Х., Кравчук В. Н., Виноградов Р. А., Коротких А. В., Шматов Д. В., Гаврилов В. Ю., Крашенинникова Е. А., Морозов Д. Ю., Закрыев А. Б., Сухоручкин П. В., Матусевич В. В., Лидер Р. Ю., Захарова К. Л., Багдавадзе Г. Ш., Жарова А. С., Луценко В. А., Султанов Р. В., Беликов А. В., Ермаков В. С., Казанцев А. Н.
Отдаленные результаты сочетанных операций коронарного шунтирования и каротидной эндактерэктомии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

ORIGINAL ARTICLES

- 7 Rotar O. P., Erina A. M., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Tolkunova K. M., Gorshevaya A. R., Kovalenko K. A., Smirnova E. A., Belenikina Ya. A., Bikushova I. V., Kercheva M. A., Svarovskaya A. V., Petrova M. M., Kaskaeva D. S., Shcherbina P. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Levshin A. V., Shabelsky A. O., Zheleznyak E. I., Kartashova E. A., Sharapova Yu. A., Chernykh T. M., Derevyanchenko M. V., Fedotov V. V., Shaposhnikova M. Yu., Makeeva E. R., Ulitina O. V., Menzorov M. V., Dolya E. M., Tanicheva A. A., Konradi A. O., Shlyakhto E. V.
Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia
- 14 Silkina S. B., Antropova O. N., Osipova I. V.
Twenty-four-hour profile of peripheral and central blood pressure in young patients with high-normal blood pressure and hypertension
- 20 Trofimova E. A., Kireeva V. V., Usoltsev Yu. K., Kirilchik S. V., Lepekhova S. A., Apartsin K. A.
Circulating free DNA in hypertensive patients with high cardiovascular risk
- 25 Chumakova G. A., Gritsenko O. V., Gruzdeva O. V., Zateev A. V.
Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity
- 32 Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Bychkova E. E., Kuzmina A. A., Ivanov S. V., Barbarash O. L.
Features of plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by local fat depots of different localization in cardiovascular diseases
- 40 Gavrilov D. V., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A., Korsakov I. N., Gusev A. V.
Predicting the subclinical carotid atherosclerosis in overweight and obese patients using a machine learning model
- 48 Laskova A. I., Lopatin Yu. M.
Validity and reliability of the Russian-language version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire II
- 54 Belov Yu. V., Ustinova A. S., Yu G. Kh., Kravchuk V. N., Vinogradov R. A., Korotkikh A. V., Shmatov D. V., Gavrilov V. Yu., Krashenninnikova Y. A., Morozov D. Yu., Zakeryaev A. B., Sukhoruchkin P. V., Matusevich V. V., Lider R. Yu., Zakharova K. L., Bagdavazde G. Sh., Zharova A. S., Lutsenko V. A., Sultanov R. V., Belikov A. V., Ermakov V. S., Kazantsev A. N.
Long-term outcomes of combined coronary bypass surgery and carotid endarterectomy in patients with type 2 diabetes

Лосик Д. В., Фишер Е. В., Михеенко И. Л., Никитин Н. А., Минин С. М., Белобородов В. В., Романов А. Б.
Роль кардиоспецифических биомаркеров и эпикардального жира в диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В., Беляев Ю. Г., Толмачева А. В.
Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Лямина С. В., Калиш С. В., Лямина Н. П.
Персонализированный подход в терапии больных с артериальной гипертензией: фокус на прогностические биомаркеры

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Шикина Е. А., Земляной А. Б., Казубова Е. А., Уржумова Т. В., Крылова Н. П., Арабидзе Г. Г.
Клинический случай поражения периферических сосудов с развитием некроза кожи стоп и кистей у пациента с COVID-19

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А.
Мультиагонисты “инкретиновой оси” как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения

66 Losik D. V., Fisher E. V., Mikheenko I. L., Nikitin N. A., Minin S. M., Beloborodov V. V., Romanov A. B.
The role of cardiac biomarkers and epicardial fat in the diagnosis of heart failure in patients with various types of atrial fibrillation

73 Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Kazadaeva A. V., Belyaev Yu. G., Tolmacheva A. V.
Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

79 Lyamina S. V., Kalish S. V., Lyamina N. P.
Personalized management of hypertensive patients: focus on prognostic biomarkers

CLINICAL CASE

88 Shikina E. A., Zemlyanoy A. B., Kazubova E. A., Urzhumova T. V., Krylova N. P., Arabidze G. G.
Peripheral vascular lesions with the development of hand and foot skin necrosis in a patient with COVID-19: a case report

LITERATURE REVIEW

95 Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Chumakova G. A.
Multiagonists of the “incretin axis” as a promising tool for managing cardiometabolic risk in visceral obesity



Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга MMM2021

Ротарь О. П.¹, Ерина А. М.¹, Бояринова М. А.¹, Могучая Е. В.¹, Колесова Е. П.¹, Толкунова К. М.¹, Горшечная А. Р.¹, Коваленко К. А.², Смирнова Е. А.³, Беленикина Я. А.³, Бикушова И. В.³, Керчева М. А.⁴, Сваровская А. В.⁴, Петрова М. М.⁵, Каскаева Д. С.⁵, Щербина П. А.⁵, Никулина С. Ю.⁵, Чернова А. А.^{5,6}, Левшин А. В.⁷, Шабельский А. О.⁷, Железняк Е. И.⁸, Карташова Е. А.⁸, Шарапова Ю. А.⁹, Черных Т. М.⁹, Деревянченко М. В.¹⁰, Федотов В. В.¹⁰, Шапошникова М. Ю.¹⁰, Макеева Е. Р.¹¹, Улитина О. В.¹¹, Мензоров М. В.¹², Доля Е. М.¹³, Таничева А. А.¹, Конради А. О.¹, Шляхто Е. В.¹

Повторяющиеся карантинные и социальные ограничения во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) негативно сказались на здоровье населения в целом и на контроле артериальной гипертензии (АГ), в частности.

Цель. Оценить контроль АГ в российской популяции в период COVID-19 по результатам скрининга АГ May Measurement Month 2021 (MMM2021).

Материал и методы. В течение мая-августа 2021 г в скрининге принял участие 2491 участник из 11 регионов России. Участие в акции было добровольным без ограничения по полу, возраст старше 18 лет. Во время скрининга трехкратно измерялось артериальное давление (АД) с помощью автоматических и механических тонометров, заполнялся опросник о поведенческих факторах риска, наличии сопутствующей патологии и терапии. АГ была диагностирована при систолическом АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД ≥ 90 мм рт.ст. и/или приеме антигипертензивной терапии. В анкету были включены вопросы о перенесенной COVID-19, вакцинации и их влиянии на прием антигипертензивных препаратов.

Результаты. В анализ включены данные 2461 респондента от 18 до 92 лет, из них 963 — мужчины (39,1%). Доля пациентов с АГ составила 41,0%, среди них принимали антигипертензивную терапию 59,0% и эффективно лечились 30,9%. При сравнении с допандемическим периодом MMM 2018-2019 гг обращает внимание более высокая доля пациентов с АГ в российской выборке во время MMM2021 (41,0% vs 31,3%, $p < 0,001$) при сопоставимой пропорции пациентов с приемом антигипертензивной терапии (60,7% vs 59,0%, $p = 0,05$) и эффективности лечения (28,7% vs 30,9%, $p = 0,36$). Монотерапию принимали в 44,7% случаев, двойную комбинированную терапию — в 30,9% случаев, тройную комбинированную терапию — в 14,1%. У большей части респондентов (~90%) не проводилось коррекции антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19.

Заключение. По результатам скрининга АГ среди российских участников наблюдается сохраняющийся неэффективный контроль АГ, что может быть связано как с ухудшением паттерна поведенческих факторов риска, ограниченным доступом к медицинской помощи во время COVID-19, так и инертностью врачей и низкой приверженностью пациентов вследствие бессимптомного течения повышенного АД у большинства.

Ключевые слова: скрининг, артериальная гипертензия, артериальное давление, приверженность, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань; ⁴Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ⁵ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ⁶ФГБУ ФНКЦ ФМБА, Красноярск; ⁷ОГБУЗ Асиновская районная больница, Асино, Томская область; ⁸ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; ¹⁰ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград; ¹¹ГУЗ Городская клиническая больница святого апостола Андрея Первозванного, Ульяновск; ¹²ФГБОУ ВО УлГУ, Ульяновск; ¹³ФГАОУ ВО КФУ им. В. И. Вернадского, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Республика Крым, Россия.

Ротарь О. П.* — д.м.н., г.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, в.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5530-9772, Ерина А. М. — н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0003-0648-3421, Бояринова М. А. — м.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5601-0668, Могучая Е. В. — м.н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-1073-3844, Толкунова К. М. — аспирант Института медицинского образования, м.н.с. НИЛ популяционной генетики НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ "Центра персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-2083-0947, Горшечная А. Р. — студентка 3 курса Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-9437-9127, Коваленко К. А. — студентка 6 курса, ORCID: 0000-0002-6527-3347, Смирнова Е. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Беленикина Я. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7325-5448, Бикушова И. В. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4152-4885, Керчева М. А. — к.м.н., н.с., врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1444-1037, Сваровская А. В. — д.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-0794-2530, Щербина П. А. — студентка 6 курса, ORCID: 0000-0002-2255-5328, Никулина С. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, зав. отделом науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Левшин А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-3855-969X, Шабельский А. О. — врач отделения медицинской профилактики, ORCID: 0000-0001-6041-3331, Железняк Е. И. — к.м.н., врач-кардиолог, терапевт, ревматолог, ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5165-1044, Карташова Е. А. — к.м.н., врач-кардиолог, терапевт, ревматолог, доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-0912-2568, Шарапова Ю. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, доцент кафедры управления в здравоохранении, ORCID: 0000-0002-4269-2143, Черных Т. М. — профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-2673-091X, Деревянченко М. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, врач-терапевт клиники семейной медицины, ORCID: 0000-0002-6232-4583, Федотов В. В. — студент 3 курса 1 группы лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5768-2282, Шапошникова М. Ю. — студентка 3 курса 4 группы педиатрического факультета ФГБОУ ВО "ВолгГМУ" Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1832-7111, Макеева Е. Р. — к.м.н., доцент, врач-терапевт Центра здоровья "Перспектива", ORCID: 0000-0002-8524-

1094, Улитина О. В. — зав. отделением Центра здоровья “Перспектива”, ORCID: 0000-0002-4180-7535, Мензоров М. В. — д.м.н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6000-4850, Доля Е. М. — доцент кафедры внутренней медицины № 2, ORCID: 0000-0002-0766-3144, Таничева А. А. — исполнительный директор Общероссийской общественной организации “Российское кардиологическое общество”, ORCID: 0000-0001-9375-3340, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, директор НЦМУ “Центра персонализированной медицины”, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

Рукопись получена 20.03.2022
Рецензия получена 12.04.2022
Принята к публикации 16.04.2022



Для цитирования: Ротарь О. П., Ерина А. М., Бояринова М. А., Могучая Е. В., Колесова Е. П., Толкунова К. М., Горшевая А. Р., Коваленко К. А., Смирнова Е. А., Беленикина Я. А., Бикушова И. В., Керчева М. А., Сваровская А. В., Петрова М. М., Каскаева Д. С., Щербина П. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Левшин А. В., Шабельский А. О., Железняк Е. И., Карташова Е. А., Шарапова Ю. А., Черных Т. М., Деревянченко М. В., Федотов В. В., Шапошников М. Ю., Makeeva E. P., Улитина О. В., Мензоров М. В., Доля Е. М., Таничева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга MMM2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014. EDN AVGCIE

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rotar@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИМ — инфаркт миокарда, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia

Rotar O. P.¹, Erina A. M.¹, Boyarinova M. A.¹, Moguchaya E. V.¹, Kolesova E. P.¹, Tolkunova K. M.¹, Gorshevaya A. R.¹, Kovalenko K. A.², Smirnova E. A.³, Belenikina Ya. A.³, Bikushova I. V.³, Kercheva M. A.⁴, Svarovskaya A. V.⁴, Petrova M. M.⁵, Kaskaeva D. S.⁵, Shcherbina P. A.⁵, Nikulina S. Yu.⁵, Chernova A. A.^{5,6}, Levshin A. V.⁷, Shabelsky A. O.⁷, Zheleznyak E. I.⁸, Kartashova E. A.⁸, Sharapova Yu. A.⁹, Chernykh T. M.⁹, Derevyanchenko M. V.¹⁰, Fedotov V. V.¹⁰, Shaposhnikova M. Yu.¹⁰, Makeeva E. R.¹¹, Ulitina O. V.¹¹, Menzorov M. V.¹², Dolya E. M.¹³, Tanchicheva A. A.¹, Konradi A. O.¹, Shlyakhto E. V.¹

Repetitive quarantines and social restrictions during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic have negatively affected the population health in general, and the control of hypertension (HTN) in particular.

Aim. To evaluate the control of HTN in the Russian population during the COVID-19 period based on the results of screening for HTN May Measurement Month 2021 (MMM2021).

Material and methods. During May-August 2021, 2491 participants from 11 Russian regions took part in the screening. Participation was voluntary without restrictions on sex. All participants were over 18 years of age. During the screening, blood pressure (BP) was measured three times using automatic and mechanical BP monitors. In addition, a questionnaire was filled out on behavioral risk factors, comorbidities and therapy. HTN was diagnosed with systolic BP ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and/or taking antihypertensive therapy. The questionnaire included questions about prior COVID-19, vaccinations and their impact on the intake of antihypertensive drugs.

Results. The analysis included data from 2461 respondents aged 18 to 92, of which 963 were men (39,1%). The proportion of hypertensive patients was 41,0%, while among them 59,0% took antihypertensives and 30,9% were effectively treated. In comparison with pre-pandemic period according to MMM2018-2019, the higher proportion of HTN patients in the Russian sample was revealed during MMM2021 (41,0% vs 31,3%, $p < 0,001$) with a comparable proportion of patients receiving antihypertensive therapy (60,7% vs 59,0%, $p = 0,05$) and treatment efficacy (28,7% vs 30,9%, $p = 0,36$). Monotherapy was received in 44,7% of cases, while dual and triple combination therapy — in 30,9% and 14,1%, respectively. The majority of respondents (~90%) did not adjust their antihypertensive therapy during the COVID-19 pandemic.

Conclusion. According to HTN screening in Russia, there is persistent ineffective control of HTN, which may be due to both the worsening pattern of behavioral risk factors, limited access to healthcare during COVID-19, and the inertia of physicians and low adherence of patients due to the asymptomatic HTN course in the majority.

Keywords: screening, hypertension, blood pressure, adherence, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg; ³I. P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan; ⁴Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ⁵V. F. Voyno-

Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ⁶Federal Research and Clinical Center, Krasnoyarsk; ⁷Asinovskaya District Hospital, Asino, Tomsk region; ⁸Rostov State Medical, Rostov-on-Don; ⁹N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh; ¹⁰Volgograd State Medical University, Volgograd; ¹¹First-Called Apostle Andrew City Clinical Hospital, Ulyanovsk; ¹²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; ¹³V. I. Vernadsky Crimean Federal University, S. I. Georgievsky Medical Academy, Simferopol, Republic of Crimea, Russia.

Rotar O. P.* ORCID: 0000-0002-5530-9772, Erina A. M. ORCID: 0000-0003-0648-3421, Boyarinova M. A. ORCID: 0000-0002-5601-0668, Moguchaya E. V. ORCID: 0000-0003-0838-5390, Kolesova E. P. ORCID: 0000-0002-1073-3844, Tolkunova K. M. ORCID: 0000-0002-2083-0947, Gorshevaya A. R. ORCID: 0000-0001-9437-9127, Kovalenko K. A. ORCID: 0000-0002-6527-3347, Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Belenikina Ya. A. ORCID: 0000-0002-7325-5448, Bikushova I. V. ORCID: 0000-0002-4152-4885, Kercheva M. A. ORCID: 0000-0003-1444-1037, Svarovskaya A. V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Kaskaeva D. S. ORCID: 0000-0002-0794-2530, Shcherbina P. A. ORCID: 0000-0002-2255-5328, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Levshin A. V. ORCID: 0000-0002-3855-969X, Shabelsky A. O. ORCID: 0000-0001-6041-3331, Zheleznyak E. I. ORCID: 0000-0002-5165-1044, Kartashova E. A. ORCID: 0000-0003-0912-2568, Sharapova Yu. A. ORCID: 0000-0002-4269-2143, Chernykh T. M. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Derevyanchenko M. V. ORCID: 0000-0002-6232-4583, Fedotov V. V. ORCID: 0000-0001-5768-2282, Shaposhnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-1832-7111, Makeeva E. R. ORCID: 0000-0002-8524-1094, Ulitina O. V. ORCID: 0000-0002-4180-7535, Menzorov M. V. ORCID: 0000-0002-6000-4850, Dolya E. M. ORCID: 0000-0002-0766-3144, Tanchicheva A. A. ORCID: 0000-0001-9375-3340, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: rotar@almazovcentre.ru

Received: 20.03.2022 **Revision Received:** 12.04.2022 **Accepted:** 16.04.2022

For citation: Rotar O. P., Erina A. M., Boyarinova M. A., Moguchaya E. V., Kolesova E. P., Tolkunova K. M., Gorshevaya A. R., Kovalenko K. A., Smirnova E. A., Belenikina Ya. A., Bikushova I. V., Kercheva M. A., Svarovskaya A. V., Petrova M. M., Kaskaeva D. S., Shcherbina P. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Levshin A. V.,

Shabelsky A. O., Zheleznyak E. I., Kartashova E. A., Sharapova Yu. A., Chernykh T. M., Derevyanchenko M. V., Fedotov V. V., Shaposhnikova M. Yu., Makeeva E. R., Ulitina O. V., Menzorov M. V., Dolya E. M., Tanicheva A. A., Konradi A. O.,

Shlyakhto E. V. Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014. EDN AVGCIE

За последние 30 лет (с 1990 по 2019гг) количество пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 30-79 лет во всем мире увеличилось вдвое, при этом достижение целевого уровня артериального давления (АД) остается на уровне 18-23% [1].

В российской популяции по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в 2012-2013гг (12 регионов Российской Федерации (РФ)) распространенность АГ составляла 44%, доля лиц, достигающих уровня АД <140/90 мм рт.ст. — 22,7% (30,9% женщин и 14,4% мужчин) [2]. По данным исследования ЭССЕ-РФ-2 (2017г), где материалом для исследования послужили представительные выборки населения других 4 регионов России в возрасте 25-64 лет, ситуация сильно не изменилась: распространенность АГ — 44,2% и только 24,9% (34,1% женщины и 16,5% мужчины) достигают уровень АД ниже 140/90 мм рт.ст. [3]. В 2021г были впервые опубликованы результаты 6-летнего проспективного наблюдения за участниками когорты ЭССЕ-РФ из 11 регионов: была продемонстрирована самая низкая выживаемость у лиц с АГ, принимающих антигипертензивную терапию (АГТ), но не достигающих целевого АД, по сравнению с эффективно лечеными участниками, участниками с нелеченной АГ и нормотониками [4].

Также в 2021г были опубликованы результаты анализа долгосрочных трендов АГ в 14 независимых поперечных исследованиях, проведенных в России с 1975 по 2017гг и касающихся в общей сложности 137687 человек. Данные свидетельствуют о том, что начиная с 1975г распространенность повышенного АД среди населения России снижалась, но распространенность АГ оставалась стабильно высокой, причем выше, чем в Англии и США [5].

Уникальная возможность изучить контроль АГ при помощи скрининговой программы МММ — MAY MEASUREMENT MONTH предоставлена с 2017г по инициативе Международного общества АГ/Мировой антигипертензивной лиги и поддержке Российского кардиологического общества. С 2017г по 2021г во всем мире выполнен скрининг 4,2 млн человек из более чем 100 стран, при этом у 1 млн человек повышенное АД оставалось без лечения, или они получали недостаточную терапию и не достигали целевых цифр АД [6].

По результатам скрининга в 2017г в российской популяции вне зависимости от возраста и пола наблюдалась низкая осведомленность об уровне АД, недостаточная приверженность и достижение целевого уровня АД в рамках как первичной, так и вто-

ричной профилактики: 55,9% участников с АГ не достигали целевых значений АД, 20,3% не были осведомлены об АГ и не получали лечение вообще [7].

По результатам скрининга МММ 2019г в России сохранялся низкий контроль АД и низкая приверженность к приему АГТ (принимали медикаментозную терапию 62,5% больных АГ, недостаточный контроль АД (20-30%) наблюдался даже при использовании 4-5 препаратов) [8].

К сожалению, пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) не позволила провести акцию МММ в 2020г, что повышает интерес и значимость результатов скрининга в 2021г после года пандемии COVID-19. Акция скрининга МММ2021 была проведена при поддержке фармацевтической компании Сервье.

При изучении последствий социального дистанцирования во время пандемии были продемонстрированы как положительные факторы для улучшения контроля АГ (увеличение продолжительности сна, снижение стресса, связанного с работой, уменьшение шума и загрязнения окружающей среды), так и неблагоприятные факторы, способствующие дестабилизации АГ (увеличение уровня тревоги и депрессии, гиподинамией, повышенное потребление фаст-фуда, увеличение распространенности курения и потребления алкогольных напитков, снижение качества сна, увеличение массы тела) [9]. В литературе встречается скудное количество данных о частоте новых случаев АГ и дестабилизации ранее леченной АГ после перенесенной COVID-19.

Цель настоящего исследования — оценить контроль АГ в российской популяции в период COVID-19 по результатам скрининга АГ МММ2021.

Материал и методы

Дизайн кампании МММ2021 был построен по аналогии акции МММ2019, которая была подробно описана ранее [8]. В течение мая-августа 2021г (акция была продлена до августа в связи с ограничениями пандемии COVID-19) в скрининге принял участие 2491 человек из 10 регионов России (Санкт-Петербург, Белгород, Красноярск, Ростов-на-Дону, Рязань, Тамбов, Томск, Ульяновск, Волгоград, Воронеж). Участие в акции было добровольным без ограничения по полу, возраст обследуемых был старше 18 лет. Во время скрининга участникам измерялось АД с помощью автоматических и механических тонометров в положении сидя преимущественно на левой руке трехкратно с интервалом 1 мин. Средние показатели АД и пульса были рассчитаны по данным

Таблица 1

Контроль АГ в зависимости от пола

Показатели	Все	Мужчины	Женщины	P
САД, мм рт.ст.	126,0 (117,0; 137,5)	130,0 (120,0; 139,5)	123,0 (114,0; 135,0)	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (73,0; 85,0)	80,0 (75,0; 87,0)	79,0 (72,0; 85,0)	<0,0001
Об АГ ранее говорил врач (кроме гестационной АГ), n (%)	889 (36,2%)	351 (36,5%)	538 (35,9%)	0,78
Прием АГТ, n (%)	595 (24,2%)	236 (24,5%)	359 (24,0%)	0,76
Пропорция пациентов с АГ (АД >140/90 и/или прием АГТ), n (%)	1009 (41,0%)	431 (44,8%)	518 (38,6%)	0,002
Прием АГТ среди участников с АГ, n (%)	595 (59,0%)	236 (54,8%)	359 (62,1%)	0,02
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. среди принимающих АГТ, n (%)	312 (52,4%)	127 (53,8%)	185 (51,5%)	0,59
Достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. среди принимающих АГТ, n (%)	126 (21,2%)	47 (19,9%)	79 (22,0%)	0,54
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. среди всех участников с АГ, n (%)	312 (30,9%)	127 (29,5%)	185 (32,0%)	0,39
Достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. среди всех участников с АГ, n (%)	126 (12,5%)	47 (10,9%)	79 (13,7%)	0,19

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

трехкратных измерений. АГ была диагностирована при систолическом АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолическом АД ≥ 90 мм рт.ст., и/или приеме АГТ.

Заполнялась анкета по демографическим и антропометрическим данным, осведомленности о наличии повышенного АД, информация о приеме АГТ, статинов и ацетилсалициловой кислоты (АСК). Собиралась информация относительно сопутствующей патологии: сахарного диабета (СД), инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Также задавались вопросы о поведенческих факторах: курение, регулярное употребление алкоголя (>1 раза в нед.). Уточнялась информация о женском здоровье (заполнялись данные о повышении АД в период беременности; приеме гормональной терапии). В анкету были включены вопросы о перенесенной COVID-19 и вакцинации (результаты проведенного ранее теста полимеразной цепной реакции, влияние на уровень АД и изменения в приеме антигипертензивных препаратов, задавались вопросы о доступности препаратов для снижения АД).

В связи с недостаточным количеством данных из анализа была исключена информация о 30 респондентах. При оценке данных использовались следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего при нормальном распределении и медиана, перцентили при ненормальном распределении), построение таблиц сопряженности. Подгруппы по количественным показателям описывались с помощью медиан и квартилей. Сравнение подгрупп проводилось по критерию Манна-Уитни (в случае двух подгрупп) и по критерию Краскела-Уоллиса (если подгрупп больше двух). Сравнение подгрупп по качественным, дискретным показателям проводилось с помощью критерия хи-квадрат, а где возможно, с помощью точного критерия Фишера. Математико-статистический анализ данных реализовывался с использованием программы IBM SPSS 26.0.

Результаты

В анализ данных был включен 2461 респондент от 18 до 92 лет (медиана возраста 35 лет [23; 52]), из них 963 — мужчины (39,1%). Более трети, 874 человека (35,5%), были младше 25 лет. Распределение мужчин и женщин по возрасту было практически идентичным.

При изучении поведенческих факторов риска курение было выявлено у 506 (20,6%) участников и регулярное употребление алкоголя у 952 (38,7%) опрашиваемых с более высокой распространенностью среди мужчин. Из сопутствующих заболеваний в мужской популяции значимо чаще встречался только ИМ в анамнезе (66 (6,9%) vs 40 (2,7%), $p < 0,0001$) по сравнению с женщинами, при сопоставимой распространенности острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (29 (3,0%) vs 30 (2,0%)) и СД (88 (9,1%) vs 110 (7,3%)).

Результаты оценки контроля АГ с учетом гендерных особенностей представлены в таблице 1. У мужчин регистрировался более высокий уровень АД и пропорция участников с АГ по сравнению с женщинами, которые значимо чаще принимали антигипертензивные препараты. Обращает внимание, что только половина участников достигали целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. и одна пятая часть — <130/80 мм рт.ст. Среди всех пациентов с АГ вне зависимости от факта приема АГТ контроль АГ был достигнут лишь в 12,5-30,9% случаев в зависимости от применяемого критерия целевого уровня АД.

При оценке особенностей контроля АГ в зависимости от количества принимаемых антигипертензивных препаратов были получены следующие результаты (табл. 2): большинство леченных пациентов с АГ принимали монотерапию (44,7%), а 5 и более препаратов принимали всего 4,7%. По мере возрастания количества препаратов увеличивалась доля пациентов мужского пола, пациентов с СД, и уменьшалась доля эффективно леченных пациентов с АГ. При нарастании числа АГТ приверженность улучшалась,

Таблица 2

Характеристика участников в зависимости от количества антигипертензивных препаратов

Показатели	1 (n=266; 44,7%)	2 (n=184; 30,9%)	3 (n=84; 14,1%)	4 (n=33; 5,5%)	5 (n=28; 4,7%)	Всего (n=595)
Мужчины, n (%)	101 (38%)	65 (35%)	34 (40%)	18 (55%)	18 (64%)	236 (40%)
Пациенты с СД, n (%)	43 (16%)	44 (24%)	17 (20%)	12 (36%)	14 (50%)	130 (22%)
Достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. среди пациентов с АГ и АГТ, n (%)	142 (53%)	106 (58%)	38 (45%)	15 (45%)	11 (39%)	312 (52%)
Достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. среди пациентов с АГ и АГТ, n (%)	66 (25%)	37 (20%)	12 (14%)	8 (24%)	3 (11%)	126 (21%)
Регулярный прием АГТ препаратов, n (%)	136 (53%)	137 (77%)	66 (79%)	27 (84%)	23 (92%)	389 (67%)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет.

Таблица 3

Паттерн приема сопутствующей терапии статинами и АСК

Показатели	Прием статинов	Прием ацетилсалициловой кислоты
Пациенты с АГ, n (%)	265 (26,3%)	324 (32,1%)
Пациенты с АГ и АГТ, n (%)	251 (42,2%)	291 (48,9%)
Пациенты с СД и АГ, n (%)	79 (49,7%)	87 (54,7%)
Пациенты с СД и АГ+АГТ, n (%)	74 (56,9%)	80 (61,5%)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, СД — сахарный диабет.

Таблица 4

Сравнение российских и международных результатов акции МММ с 2017 по 2021гг

Параметр	Весь мир 2017 [10]	Россия 2017 [7]	Весь мир 2018 [11]	Весь мир 2019 [6]	Россия 2018-2019	Россия 2021
Количество участников, n	1201570	5660	1500000	1508130	7738	2461
Пропорция пациентов с АГ, %	34,9%	47,9%	33,4%	34%	31,3%	41%
Отсутствие целевого АД при приеме АГТ, %	46,3%	55,9%	40%	42%	52,7%	47,6%
Не получали терапию при наличии АГ, %	75,8%	65,4%	44,7%	45%	39,3%	41%
Целевое АД среди всех пациентов с АГ, %	Нет данных	Нет данных	33,2%	32%	28,7%	30,9%

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление.

пациенты реже пропускали прием препаратов. При оценке сопутствующей терапии было выявлено, что по-прежнему назначению АСК врачи уделяют больше внимания и пациенты охотнее принимают эту группу препаратов, которая ассоциируется с “разжижением крови” и предотвращением инсульта и ИМ. Вне зависимости от наличия СД у пациентов доля назначения АСК была выше по сравнению со статинами (табл. 3).

При анализе информации относительно COVID-19 было выявлено, что положительный тест на COVID-19 был получен у 734 (29,8%) лиц, не было продемонстрировано значимых различий среди пациентов с АГ (285 (28,3%)) и пациентов с АГ+АГТ (199 (33,5%)). Половина участников была вакцинирована от COVID-19 — 972 (48,8%) человека, также без значимых различий у пациентов с АГ (397 (49,3%)) и пациентов с АГ+АГТ (304 (51,8%)).

Только 461 (77,5%) респондент с АГ, принимающие АГТ, ответили на вопрос о влиянии COVID-19 на прием АГТ. Воздействие COVID-19 на прием АГТ респонденты оценили следующим образом: 89,4% участников не изменили свою схему лечения АГ,

0,9% — сообщили о недоступности принимаемой терапии, 4,3% изменили предыдущую терапию, 4,3% — были добавлены новые препараты, 0,9% — впервые инициировали АГТ, 0,2% — прекратили прием.

Для отслеживания динамики показателей контроля АГ с 2017 по 2021гг составлена таблица с данными международных и российских публикаций по результатам МММ (табл. 4). Значимых изменений показателей в период пандемии COVID-19 выявлено не было.

Обсуждение

По результатам скрининга АД МММ2021 среди российских участников доля пациентов с АГ составила 41,0%, среди них принимали АГТ 59,0% и эффективно лечились 30,9%, что не отличается значительно от результатов скрининга в популяционной выборке ЭССЕ-РФ в 2012-2013гг (44%, 50,5% и 22,7%, соответственно). При сравнении с допандемическим периодом МММ 2018-2019гг обращает внимание более высокая доля пациентов с АГ в российской выборке во время МММ2021 (41,0% vs 31,3%, $p < 0,001$) при сопоставимой пропорции пациентов с приемом АГТ

(60,7% vs 59%, $p=0,05$) и эффективности лечения (28,7% vs 30,9%, $p=0,36$). По сравнению с данными международного скрининга МММ2019 тоже отличается только пропорция пациентов с АГ (34,0% vs 41,0%, $p<0,001$). Возможно, увеличение доли пациентов с повышением АД стало единственным последствием коронавирусной эпидемии, т.к. по данным международного регистра “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ) для изучения особенностей течения COVID-19 и динамики коморбидных состояний у пациентов, перенесших COVID-19, было продемонстрировано, что через 3 и 6 мес. после перенесенного заболевания наиболее частым поводом для внепланового обращения была неконтролируемая АГ (40,2% и 37,1%, соответственно), а самым частым впервые установленным диагнозом наблюдения стала АГ (41,5% и 46,7%, соответственно) [12].

Стоит отметить тенденцию сохранения более высокого уровня АД и доли пациентов с АГ среди мужского населения России по сравнению с женским (44,8% vs 38,6%, $p=0,002$). Полученные нами результаты согласуются с данными исследования ЭССЕ-РФ-2 среди лиц в возрасте 25–64 лет, где распространенность АГ была значимо выше у мужчин, чем у женщин (49,1% vs 39,9%, $p<0,0005$) [3].

Как уже упоминалось, ухудшение контроля АГ может быть связано со снижением приверженности к здоровому образу жизни на фоне текущей пандемии: люди стали чаще курить, злоупотреблять алкоголем, позволять себе вредную еду [9]. По результатам скрининга МММ2021 курение встречалось у 20,6% обследованных, что выше, чем в предыдущие акции МММ (в 2017г 16,3% и в 2019г 17,4%). При оценке динамики регулярного употребления алкоголя по результатам акции МММ с 2017 по 2021г также отмечается рост с 6,3% в 2017г, 28,3% в 2019г до 38,7% в 2021г [7, 8]. Многие люди в связи с социальными ограничениями увеличили приобретение алкогольной продукции и, соответственно, потребление алкогольных напитков дома, что в некоторых странах привело даже к исчезновению спиртосодержащих напитков в супермаркетах [13]. Стоит отметить возможное влияние повышенной тревожности в виде страха за свою работу, экономическое положение, состояние здоровья близких людей, а также воздействие дезинформации через социальные сети. Недавно были опубликованы данные о значительном увеличении распространенности и бремени основных депрессивных и тревожных расстройств в результате пандемии COVID-19, что было связано с увеличением уровня инфицирования SARS-CoV-2 и снижением мобильности людей [14]. Fragoulis C, et al. в своей работе 2022г продемонстрировали, что основными причинами гипертонических кризов при обращении

в отделение экстренной помощи были стресс/тревожность (44,9%), повышенное потребление соли (33,9%) и неприверженность к АГТ (16,2%) [15]. Меры по сокращению потребления соли в российской популяции до сих пор остаются малоэффективными: по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ употребление соли достоверно выше среди лиц с АГ — 47,6% vs 44,5% у мужчин ($p=0,0079$) и 41,8% vs 38,8% ($p=0,0007$) у женщин. К сожалению, меньшее потребление соли регистрируется лишь среди пациентов, принимающих АГТ, причем мужчины ограничивают потребление солений и маринадов, а женщины снижают частоту потребления мяскоколбасных изделий [16].

Проблема достижения целевого уровня АД актуальна как на уровне российского здравоохранения, так и на мировом уровне [1]. При скрининге МММ2021 российские участники ответили, что принимали монотерапию в 44,7% и двойную комбинированную терапию в 30,9% случаев, тройную терапию в 14,1%, что демонстрирует сохраняющуюся инертность врачей по назначению комбинированной терапии со старта или интенсификации терапии при недостаточном эффекте. По результатам анализа выездной группой специалистов ФГБУ “НМИЦ ТПМ” Минздрава России критериев качества оказания медицинской помощи в рамках диспансерного наблюдения пациентам с АГ в 38 регионах в 2020г было показано, что целевой уровень АГ достигался только у 56,8% пациентов, врачи опасаются назначать два и более антигипертензивных препарата: у пациентов 2–3 степени АГ комбинированная терапия со старта была назначена только 32,6% пациентам [17]. Кроме того, согласно нашим результатам в выборке участников МММ2021 по мере возрастания количества препаратов уменьшалась доля эффективно леченных пациентов с АГ, хотя регулярность приема возрастала.

Стратегии сокращения распространения SARS-CoV-2, такие как физическое дистанцирование и ограничение поездок, а также опасения заражения SARS-CoV-2 затруднили приобретение лекарств, посещение лечебных учреждений и получение медицинской помощи. В некоторых случаях амбулаторные и стационарные услуги были прерваны или ресурсы перенаправлены на лечение пациентов с COVID-19 [9]. По данным скрининга МММ2021 у большей части респондентов (~90%) не проводилось коррекции АГТ в период пандемии COVID-19, что может быть связано не только с ограничением доступа к медицинской помощи, но отсутствием инициативы со стороны пациента вследствие бессимптомного течения повышенного АД у большинства.

При оценке сопутствующей терапии сохраняется дисбаланс большой доли лиц с назначением АСК и низкой пропорции лиц, принимающих ста-

тины для первичной профилактики. Пациенты с АГ и СД имеют высокий или очень высокий риск, что требует назначения статинов в большинстве случаев, а в нашем исследовании это составило всего 56,9% без динамики по сравнению с МММ2019 (50,9%). Рекомендуется проверять липидный профиль у всех пациентов с COVID-19 и не прекращать прием, а также назначать при легкой и среднетяжелой форме из-за долгосрочной пользы [18]. С 2017г изменился подход к назначению АСК со смещением в сторону вторичной профилактики, но в российской популяции врачей и пациентов сохраняется его популярность, что приводит к наличию приема АСК у 50-60% пациентов с АГ. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19 не рекомендуется прекращать прием АСК, но целесообразность

назначения АСК *de novo* с целью профилактики осложнения COVID-19 не доказана [18].

Заключение

Пандемия коронавирусной инфекции привела к серьезным изменениям образа жизни и состоянию здоровья населения, а дальнейшие последствия вынужденных изменений еще предстоит изучить. Очередная скрининговая акция МММ2021 среди российских участников продемонстрировала большие резервы для улучшения контроля АГ как в период пандемии, так и в последующее время.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
4. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А. и др. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003.
5. Churilova E, Shkolnikov VM, Shalnova SA, et al. Long-term trends in blood pressure and hypertension in Russia: an analysis of data from 14 health surveys conducted in 1975-2017. *BMC Public Health*. 2021;21(1):2226. doi:10.1186/s12889-021-12320-4.
6. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, on behalf of MMM Investigators. May Measurement Month 2019. The global blood pressure screening campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020;76:333-41.
7. Rotar O, Konradi A, Tanicheva A, et al. May Measurement Month 2017 in Russia: hypertension treatment and control — Europe. *European Heart Journal Supplements*. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(D):D101-D103. doi:10.1093/eurheartj/suz068.
8. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертонии в рамках российской акции скрининга МММ19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
9. Kreutz R, Dobrowolski P, Prejbisz A, et al. European Society of Hypertension COVID-19 Task Force Review. Lifestyle, psychological, socioeconomic and environmental factors and their impact on hypertension during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Hypertens*. 2021;39(6):1077-89. doi:10.1097/HJH.0000000000002770.
10. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, on behalf of the MMM Investigators. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health*. 2018;6(7):e736-e743. doi:10.1016/S2214-109X(18)30259-6.
11. Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, et al.; MMM Investigators. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 2019;40(25):2006-201. doi:10.1093/eurheartj/ehz300.
12. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
13. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Drinking alone: COVID-19, lockdown, and alcohol-related harm. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):625. doi:10.1016/S2468-1253(20)30159-X.
14. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398(10312):1700-12. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
15. Fragoulis C, Dimitriadis K, Sifi E et al. Profile and management of hypertensive urgencies and emergencies in the emergency cardiology department of a tertiary hospital: a 12-month registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(1):194-201. doi:10.1093/eurjpc/zwab159.
16. Karamnova NS, Maksimov SA, Shalnova SA, et al. Hypertension and dietary patterns of the adult population. Results of the Russian epidemiological study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2570. (In Russ.) Карамнова Н.С., Максимов С.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония и характер питания взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2570. doi:10.15829/1728-8800-2020-2570.
17. Drapkina OM, Shepel RN, Drozdova LYu, et al. Quality of follow-up monitoring of the adult population with grade 1-3 hypertension, with the exception of resistant hypertension, by primary care physicians in different Russian regions. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4332. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Дроздова Л.Ю. и др. Качество диспансерного наблюдения взрослого населения с артериальной гипертонией 1-3 степени, за исключением резистентной артериальной гипертонии, врачами-терапевтами участковыми медицинских организаций субъектов Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4332. doi:10.15829/1560-4071-2021-4332.
18. Interim guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022). (In Russ.) "Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022)" (утв. Минздравом России) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf.

Суточный профиль периферического и центрального артериального давления у пациентов молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией

Силкина С. Б.^{1,2}, Антропова О. Н.^{1,3}, Осипова И. В.^{1,3}

Цель. Оценка показателей суточного мониторинга периферического и центрального артериального давления (АД) у пациентов молодого возраста с высоко-нормальным АД (ВНАД) и эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Включено 112 пациентов с ВНАД или нелеченой АГ в возрасте 25-44 лет. Выполнено общеклиническое исследование, офисная оценка АД автоматическим тонометром "OMRON M2 Basic". Суточное мониторирование на плечевой артерии и аорте проводилось в течение 24 часов прибором VpLAB (ООО "Петр Телегин") с интегрированной системой Vasotens. В зависимости от показателей АД, пациенты разделены на группы: пациенты с ВНАД и пациенты с АГ. Проведена статистическая обработка и сравнительный анализ полученных данных.

Результаты. Обследовано 112 человек, группа ВНАД состояла из 47 пациентов, группа АГ — 65 больных. Средний возраст обследуемых — 34,7±3,2 лет. Параметры дневного и ночного периферического АД имели статистически значимые различия между группами ВНАД и АГ. Мониторирование АД на аорте выявило отличия: у пациентов с АГ показатели центрального АД днем и в ночные часы отражали большие значения по сравнению с пациентами из группы ВНАД. Число дипперов по периферическому систолическому АД (САД) было больше на четверть ($p=0,038$) в группе ВНАД, чем в группе АГ. По снижению диастолического АД (ДАД) различий не было выявлено. Показатели снижения САД на аорте между группами ВНАД и АГ были сопоставимыми. Среди гипертоников дипперов по ДАД на аорте было больше на 20% ($p=0,04$), чем в группе ВНАД. По индексу аугментации и по индексу амплификации, приведенным к частоте сердечных сокращений, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Заключение. Выявлены межгрупповые и внутригрупповые различия по типам суточного индекса в зависимости от периферического и центрального АД. Референсные показатели и прогностическое значение параметров центрального АД требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: суточное мониторирование, высокое нормальное артериальное давление, артериальная гипертензия, центральное артериальное давление.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Диагностический центр Алтайского края, Барнаул; ³Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО "РЖД", Барнаул, Россия.

Силкина С. Б.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6233-7202, Антропова О. Н. — очный аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-8282-2574, Осипова И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-6845-6173.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): s.shel@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНАД — высоко-нормальное артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, ЦАД — центральное артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, Alx — индекс аугментации, PPA — индекс амплификации пульсового давления.

Рукопись получена 31.10.2021

Рецензия получена 21.11.2021

Принята к публикации 04.01.2022



Для цитирования: Силкина С. Б., Антропова О. Н., Осипова И. В. Суточный профиль периферического и центрального артериального давления у пациентов молодого возраста с высоко-нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4754. doi:10.15829/1560-4071-2022-4754. EDN BMFJ

Twenty-four-hour profile of peripheral and central blood pressure in young patients with high-normal blood pressure and hypertension

Silkina S. B.^{1,2}, Antropova O. N.^{1,3}, Osipova I. V.^{1,3}

Aim. To evaluate indicators of daily monitoring of peripheral and central blood pressure in young patients with high-normal blood pressure (HNBP) and essential hypertension (HTN).

Material and methods. One hundred twelve patients with HNBP or untreated hypertension aged 25-44 years were included. General clinical investigations were performed. An office blood pressure (BP) were assessed using an automatic BP monitor OMRON M2 Basic. Twenty-four-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) on the brachial artery and aorta was carried out for 24 hours using the VpLAB system (ООО Petr Telegin) with an integrated Vasotens system. Depending on BP, patients were divided into groups: with HNBP and hypertension. Statistical processing and comparative analysis of the obtained data were carried out.

Results. HNBP group consisted of 47 patients, while the HTN group consisted of 65 patients. The mean age of patients was 34,7±3,2 years. The parameters of daytime

and nighttime peripheral BP had significant differences between the HNBP and HTN groups. Aortic BP monitoring revealed following differences: in patients with HTN, central BP values during the day and at night reflected higher values compared to patients from the HNBP group. The number of dippers for peripheral systolic blood pressure (SBP) was more by a quarter ($p=0,038$) in the HNBP group than in the HTN group. There were no differences in the reduction of diastolic blood pressure (DBP). The reduction in aortic SBP between the groups of HNBP and HTN were comparable. Among hypertensive patients, DBP dippers on the aorta were 20% higher ($p=0,04$) than in the HNBP group. According to the augmentation and the amplification index reduced to heart rate, there were no significant differences between the groups.

Conclusion. Intergroup and intragroup differences were revealed depending on the types of 24-hour profile depending on peripheral and central BP. Reference values and predictive value of central BP require further research.

Keywords: ambulatory monitoring, high normal blood pressure, hypertension, central blood pressure.

Relationships and Activities: none.

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²Diagnostic Center of the Altai Krai, Barnaul; ³Departmental Clinical Hospital at the station of Barnaul of Russian Railways, Barnaul, Russia.

Silkina S. B.* ORCID: 0000-0002-6233-7202, Antropova O. N. ORCID: 0000-0001-8282-2574, Osipova I. V. ORCID: 0000-0002-6845-6173.

*Corresponding author:
s.shel@mail.ru

Received: 31.10.2021 **Revision Received:** 21.11.2021 **Accepted:** 04.01.2022

For citation: Silkina S. B., Antropova O. N., Osipova I. V. Twenty-four-hour profile of peripheral and central blood pressure in young patients with high-normal blood pressure and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4754. doi:10.15829/1560-4071-2022-4754. EDN BMFJ

Самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием и важнейшим фактором риска инфаркта миокарда, мозгового инсульта, хронической болезни почек является артериальная гипертензия (АГ). Согласно результатам многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ 2012–2013 гг., распространенность АГ у нас в стране составляет 44%, в молодом возрасте достигает 33,2%. В качестве “предвестника” АГ рассматривают высоко-нормальное артериальное давление (ВНАД). Определено, что кардиоваскулярный риск у пациентов с ВНАД выше, чем у нормотоников [1, 2]. В нашей стране распространенность ВНАД среди лиц молодого возраста достигает 19% (22% — мужчины, 16% — женщины) [3].

Согласно современным клиническим рекомендациям, для установления диагноза АГ необходимо использовать показатели офисного и амбулаторного измерения артериального давления (АД). Суточный мониторинг АД является “золотым стандартом” в диагностике АГ. Современное программное обеспечение, установленное на оборудовании для суточного мониторирования АД, позволяет неинвазивным методом одновременно проводить оценку и анализ параметров суточного профиля периферического и центрального АД (ЦАД). Показатели ЦАД и формы пульсовой волны в большей степени отражают истинную нагрузку на стенку крупных сосудов и левый желудочек. Ряд исследований подчеркнули прогностическую значимость показателей ЦАД у пациентов с АГ, продемонстрировав прямую зависимость между повышением пульсового давления (ПАД) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), нарушением перфузии миокарда, ремоделированием экстракраниальных и интракраниальных артерий. Кроме того, рост ПАД на аорте ассоциирован с нарушениями коронарного и мозгового кровотока [4–6]. Подобные исследования у лиц с ВНАД проведены не были.

Периферическое систолическое АД (САД) на плечевой артерии, несмотря на простоту и доступность измерения, не должно заменять оценку показателей ЦАД, особенно у молодых лиц. Поскольку у здоровых людей в молодом возрасте эластические

свойства артерий разных участков артериального дерева неодинаковы: центральные артерии снабжены большим количеством эластических волокон, поэтому их жесткость меньше периферических артерий. Уменьшению емкости периферических артерий способствует вазомоторный тонус, зависящий от состояния эндотелиальной функции, активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Такие различия в гистологическом строении и регуляции обуславливают феномен амплификации у молодых, который больше выражен на плечевой артерии. У молодых лиц в сосудах эластического типа возврат отраженной волны в корень аорты приходится на фазу диастолы. При увеличении жесткости артерий, которое отмечается у пациентов с АГ, увеличивается скорость распространения пульсовой волны, и отраженная волна появляется в центральных артериях раньше, т.е. в фазу систолы. Это приводит к повышению САД в аорте и к снижению диастолического АД (ДАД).

Несмотря на изученные анатомо-физиологические механизмы формирования ЦАД и изученную его роль в поражении органов-мишеней при АГ, общепринятые референсные значения для ЦАД не определены. Оценка суточных параметров АД, установление различий между показателями ЦАД и периферического АД в дневное и ночное время у пациентов с ВНАД и АГ представляет большой научно-практический интерес. Такие данные помогут более точно оценить сердечно-сосудистый прогноз у лиц молодого возраста с ВНАД и повысить качество лечебно-профилактических мероприятий у данной категории пациентов.

Цель исследования — оценить показатели суточного мониторирования периферического и ЦАД у пациентов молодого возраста с ВНАД и АГ.

Материал и методы

Выполнено исследование, в которое были включены 112 пациентов с ВНАД или нелеченой АГ в возрасте 25–44 лет. Критериями включения в исследование были: мужчины и женщины в возрасте от 25–44 лет, критерии ВНАД или АГ при офисном измерении АД и отсутствие регулярного приема антигипер-

тензивных препаратов. Критериями исключения из исследования были отказ от участия в исследовании, беременность, вторичные формы АГ, ассоциированные клинические состояния, сахарный диабет (типы 1 или 2), нарушение ритма высоких градаций, хроническое заболевание в стадии обострения, аутоиммунные заболевания, наследственно-дегенеративные заболевания, онкологические заболевания, послеоперационный период.

Общеклиническое обследование было проведено всем пациентам. Офисная оценка АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) производилась на обеих руках автоматическим тонометром “OMRON M2 Basic” с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт.ст. (ESH, 2002), согласно инструкции по правильному измерению АД, изложенной в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2018). Первоначально на основании офисного АД 51 пациент имел критерии ВНАД (АД 130/85-139/89 мм рт.ст.) и 61 больной — АГ (АД 140/90 мм рт.ст. и более). После проведения суточного мониторирования АД у 4 пациентов выявлена маскированная форма АГ, эти пациенты в дальнейшем рассматривались в соответствующей группе. Таким образом, после оценки офисного и суточного АД численность группы ВНАД составила 47 пациентов, группы АГ — 65 человек молодого возраста.

Суточное мониторирование проводилось в течение 24 часов прибором VpLAB (ООО “Петр Телегин”) с интегрированной системой Vasotens®, позволяющей оценивать показатели ЦАД наряду с традиционным суточным мониторированием АД на плечевой артерии. Результаты анализировались при наличии не менее 80% успешных измерений. Проводился анализ следующих показателей: среднее САД и среднее ДАД в дневное время, среднее САД и среднее ДАД в ночное время, среднее ПАД, степень ночного снижения САД и ДАД. Для оценки параметров центральной гемодинамики использовались показатели: среднее центральное САД и ДАД аорты днем, среднее САД и ДАД аорты ночью, центральное САД и ДАД за 24 ч, среднее пульсовое давление аорты, индекс амплификации (РРА) и индекс аугментации (АІх). АІх или индекс прироста пульсовой волны измеряется в процентах и представляет собой соотношение амплитуд прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. За амплификацию ПАД принималось отношение ПАД в плечевой артерии к центральному ПАД. Для АІх в аорте и для амплификации ПАД существует зависимость от ЧСС, поэтому в исследовании анализировались РРА ПАД и АІх в аорте, приведенный к ЧСС 75 уд./мин.

Учитывая тот факт, что должные величины для ЦАД при суточном мониторировании в современных клинических рекомендациях не определены, за ре-

ференсные были приняты рекомендуемые параметры [7]. Оценка суточного ритма проводилась в соответствии с традиционной классификацией суточного индекса (СИ), по степени снижения АД в плечевой артерии: нормальная степень снижения ночного АД (“дипперы”) — $10\% < СИ \text{ САД} < 20\%$, недостаточная степень ночного снижения АД (“нон-дипперы”) — $0\% < СИ \text{ САД} < 10\%$, повышенная степень ночного снижения АД (“овер-дипперы”) — $СИ \text{ САД} > 20\%$, устойчивое повышение ночного АД (“найт-пикеры”) — $СИ \text{ САД} < 0$.

Статистический анализ проводился с помощью пакета встроенных функций программы Microsoft Excel 2010 и программного обеспечения Statistica 10.0 Trial (Statsoft Inc.) с учетом типа распределения данных. Данные представлены для качественных переменных в виде частоты встречаемости (%), для количественных — как медиана Ме [25;75 перцентиль]. Для статистической проверки гипотезы о равенстве числовых характеристик в сравниваемых группах использовался непарный критерий Манна-Уитни с расчетом смещения распределений с построением 95% доверительного интервала (95% ДИ), сравнение номинальных признаков независимых выборок проводили посредством двустороннего анализа долей и двустороннего критерия Фишера. Нулевую статистическую гипотезу отвергали при $p < 0,05$, нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО “Алтайский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Всего обследовано 112 человек, из них 81 мужчина и 31 женщина. Средний возраст обследуемых в общей группе составил $34,7 \pm 3,2$ лет. В группе с ВНАД состояло 47 человек, средний возраст пациентов составил $32,3 \pm 6,6$ лет, в группе с АГ состояло 65 человек, средний возраст — $36 \pm 6,5$ лет. Анамнестически установлено, что длительность повышения АД у пациентов с ВНАД составила 2 [0;5] года, у пациентов с АГ продолжительность гипертензии в среднем составила 1 [0;3] год. Средние показатели офисного АД у пациентов с ВНАД были ниже по сравнению с АГ для САД на 7,7% ($p < 0,001$), для ДАД — на 14,3% ($p < 0,001$) (табл. 1).

По данным суточного мониторирования АД имелись статистически значимые различия между груп-

Таблица 1

Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Параметры	ВНАД (n=47)	АГ (n=65)	U-критерий Манна-Уитни	
			Различие [95% ДИ]	p
Возраст, годы	32 [26,5;37]* 32,3±6,6	36,5 [32;40] 36±6,5	4 [2;6]	<0,001
Длительность повышения АД, годы	2 [0;5]	1 [0;3]	0 [-2;0]	0,182
Офисное САД, мм рт.ст.	130 [120;134]*	140 [140;150]	15 [10;20]	<0,001
Офисное ДАД, мм рт.ст.	80 [80;87]*	90 [85;100]	10 [5;10]	<0,001

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия между группами ВНАД и АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНАД — высоко-нормальное артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 2

Показатели суточного мониторирования периферического и ЦАД

Параметры	ВНАД (n=47)	АГ (n=65) Различие [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни		
			р		
АД днем, мм рт.ст.	САД плеч	124 [118;127]	133 [128;140]*	12 [8;17]	<0,001
	ДАД плеч	71 [68;74]	84 [76;90]*	11 [7;15]	<0,001
	САД аорт	108 [105;112]	121 [116;126]*	12 [8;18]	<0,001
	ДАД аорт	75 [72;79]	84 [80;91]*	10 [5;14]	<0,001
АД ночью, мм рт.ст.	САД плеч	106 [101;113]	117 [110;124]*	11 [7;15]	<0,001
	ДАД плеч	63 [60;67]	71 [64;76]*	8 [4;11]	<0,001
	САД аорт	96 [93;98]	107 [104;112]*	12 [8;16]	<0,001
	ДАД аорт	63 [62;68]	74 [67;76]*	8 [4;13]	<0,001

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия с группой АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНАД — высоко-нормальное артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от СИ (%)

Тип суточной кривой	Дипперы	Нон-дипперы	Найт-пикеры	Овер-дипперы	
ВНАД	САД плеч	81,5	18,5	0	0
	ДАД плеч	56,3	29,6	14,1	0
	САД аорт	66,7+	33,3+	0	0
	ДАД аорт	60	26,7	13,3	0
АГ	САД плеч	56,7*	37,3*	4	2
	ДАД плеч	63,3	24,5	10,2	2
	САД аорт	54,5	45,5	0	0
	ДАД аорт	81,8*+	18,2	0	0

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия с группой АГ, + — $p < 0,05$, статистически значимые различия (внутригрупповое сравнение по СИ на плечевой артерии и на аорте).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВНАД — высоко-нормальное артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс.

Таблица 4

Показатели ригидности сосудистой стенки по данным суточного мониторирования

Показатели ЦАД	ВНАД (n=47)	АГ (n=65)	Различие [95% ДИ]	p
ПАД аорты, мм рт.ст.	33 [30,3;35]*	40 [32;45,5]	7 [1;12]	0,024
Alx приведенный к ЧСС	-11 [-13;4]	-4 [-6;1]	6 [-5;8]	0,874
PPA приведенный к ЧСС	146 [140;148]	142 [139;145]	-2 [-6;2]	0,265

Примечание: * — статистически значимые различия с группой АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВНАД — высоко-нормальное артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ПАД — пульсовое артериальное давление, ЦАД — центральное артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, Alx — индекс аугментации, PPA — индекс амплификации пульсового давления.

пами ВНАД и АГ: параметры САД дневного и ночного были ниже на 7,3% ($p < 0,001$) и 10,4% ($p < 0,001$), соответственно, ДАД дневное и ночное — на 18,3% ($p < 0,001$) и 12,7% ($p < 0,001$), соответственно (табл. 2).

При неинвазивном мониторинговании АД на аорте удалось выявить отличия показателей центрального САД и ДАД между группами ВНАД и АГ: у пациентов с ВНАД показатели центрального САД днем и в ночные часы отражали меньшие значения, по сравнению с пациентами из группы АГ на 12,0% и 11,5% ($p < 0,001$), центральное ДАД при ВНАД было ниже на 10,4% и 17,4% ($p < 0,001$), соответственно, днем и ночью (табл. 2). В группе ВНАД у всех пациентов показатели САД и ДАД на аорте были ниже предложенных референсов. В группе АГ у 19,1% (12 пациентов) показатели центрального САД были > 125 мм рт.ст., и при этом значения ДАД на аорте составляли < 90 мм рт.ст. Изолированная диастолическая гипертензия на аорте выявлена у 9,5% (6 пациентов) с АГ. В среднем разница между САД на плечевой артерии и аорте составляла 12 [9;14] мм рт.ст. у пациентов с ВНАД, в группе АГ данный показатель составил — 11 [7;17] мм рт.ст., $p = 0,34$. Разница между периферическим и центральным САД > 20 мм рт.ст. не выявлена у пациентов с ВНАД, но выявлена у 9% пациентов с АГ, $p = 0,04$.

Оценена эффективность физиологического снижения АД в ночное время (табл. 3). Среди лиц с ВНАД достаточное снижение периферического САД отмечалось чаще на четверть ($p = 0,038$), а неблагоприятный нон-дипперный вариант реже в 2,0 ($p < 0,05$) раза, чем в группе с АГ. Другие типы суточных кривых встречались с сопоставимой частотой. По СИ ДАД различий не было выявлено. По степени снижения САД в аорте группы ВНАД и АГ были сопоставимы, число дипперов по ДАД на аорте было больше на 20% ($p = 0,04$) при ВНАД. Внутригрупповое сравнение показало, в группе ВНАД нон-дипперов по центральному САД выявлено на 14,8% ($p < 0,05$) больше, чем по показателю САД на плечевой артерии. Между степенью снижения ДАД на плече и на аорте значимых отличий не выявлено. У пациентов с АГ, напротив, установлено более эффективное снижение ДАД по центральному показателю, чем по периферическому на 18,5% ($p < 0,05$).

Результаты изучения параметров центральной пульсовой волны, косвенно отражающие состояние сосудистой стенки, приведены в таблице 4. Показатель ПАД у пациентов с АГ был на 7 мм рт.ст. ($p = 0,024$) выше, чем у пациентов с ВНАД. По АІх и по РРА, приведенным к ЧСС, статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Обсуждение

Проведенные исследования по изучению суточного мониторингования АД у лиц молодого возраста

демонстрируют ряд особенностей показателей у данной категории пациентов. В одном из отечественных исследований показано, что у лиц с ВНАД имеются статистически значимые различия с группой нормотензивных пациентов по уровням среднесуточного АД, АД в дневное и ночное время. При сравнении групп ВНАД и АГ по аналогичным параметрам статистически значимых различий выявлено не было. В этом же исследовании показано, что только в дневное время индекс времени САД у пациентов с АГ выше, чем у пациентов с ВНАД [8]. В нашем исследовании между группами ВНАД и АГ статистически значимые различия выявлены и по периферическим, и по центральным показателям суточного АД, в большей степени разница отмечалась по показателям в дневные часы, это отражает большую нагрузку повышенным АД у лиц с АГ в дневное время.

Еще в 2005г в исследовании Н. П. Ляминой, Н. А. Брояка показано, что в молодом возрасте при АГ 1 стадии у 58,5% пациентов отмечается повышенная вариабельность АД (преимущественно в дневное время). В этом же исследовании приводятся данные, у пациентов молодого возраста с более высокой вариабельностью АД отмечались более высокие показатели ПАД на фоне отсутствия клинических признаков атеросклероза. Полученные нами данные не вступают в противоречие с результатами ранее проведенных отечественных исследований, у пациентов с АГ в нашем исследовании также отмечались более высокие показатели ПАД, что является косвенным признаком увеличения ригидности сосудистой стенки.

Центральное САД и ПАД оказывают непосредственное повреждающее действие на органы-мишени и обладают более высоким прогностическим значением. Ряд исследований продемонстрировали сравнительный суточный профиль показателей АД на плечевой артерии и аорте у пациентов с ранним нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом, на разных стадиях хронической болезни почек, при хронических обструктивных заболеваниях легких [9-11]. Особенности суточного профиля ЦАД у лиц молодого возраста с ВНАД не до конца изучены. Нельзя исключить, что именно показатели АД в аорте смогут стать актуальным критерием диагностики не только АГ, но предгипертензивных состояний. Как уже упоминалось ранее, референсные показатели центрального САД и ДАД в зависимости от категорий плечевого АД не разработаны. В нашей стране проведено одномоментное исследование с включением 327 лиц молодого возраста, предложены пороговые диагностические значения и категории САД и ДАД на аорте с учетом риска развития ГЛЖ у лиц молодого возраста. Согласно этому исследованию, ЦАД в пределах 115/85-124/89 мм рт.ст. соответствует категории ВНАД, а ЦАД $> 125/90$ мм рт.ст. соответствует АГ [7, 12]. В нашем исследовании

в группах ВНАД и АГ параметры центрального САД и ДАД у большинства пациентов были несколько ниже тех, которые предложены в качестве референсных значений.

Важным представляется анализ СИ по АД на плечевой артерии и аорте. Результаты исследования демонстрируют, что для группы АГ частота типов суточной кривой не изменялась при оценке по периферическому и ЦАД. В то же время у пациентов с ВНАД выявлены различия между суточным ритмом периферического и ЦАД. Полученные результаты, вероятно, объясняются особенностями отраженной волны в дневные и ночные часы. Учитывая известную роль нон-дипперного типа суточной кривой в развитии поражения органов-мишеней, полученные данные интересны в плане прогностического влияния СИ периферического и ЦАД [13].

Литература/References

1. Duan W, Wu J, Liu S, et al. Impact of Prehypertension on the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in a Chinese Rural Cohort. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):465-70. doi:10.1093/ajh/hpaa019.
2. Niiranen TJ, Larson MG, McCabe EL, et al. The Prognosis of Prehypertension without Progression to Hypertension. *Circulation*. 2017;136(13):1262-4. doi:10.1161/CirculationAHA.117.029317.
3. Efremova YuE, Oshchepkova EV, ZHernakova YuV, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in persons with high normal blood pressure in the Russian Federation (according to the ESSE-RF epidemiological study). *Systemic hypertension*. 2017;14(1):6-11. (In Russ.) Ефремова Ю. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением в российской Федерации (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2017;14(1):6-11. doi:10.26442/SG29159.
4. Chen Y, Liu JH, Zhen Z, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. *J Investig Med*. 2018;66(2):319-24. doi:10.1136/jim-2017-000513.
5. Omboni S, Posokhov I, Parati G, et al. Variable association of 24-h peripheral and central hemodynamics and stiffness with hypertension-mediated organ damage: the VASOTENS Registry. *J Hypertens*. 2020;38(4):701-15. doi:10.1097/HJH.0000000000002312.
6. Zamani P, Lilly SM, Segers P, et al. Pulsatile Load Components, Resistive Load and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Card Fail*. 2016;22(12):988-95. doi:10.1016/j.cardfail.2016.04.011.
7. Kuznetsov AA, Tsvetkova EE, Denisova DV, et al. Central aortic pressure: reference and diagnostic values. *Kardiologiya*. 2019;59(3):11-7. (In Russ.) Кузнецов А. А., Цветкова Е. Е., Денисова Д. В. и др. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения. *Кардиология*. 2019;59(3):11-7. doi:10.18087/cardio.2019.3.10235.
8. Evseveva ME, Mishchenko EA, Rostovtseva MV, et al. Daily blood pressure profile in young people with signs of prehypertension. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2013;19(3):262-9. (In Russ.) Евсеева М. Е., Мищенко Е. А., Ростовцева М. В. и др. Суточный профиль артериального давления у лиц молодого возраста с признаками предгипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(3):263-9. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-3-263-269.
9. László A, Reusz G, Nemcsik J. Ambulatory arterial stiffness in chronic kidney disease: a methodological review. *Hypertens Res*. 2016;39:192-8. doi:10.1038/hr.2015.137.
10. Skibitsky VV, Gutova SR, Fendrikova AV. Features of the daily profile of blood pressure, vascular stiffness and central aortic pressure in patients with arterial hypertension with early disorders of carbohydrate metabolism. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(2):127-34. (In Russ.) Скибицкий В. В., Гугова С. П., Фендрикова А. В. Особенности суточного профиля артериального давления, сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных артериальной гипертензией с ранними нарушениями углеводного обмена. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(2):127-34. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-2-127-134.
11. Aksenova TA, Gorbunov VV, Parkhomenko IV. 24-hour monitoring central aortic pressure in patients with hypertensive disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Med (Mosk)*. 2013;91:43-7. (In Russ.) Аксенова Т. А., Горбунов В. В., Пархоменко И. В. 24-часовое мониторирование центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2013;91:43-7.
12. Kotovskaya YuV, Semagina IM, Kobalava ZhD. Comparative analysis of the daily blood pressure profile in the brachial artery and aorta with simultaneous monitoring in patients with untreated arterial hypertension. *Arterial hypertension*. 2015;21(6):567-76. (In Russ.) Котовская Ю. В., Семагина И. М., Кобалава Ж. Д. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления в плечевой артерии и аорте при одновременном мониторировании у больных нелеченной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(6):567-76. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-6-567-576.
13. Salles GF, Rebaldi G, Fagard RH, et al. Investigators Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693-700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.

Заключение

У лиц молодого возраста одновременное мониторирование периферического и ЦАД показало большие значения АД в группе АГ по сравнению с пациентами из группы ВНАД. У 19,1% пациентов с АГ имеется изолированное повышение центрального САД, у 9,5% — изолированное повышение центрального ДАД, остальные пациенты (71,4%) имели систоло-диастолическую АГ. Выявлены межгрупповые и внутригрупповые различия по типам СИ в зависимости от периферического и ЦАД. Референсные показатели и прогностическое значение параметров ЦАД требует дальнейшего изучения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.



Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском

Трофимова Е. А.¹, Киреева В. В.^{1,2}, Усольцев Ю. К.¹, Кирильчик С. В.³, Лепехова С. А.², Апарцин К. А.²

Цель. Оценка уровня свободно циркулирующей ядерной ДНК (ядДНК) и митохондриальной ДНК (мтДНК) у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР).

Материал и методы. В исследование включены 70 пациентов, из которых 51 пациент с артериальной гипертензией (АГ) и 19 практически здоровых. Исследование уровня свободно циркулирующей ядДНК и мтДНК проведено методом количественной полимеразной цепной реакции. Дополнительно анализировали демографические данные, сопутствующие заболевания, факторы риска, наследственность, результаты общего и биохимического анализа крови, электрокардиографии и эхокардиографии.

Результаты. Уровень ядДНК у пациентов с АГ статистически значимо выше, чем у условно здоровых пациентов: Me (LQ; UQ) — 227 (110; 370) копий/мл и 88 (62; 116) копий/мл, соответственно ($p < 0,0001$). У больных АГ с очень высоким ССР уровень ядДНК и мтДНК существенно выше по сравнению с условно здоровыми пациентами: 294 (154; 489) копий/мл vs 88 (62; 116) копий/мл, $p < 0,0001$; 56731 (42531; 129375) копий/мл vs 35156 (18325; 54956) копий/мл, $p = 0,015$.

Заключение. Уровень свободно циркулирующей ДНК у больных АГ с очень высоким ССР достоверно повышается, в связи с чем данный показатель может быть маркером ССР.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, свободно циркулирующая ДНК, ядерная ДНК, митохондриальная ДНК, сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУЗ Клиническая Больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск; ²ФГБУН Иркутский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск; ³ГБУЗ Областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия.

Трофимова Е. А.* — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-6629-0168, Киреева В. В. — к.м.н., зам. главного врача, с.н.с. ФГБУН ИНЦ СО РАН, ORCID: 0000-0003-3696-9799, Усольцев Ю. К. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-2826-5911, Кирильчик С. В. — к.б.н., биолог клинично-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-9997-6294, Лепехова С. А. — д.б.н., зав. отделом медико-биологических исследований и технологий, ORCID: 0000-0002-7961-4421, Апарцин К. А. — д.м.н., профессор, директор ФГБУН Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук, ORCID: 0000-0003-0577-9001.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tea.med@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, мтДНК — митохондриальная ДНК, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССР — сердечно-сосудистый риск, ядДНК — ядерная ДНК.

Рукопись получена 01.10.2021

Рецензия получена 16.12.2021

Принята к публикации 04.01.2022



Для цитирования: Трофимова Е. А., Киреева В. В., Усольцев Ю. К., Кирильчик С. В., Лепехова С. А., Апарцин К. А. Свободно циркулирующая ДНК у больных артериальной гипертензией с высоким сердечно-сосудистым риском. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4709. doi:10.15829/1560-4071-2022-4709. EDN CUWNUQ

Circulating free DNA in hypertensive patients with high cardiovascular risk

Trofimova E. A.¹, Kireeva V. V.^{1,2}, Usoltsev Yu. K.¹, Kirilchik S. V.³, Lepekhova S. A.², Apartsin K. A.²

Aim. To evaluate the level of circulating free nuclear DNA (nDNA) and mitochondrial DNA (mtDNA) in hypertensive patients with high cardiovascular risk.

Material and methods. The study included 70 patients, of which 51 were patients with hypertension (HTN) and 19 were healthy. The study of the level of circulating free nDNA and mtDNA was carried out using quantitative polymerase chain reaction (PCR). Additionally, demographic data, comorbidities, risk factors, heredity, results of complete blood count and biochemical blood tests, electrocardiography and echocardiography were analyzed.

Results. The level of nDNA in HN patients was significantly higher than in healthy patients: Me (LQ; UQ) — 227 (110; 370) copies/mL and 88 (62; 116) copies/mL, respectively ($p < 0,0001$). In hypertensive patients with a very high cardiovascular risk, the level of nDNA and mtDNA was significantly higher compared to healthy participants: 294 (154; 489) copies/mL versus 88 (62; 116) copies/mL, $p < 0,0001$; 56731 (42531; 129375) copies/mL versus 35156 (18325; 54956) copies/mL, $p = 0,015$.

Conclusion. The level of circulating free DNA in hypertensive patients with very high cardiovascular risk is significantly increased, and therefore this parameter can be a cardiovascular risk marker.

Keywords: hypertension, circulating free DNA, nuclear DNA, mitochondrial DNA, cardiovascular risk.

Relationships and Activities: none.

¹Clinical Hospital of the Irkutsk Scientific Center, Irkutsk; ²Irkutsk Scientific Center, Irkutsk; ³Regional Oncology Dispensary, Irkutsk, Russia.

Trofimova E. A.* ORCID: 0000-0001-6629-0168, Kireeva V. V. ORCID: 0000-0003-3696-9799, Usoltsev Yu. K. ORCID: 0000-0002-2826-5911, Kirilchik S. V. ORCID: 0000-0002-9997-6294, Lepekhova S. A. ORCID: 0000-0002-7961-4421, Apartsin K. A. ORCID: 0000-0003-0577-9001.

*Corresponding author: tea.med@mail.ru

Received: 01.10.2021 **Revision Received:** 16.12.2021 **Accepted:** 04.01.2022

For citation: Trofimova E. A., Kireeva V. V., Usoltsev Yu. K., Kirilchik S. V., Lepekhova S. A., Apartsin K. A. Circulating free DNA in hypertensive patients with high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4709. doi:10.15829/1560-4071-2022-4709. EDN CUWNUQ

Артериальная гипертензия (АГ) — распространенное заболевание, и ее осложнения являются основной причиной смертности населения [1]. Одним из направлений улучшения результатов лечения АГ является поиск предикторов течения заболевания, в качестве которого может выступать уровень внеклеточной митохондриальной ДНК (мтДНК) [2]. Активация TLR9-зависимого пути воспаления за счет свободно циркулирующей мтДНК результируется миокардитом или кардиомиопатией при развитии хронических неинфекционных заболеваний, таких как атеросклероз, метаболический синдром и сахарный диабет [2, 3].

Ранее нами были показаны предикторные свойства свободно циркулирующей мтДНК при хронической ишемии миокарда в отношении прогнозирования течения заболевания и эффективности проводимой терапии [4, 5].

В настоящее время патогенетическая роль внеклеточной ДНК при кардиоваскулярной патологии мало изучена, особенно взаимосвязь свободно циркулирующих ядерной ДНК (ядДНК) и мтДНК крови.

Цель исследования: оценить уровень свободно циркулирующей ядДНК и мтДНК у пациентов с АГ в зависимости от сердечно-сосудистого риска (ССР).

Материал и методы

В одноцентровое наблюдательное исследование на базе ФГБУЗ Больницы Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук за период 2020г были включены 70 пациентов, из которых сформированы две группы. Группа 1, n=51, пациенты с АГ в возрасте (Me (LQ; UQ)) 58 (51; 62) лет и группа 2, n=19, условно здоровые добровольцы, у которых отсутствовала АГ и сопутствующие заболевания в возрасте 44 (37; 51) лет.

Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Иркутского научного центра Сибирского отделения РАН (протокол № 5 от 29 июня 2015г с поправками от 23.01.2017г протокол № 17; протокол № 57-1 от 01 марта 2021г). Исследование выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0386-2020-0004. Все пациенты подписали Информированное согласие на обследование и обработку данных в рамках научного исследования. Критерии включения в группу 1: мужчины или женщины в возрасте от 18 до 80 лет; наличие подписанного информированного согласия субъекта на участие в наблюдательном исследовании; диагноз АГ (эссенциальная). Критерии невключения в исследование: сердечная недостаточность ПБ-III стадии по классификации Василенко-Стражеско или III-IV функционального класса по Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); хронические заболевания печени и/или повышение уровня аланинаминотрансферазы свыше 2 верхних границ нормы или уровня общего билирубина более чем в 1,5 раза выше верхней грани-

цы нормы, либо вирусный гепатит В или С в анамнезе или другие отклонения со стороны печени, которые, по мнению исследователя, препятствуют участию в исследовании; тяжелые нарушения функции почек; активная форма туберкулеза, вирус иммунодефицита человека, оппортунистические инфекции или инфекции, угрожающие жизни; системные заболевания соединительной ткани; злокачественные новообразования; идиопатические кардиомиопатии (дилатационная и гипертрофическая), миокардиты, эндокардиты, врожденные и приобретенные пороки сердца; злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами; тиреотоксикоз, гипотиреоз средней и тяжелой степени; трансплантация любого органа в анамнезе или запланированная трансплантация органа; заболевания крови, в т.ч. анемии средней и тяжелой степени; беременность и ранний послеродовый период; любые медицинские состояния, включая активную клинически значимую инфекцию, которые, по мнению исследователя, способны повлиять на результаты оценок или препятствовать участию в исследовании.

Всем пациентам при включении проведена оценка демографических данных (возраст, пол, расовая и этническая принадлежность), длительности заболевания АГ, наличия сопутствующих заболеваний, факторов риска, наследственности, антропометрических показателей с последующим расчётом индекса массы тела, объективный осмотр (особое внимание уделено показателям сердечно-сосудистой системы, определению частоты пульса, артериального давления), забор крови в утренние часы натощак. Всем субъектам выполнено лабораторное (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия) и инструментальное обследование, включая рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, ультразвуковое исследование почек, исследование глазного дна, эхокардиографию.

Для определения уровня свободно циркулирующей ядДНК и мтДНК образцы крови в вакуумных пробирках с ЭДТА центрифугировали при 800 г в течение 10 мин. Плазму отбирали, оставляя ~5 мм до лейкоцитарного слоя, и переносили в другую пробирку. После этого отобранную плазму центрифугировали повторно при 2000 г в течение 30 мин. Надосадочную плазму переносили в чистую пробирку. Выделение мтДНК проводили из 800 мкл плазмы с использованием набора DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN). Непосредственно перед началом выделения в плазму добавляли 1 мкг соосадителя Carrier RNA (poly A) (QIAGEN). Выделение проводили в соответствии с протоколом производителя, увеличив объем растворов пропорционально объему плазмы.

Уровень свободно циркулирующей ядДНК и мтДНК определяли с использованием метода количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Таблица 1
Общая и клиническая характеристика группы 1

Показатель	Группа 1 n=51
Возраст, лет	58 (51; 62)
Мужчины/женщины	51(17,65)/51(82,35)
ИМТ, кг/м ²	29,5 (25,0; 33,0)
Отягощенная наследственность по АГ, n (%)	38 (74,5)
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)	26 (50,98)
ИБС, n (%)	7 (13,7)
СД, n (%)	7 (13,7)
Ожирение, n (%)	21 (41,2)
БА, n (%)	1 (1,96)

Примечание: данные представлены как Ме (Q25; Q75), n (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет.

с использованием автоматического анализатора LightCycler® 96 (Roche). Для амплификации маркера мтДНК использовали фрагмент контрольного региона мтДНК с праймерами FmtMinArc 5'-СТАААТАGCCCACACGTTCCC-3' и RmtMinArc 5'-AGAGCTCCCGTGAGTGGTTA-3' [6]. В качестве ядерного маркера (ядДНК) использовали фрагмент гена *Kras* с праймерами Kr(92)F 5'-ТТАТААGGCCTGCTGAAAATGACTGAA-3' Kr(92)R 5'-TGAATTAGCTGTATCGTCAAGGCACT-3' [7]. ПЦР проводили в 50 мкл реакционной смеси. В качестве интеркалирующего красителя использовали EvaGreen® (Biotium). Реакционная смесь содержала 1 ед. полимеразы Tersus (Evrogen, Россия), 1 × Tersus Plus буфер, 200 нМ каждого праймера, 200 мкМ dNTP, 0,5 × EvaGreen. Поскольку количество копий мтДНК в клетке может в несколько тысяч раз превышать копии ядДНК, в реакцию с *Kras* праймерами брали в 10 раз больше раствора ДНК, чем с праймерами mtMinArc (40 и 4, соответственно). В качестве стандарта была подготовлена серия десятикратных разведений ДНК, выделенной из крови анонимного донора. В каждую смесь стандарта добавляли 10 мкл ДНК. Расчет концентраций стандарта проводили следующим образом. Максимальное разведение стандарта, позволяющее получить положительный сигнал мтДНК, принимали за 1 копию. Десятикратные разведения стандарта, таким образом, готовили от 0 (нет амплификации) до 10⁵ копий мтДНК. В соответствии с полученными данными по копийности мтДНК стандарта проводились расчеты копийности ядДНК для тех же смесей стандарта. Все реакции ПЦР, включая стандарты, проводили в двух повторах. Специфичность ампликонов подтверждали секвенированием и проверяли в конце каждой серии циклирования анализом кривых плавления. Протокол ПЦР был следующим: предварительная денатурация 95° С 3 мин; 4 цикла 95° С 15 сек, 64–60° С 15 сек в режиме touchdown с ша-

гом -1° С, 72° С 20 сек; 45 циклов 95° С 10 сек, 60° С 15 сек, 72° С 20 сек; плавление 65–95° С. Результат выражали в количестве копий свободно циркулирующей ядДНК и мтДНК на 1 мл крови.

У пациентов первой группы проведена оценка степени и стадии АГ, расчет ССР по шкале SCORE, согласно Клиническим рекомендациям “Артериальная гипертензия у взрослых. Код по МКБ 10: I10/I11/I12/I13/I15. Возрастная группа: взрослые. Год утверждения: 2020”.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для определения соответствия выборочной совокупности данных нормальному закону распределения данных использовали тест Шапиро-Уилка. В качестве описательной статистики для переменных с количественными данными использовали медиану и интерквартильный размах Ме (LQ; UQ). При анализе межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks, Multiple Comparisons (2-tailed). Различия в частотах были проверены с помощью теста χ^2 (или одностороннего точного критерия Фишера и z-критерия). Анализ связи между параметрами проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По стадии гипертонической болезни распределились: I (не осложненная) — 19 (37%), II (бессимптомная) — 26 (51%), III (осложненная) — 6 (12%). Учитывая, что с низким ССР был один пациент, для статистической обработки он объединен с группой умеренного риска. Таким образом, низкий и умеренный риск был установлен у 12 (24%) пациентов, высокий риск — 24 (47%), очень высокий риск — 15 (29%).

В группе 1 имели сопутствующие заболевания 26 человек из 51, что составило 51%. Необходимо отметить, что ожирение наблюдалось у >40%. Кроме того, доля пациентов с сахарным диабетом составила >13%. Распределение по длительности АГ: от 1 до 5 лет — 25 (49%), 6–10 лет — 15 (29%), >10 лет — 11 (22%).

В таблице 1 приведена общая и клиническая характеристика включенных в исследование пациентов группы 1.

Результаты оценки свободно циркулирующей ДНК представлены в таблице 2. Уровень ядДНК в группе 1 статистически значимо выше, чем в группе 2 — 227 (110; 370) копий/мл vs 88 (62; 116) копий/мл ($p < 0,0001$). Уровень мтДНК в группе 1 также выше, чем в группе 2, с тенденцией к значимости различий: 51113 (29188; 84313) копий/мл vs 35156 (18325; 54956) копий/мл ($p = 0,086$).

Сравнительная оценка уровня ядДНК у пациентов группы 1 с различной стадией АГ и группы 2 выявила статистически значимые межгрупповые различия (табл. 3) по уровню ядДНК: стадия I — 210 (110;

Таблица 2

Уровень свободно циркулирующей ядДНК и мтДНК (копий/мл) в плазме крови у пациентов в группах

	Группа 1 n=51	Группа 2 n=19	p
ядДНК, копий/мл	227 (110; 370)	88 (62; 116)	<0,0001
мтДНК, копий/мл	51113 (29188; 84313)	35156 (18325; 54956)	0,086

Примечание: данные представлены как Me (Q25; Q75).

Сокращения: мтДНК — митохондриальная ДНК, ядДНК — ядерная ДНК.

Таблица 3

Уровень свободно циркулирующей ядДНК и мтДНК (копий/мл) в плазме крови в зависимости от стадии АГ

	Группа 1 n=51			Группа 2 n=19 (4)	p
	Стадия I n=19 (1)	Стадия II n=26 (2)	Стадия III n=6 (3)		
ядДНК, копий/мл	210 (110; 365)	262 (110; 353)	322 (86; 564)	88 (62; 116)	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,045 p ₁₋₂₋₃ =0,777
мтДНК, копий/мл	42631 (26306; 71188)	53210 (29188; 87500)	57404 (42519; 84688)	35156 (18325; 54956)	p ₁₋₄ =0,369 p ₂₋₄ =0,074 p ₃₋₄ =0,198 p ₁₋₂₋₃ =0,552

Примечание: данные представлены как Me (Q25; Q75).

Сокращения: мтДНК — митохондриальная ДНК, ядДНК — ядерная ДНК.

Таблица 4

Уровень свободно циркулирующей ядДНК и мтДНК (копий/мл) в плазме крови в зависимости от ССР

	Группа 1 n=51			Группа 2 n=19 (4)	p
	Умеренный риск n=12 (1)	Высокий риск n=24 (2)	Очень высокий риск n=15 (3)		
ядДНК, копий/мл	232 (193; 349)	180 (86; 326)	294 (154; 489)	88 (62; 116)	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,004 p ₃₋₄ <0,001 p ₁₋₂₋₃ =0,127
мтДНК, копий/мл	82219 (30800; 85906)	40644 (24119; 53831)	56731 (42531; 129375)	35156 (18325; 54956)	p ₁₋₄ =0,045 p ₂₋₄ =0,816 p ₃₋₄ =0,015 p ₁₋₂₋₃ =0,029

Примечание: данные представлены как Me (Q25; Q75).

Сокращения: мтДНК — митохондриальная ДНК, ядДНК — ядерная ДНК.

Таблица 5

Характеристика уровня ядДНК (копий/мл) по длительности течения АГ

Артериальная гипертензия, n=51				
Длительность заболевания				
	1-5 лет n=25 (1)	6-10 лет n=14 (2)	Более 10 n=12 (3)	p
ядДНК, копий/мл	210 (110; 427)	274 (154; 337)	275 (83; 421)	0,009
мтДНК, копий/мл	53831 (33925; 84313)	45972 (29219; 56731)	51241 (22984; 87313)	0,481

Примечание: данные представлены как Me (Q25; Q75).

Сокращения: мтДНК — митохондриальная ДНК, ядДНК — ядерная ДНК.

365) копий/мл, стадия II — 262 (110; 353) копий/мл, стадия III — 322 (86; 564) копий/мл vs группы 2 — 88 (62; 116) копий/мл (p<0,001; p<0,001; p=0,045, соот-

ветственно). При этом статистически значимых различий уровня мтДНК у пациентов с различной стадией АГ и группы 2 не выявлено.

Анализ уровня свободно циркулирующей ДНК с различной степенью ССР (табл. 4) показал, что уровень ядДНК в группе умеренного, высокого и очень высокого ССР был статистически значимо выше, чем в группе 2, а именно: умеренный риск — 232 (193; 349) копий/мл, высокий риск — 180 (86; 326) копий/мл, очень высокий риск — 294 (154; 489) копий/мл vs группы 2 — 88 (62; 116) копий/мл ($p < 0,001$; $p = 0,004$; $p < 0,001$, соответственно). Также уровень мтДНК в группе очень высокого ССР и умеренного ССР статистически значимо выше по сравнению с группой 2: 56731 (42531; 129375) копий/мл vs 35156 (18325; 54956) копий/мл ($p = 0,015$) и 82219 (30800; 85906) копий/мл vs 35156 (18325; 54956) копий/мл ($p = 0,045$). У пациентов группы высокого ССР по сравнению с группой 2 значимых отличий уровня мтДНК не установлено: 40644 (24119; 53831) копий/мл vs 35156 (18325; 54956) копий/мл; $p = 0,816$.

Установлено, что уровень мтДНК в группах очень высокого, высокого и умеренного ССР статистически значимо различается: 56731 (42531; 129375) копий/мл, 40644 (24119; 53831) копий/мл и 82219 (30800; 85906) копий/мл; $p = 0,029$.

У пациентов группы 1 установлено статистически значимое повышение уровня ядДНК с увеличением длительности АГ (табл. 5).

Обсуждение

Ранее членами нашей исследовательской группы было показано повышение уровня мтДНК в крови на экспериментальной модели острого ишемического

повреждения миокарда как токсического генеза [8], так и окклюзионной [9]. Клинически были выявлены предикторные свойства повышения уровня мтДНК в отношении прогноза острого коронарного синдрома [10]. Также нами была показана патогенетическая роль свободно циркулирующей мтДНК крови в формировании АГ [11, 12].

Эти результаты позволили предположить существование патогенетической взаимосвязи между формированием АГ и повышением уровня не только мтДНК, но и ядДНК, прямо пропорциональным тяжести патологического процесса, т.е. стадии АГ и ССР. Гипотеза подтверждена для больных АГ с очень высоким ССР. Для оценки предикторных свойств обоих пулов свободно циркулирующей ДНК в отношении прогноза и эффективности лечения АГ понадобится дальнейшее продольное наблюдательное исследование.

АГ чаще встречается в старшей возрастной группе. В подгруппах ССР возраст сопоставим. В дальнейших исследованиях фактор отличия по возрасту будет минимизирован.

Заключение

Повышение уровня свободно циркулирующей ядДНК у пациентов с АГ может быть маркером формирования очень высокого ССР. Это может иметь клиническое значение для прогнозирования течения АГ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Cardiovascular prevention 2017. National Guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure. *Nature*. 2012;485(7397):251-5. doi:10.1038/nature10992.
- Nakayama H, Otsu K. Translation of hemodynamic stress to sterile inflammation in the heart. *Trends Endocrinol. Metab*. 2013;24(11):546-53. doi:10.1016/j.tem.2013.06.004.
- Kireeva VV, Usoltsev YuK, Lifshits GI, et al. Translational study: methods of mitochondrial dysfunction diagnostics in patients with cardiovascular pathology. *Siberian Medical Review* 2017;(4):35-43. (In Russ.) Киреева В.В., Усольцев Ю.К., Лифшиц Г.И. и др. Трансляционное исследование: методы диагностики митохондриальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(4):35-43. doi:10.20333/2500-0136.
- Usoltsev YuK, Kireeva VV, Apartsin KA, et al. Study of mitochondrial dysfunction in patients with chronic myocardial ischemia, and/or brain: research design and procedures. *Translational Medicine*. 2016;3(4):82-9. (In Russ.) Усольцев Ю.К., Киреева В.В., Апарсин К.А. и др. Исследование митохондриальной дисфункции у пациентов с хронической ишемией миокарда и/или головного мозга: дизайн и процедура исследования. *Трансляционная медицина*. 2016;3(4):82-9. doi:10.18705/2311-4495-2016-3-4-82-89.
- Phillips NR, Sprouse ML, Roby RK. Simultaneous quantification of mitochondrial DNA copy number and deletion ratio: a multiplex real-time PCR assay. *Sci Rep* 4. 2014; 3887. doi:10.1038/srep03887.
- Krupny M, Newnham GM, Thomas DM, et al. High resolution melting analysis for the rapid and sensitive detection of mutations in clinical samples: KRAS codon 12 and 13 mutations in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2006;6:295. doi:10.1186/1471-2407-6-295.
- Sudakov NP, Klimenkov IV, Katyshev AI, et al. Mitochondrial dysfunction at atherosclerosis and myocardial infarction: molecular and cytochemical cell-markers. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;1(3-2(109)):131-4. (In Russ.) Судаков Н.П., Клименков И.В., Катышев А.И. и др. Митохондриальная дисфункция при атеросклерозе и инфаркте миокарда: молекулярные и цитохимические маркеры. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016;1(3-2(109)):131-4.
- Sudakov NP, Popkova TP, Katyshev AI, et al. The level of freely circulating mitochondrial DNA in the blood as a new biomarker of acute myocardial ischemia. *Biochemistry*. 2016;81(1):78-84. (In Russ.) Судаков Н.П., Попкова Т.П., Катышев А.И. и др. Уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови как новый биомаркер острой ишемии миокарда. *Биохимия*. 2016;81(1):78-84.
- Sudakov NP, Apartsin KA, Lepekhova SA, et al. The level of free circulating mitochondrial DNA in blood as predictor of death in case of acute coronary syndrome. *European journal of medical research*. 2017;22(1):1. doi:10.1186/s40001-016-0241-x.
- Trofimova EA, Kireeva VV, Usoltsev YuK, et al. Objective examination data, functional, ultrasound and laboratory examination, mitochondrial and nuclear DNA of patients with arterial hypertension. Certificate of state registration of the database No. 2021620151 Russian Federation. 2021; applicant Federal State Budgetary Institution of Healthcare Hospital of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. (In Russ.) Трофимова Е.А., Киреева В.В., Усольцев Ю.К. и др. Данные объективного осмотра, функционального, ультразвукового и лабораторного обследования, митохондриальной и ядерной ДНК пациентов с артериальной гипертензией. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021620151 Российская Федерация. 2021; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения Больница Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук. EDN: YOARTQ.
- Lepekhova SA, Trofimova EA, Kirilchik SV, et al. Pathogenetic role of cellfree circulating mitochondrial DNA in blood in the development of arterial hypertension. *Pathogenesis*. 2021;19(2):50-7. (In Russ.) Лепехова С.А., Трофимова Е.А., Кирилчик С.В. и др. Патогенетическая роль свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови в формировании артериальной гипертензии. *Патогенез*. 2021;19(2):50-7. doi:10.25557/2310-0435.2021.02.50-7.

Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении

Чумакова Г. А.¹, Гриценко О. В.², Груздева О. В.³, Затеев А. В.¹

При ожирении может развиваться сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, в основе которой лежит диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ). В настоящее время крайне актуальным является поиск оптимальных предикторов эффективного прогнозирования развития ДД ЛЖ. **Цель.** Оценить прогностическое значение основных и дополнительных метаболических факторов риска (ФР), нейрогуморальных и профибротических факторов в развитии ДД ЛЖ у пациентов с ожирением.

Материал и методы. В исследование было включено 149 мужчин с общим ожирением. Средний возраст составил 49,7±7,9 года. Критериями включения пациентов в исследование было наличие общего ожирения I-III степени, средний индекс массы тела составил 32,9±3,6 кг/м². Исключающими критериями были наличие артериальной гипертензии, коронарного атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, а также наличие ДД ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). В зависимости от наличия или отсутствия эпикардального ожирения пациенты были разделены на две группы: группа 1 с толщиной эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ) ≥7 мм (n=70) и группа 2 с тЭЖТ <7 мм (n=31). У всех пациентов в сыворотке крови определяли следующие лабораторные показатели с использованием иммуноферментного анализа: коллаген I и III типов, проколлаген I C-концевого пропептида (P1СР), матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3), трансформирующий фактор роста β1, васкулоэндотелиальный фактор роста, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-10, С-реактивный белок (СРБ), адипонектин, растворимый рецептор к лептину, лептин, параметры липидного профиля и уровень свободных жирных кислот (СЖК). Через 4,7±0,3 лет пациентам повторно проведена ЭхоКГ с целью оценки диастолической функции ЛЖ.

Результаты. При сравнительном анализе уровней метаболических ФР было выявлено статистически значимое повышение уровня общего холестерина (p<0,001), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) (p<0,0001), триглицеридов (ТГ) (p<0,0001). По таким показателям, как холестерин липопротеинов высокой плотности (p=0,09) и глюкоза (p=0,12), данные группы различий не имели. При анализе уровней нейрогуморальных факторов было выявлено повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α (p<0,0001), СРБ (p<0,0001), ИЛ-6 (p<0,0001), в группе 1, по уровню ИЛ-10 (p=0,34) выделенные группы не имели статистически значимых различий. В группе 1 наблюдалось статистически значимое повышение уровня лептина (p<0,0001), снижение уровня адипонектина (p<0,0001) и рецептора к лептину (p=0,001). В группе 1 было выявлено повышение уровня всех изучаемых профибротических факторов. Через 4,7±0,3 лет при проведении повторной ЭхоКГ было выявлено, что выделенные группы были сопоставимы по таким показателям, как А, Е, Е/А, Е/е', е', максимальная скорость трикуспидальной регургитации (IVRT). Наблюдалось статистически достоверное отличие показателей индекса объема левого предсердия (p=0,0003). ДД ЛЖ выявлена у 20 пациентов. По результатам бинарной логистической регрессии наиболее значимыми предикторами развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением являются глюкоза, ХС ЛНП, ТГ, рецептор к лептину, лептин, ММП-3, СЖК, P1СР, тЭЖТ (процент верного предсказания 95,3%).

Заключение. Таким образом, в результате проведенного нами исследования выделены наиболее значимые предикторы развития ДД ЛЖ у пациентов

с ожирением: глюкоза, ХС ЛНП, ТГ, рецептор к лептину, лептин, ММП-3, СЖК, P1СР, тЭЖТ.

Ключевые слова: эпикардальное ожирение, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ³ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Гриценко О. В. — к.м.н., врач-кардиолог общебольничного отделения, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Затеев А. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-5886-0535.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gritzenko.olesia@mail.ru

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ДД — диастолическая дисфункция, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ — интерлейкин, ЛЖ — левый желудочек, ММП-3 — матриксная металлопротеиназа-3, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ОХС — общий холестерин, СЖК — свободные жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ФВ — фракция выброса, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ЭО — эпикардальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография, P1СР — проколлаген I C-концевого пропептида, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста-A.

Рукопись получена 15.12.2021

Рецензия получена 04.02.2022

Принята к публикации 09.02.2022



Для цитирования: Чумакова Г. А., Гриценко О. В., Груздева О. В., Затеев А. В. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4811. doi:10.15829/1560-4071-2022-4811. EDN ATRJJC

Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity

Chumakova G. A.¹, Gritsenko O. V.², Gruzdeva O. V.³, Zateev A. V.¹

Obesity may develop heart failure with preserved ejection fraction, which is based on left ventricular diastolic dysfunction (LV DD). Currently, the search for effective predictors of LV DD is extremely relevant.

Aim. To assess the prognostic value of key and additional metabolic risk factors (RFs), neurohumoral and profibrotic factors in the development of LV DD in obese patients.

Material and methods. The study included 149 men with general obesity. The mean age was 49,7±7,9 years. The inclusion criteria was the presence of class I-III general obesity. The average body mass index was 32,9±3,6 kg/m². The exclusion criteria were hypertension, coronary atherosclerosis, type 2 diabetes, as well as LV DD according to transthoracic echocardiography. Depending on the presence

of epicardial adiposity, patients were divided into two groups: group 1 — epicardial adipose tissue (EAT) thickness ≥ 7 mm (n=70), group 2 — EAT < 7 mm (n=31). In all patients, the following laboratory parameters were determined in blood serum using enzyme immunoassay: type I and III collagen, Procollagen I C-Terminal Propeptide (PICP), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), transforming growth factor $\beta 1$, vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-10, C-reactive protein (CRP), adiponectin, soluble leptin receptor, leptin, lipid parameters and free fatty acids (FFA). After $4,7 \pm 0,3$ years, echocardiography was repeated in order to assess LV diastolic function.

Results. Comparative analysis of metabolic risk factors revealed a significant increase in the level of total cholesterol ($p=0,001$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($p<0,0001$), triglycerides (TGs) ($p<0,0001$). These groups had no differences in such parameters as high-density lipoprotein cholesterol ($p=0,09$) and glucose ($p=0,12$). An increase in the level of such pro-inflammatory cytokines as TNF- α ($p<0,0001$), CRP ($p<0,0001$), IL-6 ($p<0,0001$) in group 1 was revealed, while differences in IL-10 ($p=0,34$) levels were not significant. In group 1, there was a significant increase in leptin levels ($p<0,0001$), a decrease in levels of adiponectin ($p<0,0001$) and leptin receptor ($p=0,001$). In group 1, an increase in the level of all studied profibrotic factors was revealed. After $4,7 \pm 0,3$ years, repeated echocardiography revealed that selected groups were comparable in such parameters as A, E, E/A, E/e', e', and the peak tricuspid regurgitation velocity. There was a significant difference in left atrial volume index ($p=0,0003$). LV DD was detected in 20 patients. Binary logistic regression revealed the following most significant predictors of LV DD in obese patients: glucose, LDL-C, triglycerides, leptin receptor, leptin, MMP-3, FFA, PICP, and EAT thickness.

Conclusion. Thus, the following most significant predictors of LV DD in obese patients were identified glucose, LDL-C, triglycerides, leptin receptor, leptin, MMP-3, FFA, PICP, and EAT thickness.

Keywords: epicardial obesity, diastolic dysfunction, heart failure.

Relationships and Activities: none.

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Gritsenko O. V.* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Zateev A. V. ORCID: 0000-0002-5886-0535.

*Corresponding author:
gritzenko.olesia@mail.ru

Received: 15.12.2021 **Revision Received:** 04.02.2022 **Accepted:** 09.02.2022

For citation: Chumakova G. A., Gritsenko O. V., Gruzdeva O. V., Zateev A. V. Predicting the risk of left ventricular diastolic dysfunction in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4811. doi:10.15829/1560-4071-2022-4811. EDN ATRJJC

В настоящее время повышенное внимание исследователей направлено на механизмы развития, возможные способы ранней диагностики, профилактики и лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН), поскольку данное заболевание остается одной из причин стойкой утраты трудоспособности и смертности. На протяжении продолжительного времени ведущим способом диагностики СН было определение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), поскольку один из определяющих клинических синдромов — нарушение сократительной функции ЛЖ. Однако в последующем пришло понимание, что развитие СН возможно и без нарушения систолической функции ЛЖ. Так был выделен особый тип СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), функциональным проявлением которой является нарушение диастолической функции ЛЖ. В ряде исследований была доказана связь между наличием ожирения и риском развития СН. Ранее были проведены такие крупные исследования, как Framingham Heart Study и Nurses Health Study, в которых у больных с ожирением прослеживалось двукратное увеличение риска развития СН и четырехкратное увеличение риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с пациентами с нормальным весом [1]. Кроме того, в одном из последних документов, носящих рекомендательный характер по определению и классификации СН, ожирение указано как один из важных этиологических факторов риска (ФР) развития СН [2]. В ряде исследований было показано, что накопление именно висцеральной жировой ткани (ВЖТ),

а не подкожного жира, связано с повышением кардиометаболического риска [3]. Ожирение приводит к активации различных сигнальных путей, в результате чего индуцируется секреция молекул, участвующих в активации клеток-мишеней, связанных с фибротическим процессом, включая цитокины: интерлейкин (ИЛ)-11, ИЛ-13, ИЛ-1, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$); ангиогенные факторы: васкулоэндотелиальный фактор роста-A (VEGF-A); белки острой фазы; каспазы; компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и др., которые активируют миокардиальные фибробласты [4]. Активация фибробластов приводит к изменению интермиофибрилярного пространства с отложением коллагена, результатом чего является диффузный фиброз миокарда. Фиброз, в свою очередь, связан с клиническими проявлениями, такими как диастолическая и систолическая дисфункция [4]. Это демонстрирует, что фиброз миокарда занимает центральную роль в развитии и прогрессировании СН. Перед появлением клинических симптомов СНсФВ существует длительная бессимптомная фаза, в которой в сердце накапливаются значительные структурные и гемодинамические изменения, выявить которые крайне затруднительно. В связи с этим в настоящее время значительно возрос интерес к изучению диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, лежащей в основе СНсФВ. Весьма актуальным становится поиск предикторов развития ДД ЛЖ, что позволит проводить отбор пациентов с наиболее высокой вероятностью развития ДД ЛЖ для формирования профилактической терапевтической стратегии.

Целью данного исследования было оценить прогностическую ценность изучаемых основных и дополнительных метаболических ФР, нейрогуморальных и профибротических факторов в развитии ДД ЛЖ у пациентов с ожирением.

Материал и методы

Из числа обратившихся пациентов в Алтайский краевой кардиологический диспансер с жалобами на боли в грудной клетке было отобрано 149 мужчин с общим ожирением (2016-2017гг). В последующем у данных пациентов не было выявлено каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Средний возраст составил $49,7 \pm 7,9$ года. Исследование соответствует стандартам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Алтайском краевом кардиологическом диспансере. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения пациентов в исследование было наличие общего ожирения I-III степени, средний индекс массы тела (ИМТ) составил $32,9 \pm 3,6$ кг/м². Общее ожирение диагностировалось при ИМТ ≥ 30 кг/м² (ВНОК, 2009). ИМТ рассчитывали по формуле вес (кг)/рост (м²). Исключающими критериями были наличие артериальной гипертензии, коронарного атеросклероза, сахарного диабета 2 типа, а также наличие ДД ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) (ДД была выявлена у 40 пациентов, которые в последующем были исключены из анализа данных).

Из пациентов, включенных в исследование, было сформировано 2 группы. Основным критерием выделения групп было наличие или отсутствие эпикардиального ожирения (ЭО) по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), измеренной с помощью ЭхоКГ. Так, в группу 1 вошли 70 мужчин, а 31 мужчина в группу 2. Пороговое значение тЭЖТ для выделения указанных групп было ≥ 7 мм, поскольку в ранее проведенных исследованиях данное значение тЭЖТ было ассоциировано с риском развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности [5]. В 2021г пациентам повторно проведена ЭхоКГ с целью оценки диастолической функции ЛЖ. Время наблюдения в среднем составило $4,7 \pm 0,3$ лет. ЭхоКГ повторно была проведена 101 пациенту, 8-ми пациентам повторно ЭхоКГ не проводилась в связи с появлением критериев исключения из исследования (развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета), в последующем они также были исключены из анализа.

Исследование коронарных артерий с помощью магнитно-резонансной томографии (Toshiba, Япония)

или селективная коронароангиография (Philips, Голландия) проводились пациентам для исключения атеросклеротического поражения как возможной причины СН. С целью исключения артериальной гипертензии, в т.ч. маскированных форм, проводилось суточное мониторирование артериального давления аппаратом МД-01М (Россия).

С помощью ультразвуковой системы VIVID E95 (GE, Healthcare, США) была выполнена ЭхоКГ, использовался секторный фазированный датчик M5Sc 1,5-4,5 МГц. Линейную тЭЖТ измеряли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы, учитывали среднее значение трех сердечных циклов для каждого ЭхоКГ-изображения. В качестве анатомического ориентира использовалось кольцо аорты. ЭхоКГ-исследование тЭЖТ проводилось из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ [6].

Для выявления ДД ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ использовали рекомендации EACVI 2016г [7]: определялись скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле (по скорости движения митрального кольца, e'), отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/e' , индекс объема левого предсердия и максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли следующие лабораторные показатели с использованием иммуноферментного анализа: уровни коллагена I и III типов и проколлагена I C-концевого пропептида (PICP) определяли с помощью набора Cloud-Clone Corp (Cloud-Clone Corp., США); уровни других маркеров фиброза, таких как матриксная металлопротеиназа-3 (ММП-3), TGF- β , VEGF-A, определяли с помощью наборов компании eBioscience (Австрия). Уровень провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-10, определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов eBioscience, C-реактивного белка (СРБ) — с помощью наборов Monobind (США). Иммуноферментным анализом с помощью наборов BioVendor (Чехия) определялся уровень адипонектина и рецептора к лептину, а уровень лептина с помощью наборов Diagnostics Biochem Inc. (Канада). Определение параметров липидного профиля (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ)) проводили иммуноферментным методом с помощью наборов Thermo Fisher Scientific (Германия). Свободные жирные кислоты (СЖК) определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Thermo Fisher Scientific (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных статистических про-

Таблица 1

Сравнительная оценка основных и дополнительных метаболических ФР, нейрогуморальных и профибротических факторов в группах с ЭО и без него

Параметры	Группы	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=31)	p
Глюкоза, ммоль/л, M±SD		5,25±0,52	5,08±0,43	0,12
ОХС, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв)		5,24 (3,20; 7,0)	4,61 (3,50; 5,9)	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв)		3,17 (1,66; 5,71)	2,26 (2,85; 4,13)	<0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв)		1,05 (0,78; 1,68)	1,15 (0,78; 1,98)	0,09
ТГ, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв)		2,32 (1,74; 3,60)	1,28 (0,7; 2,0)	<0,0001
ФНО-α, пг/мл, Мед; (НКв; ВКв)		2,34 (0,89; 4,98)	1,22 (0,98; 1,47)	<0,0001
ИЛ-6, пг/мл, Мед; (НКв; ВКв)		2,81 (1,25; 5,75)	1,69 (1,10; 2,90)	<0,0001
СРБ, г/мл, M±SD		7,93±3,27	4,12±1,98	<0,0001
ИЛ-10, пг/мл, M±SD		8,74±0,53	7,94±0,42	0,34
Адипонектин, мг/мл, M±SD		6,13±0,26	11,56±0,43	<0,0001
Рецептор к лептину, нг/мл, Мед; (НКв; ВКв)		14,26 (8,74; 30,0)	20,58 (8,33; 45,72)	0,001
Лептин, нг/мл, Мед; (НКв; ВКв)		52,09 (19,84; 99,36)	25,03 (9,89; 51,28)	<0,0001
СЖК, ммоль/л, Мед; (НКв; ВКв)		0,74 (0,5; 0,89)	0,34 (0,29; 0,41)	<0,001
ММП-3, нг/мл, Мед; (НКв; ВКв)		19,47 (9,10; 39,85)	11,26 (7,80; 14,85)	<0,0001
Коллаген I типа, пг/мл, M±SD		40227,14±1061,23	26938,67±1672,81	<0,0001
TGF-β, нг/мл, M±SD		47,33±1,32	34,86±1,69	<0,0001
VEGF-A, пг/мл, Мед; (НКв; ВКв)		77,01 (31,38; 114,54)	61,92 (45,69; 88,78)	<0,0001
PCP, пг/мл, M±SD		778,57±16,54	629,01±17,89	<0,0001
Коллаген III, пг/мл, Мед; (НКв; ВКв)		40392,82 (22548,30; 55874,10)	28772,25 (19366,40; 40061,20)	<0,0001

Примечание: p — достигнутый уровень значимости.

Сокращения: ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ММП-3 — матриксная металлопротеиназа-3, ОХС — общий холестерин, СЖК — свободные жирные кислоты, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, TGF-β — трансформирующий фактор роста-β, PCP — проколлаген I C-концевого пропептида, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста-A.

грамм SAS 9.4, Statistica 13 и SPSS-26. При сравнении значений различия считались статистически значимыми при p равном 0,05. В случае если полученная величина соответствовала нормальному распределению, результаты представлены в виде M±SD, где M — среднее, SD — стандартное отклонение, в случае если соответствовала ненормальному распределению, то Мед (ВКв; НКв), где Мед — медиана, ВКв — верхняя и НКв — нижняя квартили. Гипотеза о нормальности распределения проверялась с использованием статистических методов Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга. С целью выявления зависимостей использовался метод логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Статистический анализ проведен в “НЦ Биостатистика” под руководством к.т.н. Леонова В. П.

Результаты

При исходном сравнительном анализе уровней метаболических ФР в изучаемых группах, как видно из таблицы 1, было выявлено, что у пациентов с ЭО наблюдалось статистически значимое повышение уровня ОХС (p=0,001), ХС ЛНП (p<0,0001),

ТГ (p<0,0001). По таким показателям, как ХС ЛВП (p=0,09) и глюкоза (p=0,12), данные группы различий не имели.

При оценке нейрогуморальной активности ВЖТ было выявлено повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α (p<0,0001), СРБ (p<0,0001), ИЛ-6 (p<0,0001) в группе 1, по уровню ИЛ-10 (p=0,34) выделенные группы не имели статистически значимых различий. В группе 1 наблюдалось статистически значимое повышение уровня лептина (p<0,0001), а также снижение уровня адипонектина (p<0,0001), рецептора к лептину (p=0,001) (табл. 1). Также в таблице 1 показано, что в группе с ЭО наблюдается повышение уровня СЖК (p<0,001) в сравнении с группой без ЭО. Кроме того, в группе 1 наблюдалось статистически значимое повышение всех изучаемых профибротических факторов.

Через 4,7±0,3 лет всем пациентам (n=101) была проведена ЭхоКГ для повторной оценки диастолической функции ЛЖ (исходно ДД ЛЖ была критерием исключения из исследования). Как видно из таблицы 2, в динамике выделенные группы были сопоставимы по таким показателям, как А, Е, Е/А, Е/е', е', максимальная скорость трикуспидальной регургитации (IVRT). Наблюдалось лишь статистически до-

Таблица 2

Анализ динамики ЭхоКГ-критериев ДД ЛЖ у больных с ожирением

Параметр	Исходно n=101	В динамике n=101	p
E, м/сек, Мед; (НКв; ВКв)	0,89 (0,85; 0,99)	0,89 (0,84; 0,98)	0,20
A, м/сек, Мед; (НКв; ВКв)	0,74 (0,42; 1,0)	0,74 (0,61; 1,0)	0,59
E/A, усл. ед., Мед; (НКв; ВКв)	1,25 (1,06; 1,39)	1,26 (1,06; 1,39)	0,77
E/e', усл. ед., M±SD	9,39±1,71	9,39±1,72	0,91
e', см/сек, Мед; (НКв; ВКв)	0,09 (0,07; 0,14)	0,09 (0,09; 0,11)	0,67
Индекс объема левого предсердия, мл/м ² , Мед; (НКв; ВКв)	28,39 (21,13; 39,40)	35,04 (33,0; 39,7)	0,0003
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, м/сек, Мед; (НКв; ВКв)	2,76 (2,18; 4,65)	2,66 (2,35; 2,88)	0,38
IVRT, мсек, Мед; (НКв; ВКв)	91,23 (70,0; 111,0)	86,30 (69,0; 97,0)	0,23

Примечание: p — статистический уровень значимости.

Сокращения: A — максимальная скорость потока в систолу предсердий, E — максимальная скорость трансмитрального диастолического потока, e' — скорость движения митрального кольца, IVRT — время изоволюмического расслабления левого желудочка.

Таблица 3

Многомерный логистический регрессионный анализ потенциальных рисков развития ДД

Шаг	Переменная	Расчетные коэффициенты	Статистика Вальда χ^2	Стандартизованный коэффициент регрессии	$P > \chi^2$
1	Глюкоза, ммоль/л	-2,5896	2,5818	-0,7278	0,1081
2	ХС ЛНП, ммоль/л	1,5669	2,6873	0,6360	0,1012
3	ТГ, ммоль/л	4,8677	5,1840	1,2659	0,0228
4	Рецептор к лептину, нг/мл	0,1719	3,2144	0,9210	0,0730
5	Лептин, нг/мл	-0,1613	7,9238	-2,0556	0,0049
6	ММП-3, нг/мл	-0,3022	5,3081	-1,4559	0,0212
7	СЖК, ммоль/л	7,5879	2,8390	0,8846	0,0920
8	РІСР, пг/мл	-0,0148	5,7677	-1,1348	0,0163
9	тЭЖТ, мм	4,1753	8,5386	2,7861	0,0035

Сокращения: ММП-3 — матричная протеиназа-3 типа, СЖК — свободные жирные кислоты, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, РІСР — проколлаген I C-терминальный пропептид.

стоверное отличие показателей индекса объема левого предсердия ($p=0,0003$). Выявлено, что у 20 пациентов (19,8% от числа включенных в исследование) имеется нарушение диастолической функции ЛЖ, из них 18 (что составило 90% от числа выявленных пациентов с ДД ЛЖ) в группе 1 и два пациента (10% от числа выявленных пациентов с ДД) в группе 2.

С целью выявления предикторов развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением среди изучаемых ФР был проведен логистический регрессионный анализ. В результате проведения данного статистического анализа были получены ~40 уравнений, из которых в последующем произведен отбор уравнений, имеющих предсказательную способность >80%. При интерпретации полученных результатов учитывались такие показатели, как Concordant (показатель согласия), модуль стандартизованных коэффициентов регрессии, Wald Chi Square (величина статистики Вальда), а также Standardized Estimate (величина стандартизованного коэффициента регрессии). Результаты, полученные при проведении логистиче-

ской регрессии, приведены в таблице 3 (заключительный шаг).

В ходе анализа было получено уравнение, позволяющее отнести каждого конкретного пациента к группе с ДД ЛЖ, которое имело следующий вид (Приоритет на изобретение № 2021125924 от 20.10.2021):

$$P = \frac{\exp(\text{beta})}{1 + \exp(\text{beta})},$$

где P — вероятность развития ДД, величина “beta” есть результат вычисления для конкретного пациента по уравнению логит-регрессии:

$$\text{beta} = -28,6834 - 2,5896 \cdot X_1 + 1,5669 \cdot X_2 + 4,8677 \cdot X_3 + 0,1719 \cdot X_4 - 0,1633 \cdot X_5 - 0,3022 \cdot X_6 + 7,5879 \cdot X_7 - 0,0148 \cdot X_8 + 4,1753 \cdot X_9,$$

где X₁ — глюкоза, ммоль/л, X₂ — ХС ЛНП, ммоль/л, X₃ — ТГ, ммоль/л, X₄ — рецептор к лептину, нг/мл, X₅ — лептин, нг/мл, X₆ — ММП-3, нг/мл, X₇ — СЖК, ммоль/л, X₈ — РІСР пг/мл, X₉ — тЭЖТ, мм.

При помощи тестов согласия Hosmer and Lemeshow Goodness of Fit Test Statistic with 7 DF (теста со-

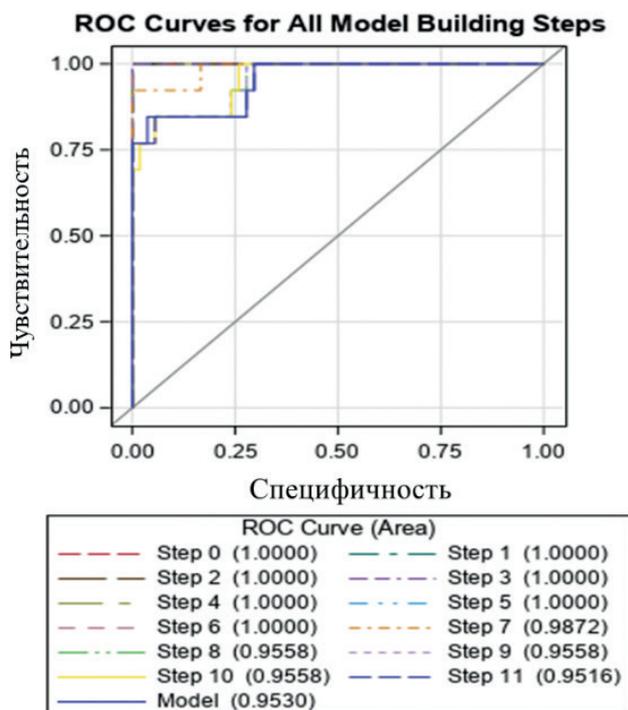


Рис. 1. ROC-кривая для прогнозирования развития ДД.

гласия Хосмера-Лемешова) было получено, что общая оценка согласия модели составила 0,5209, т.е. созданная модель является адекватной.

С использованием показателя χ^2 были определены значимые предикторы, влияющие на развитие ДД. На первом месте оказался модуль стандартизованного коэффициента для тЭЖТ (8,5386), далее расположился стандартизованный коэффициент лептина (7,9238). Примерно одинаковый вклад в развитие ДД внесли ММП-3 (5,3081), P1СР (5,7677) и ТГ (5,1840), на шестом месте рецептор к лептину (3,2144), далее также примерно одинаковый вклад в развитие ДД внесли СЖК (2,8390) и ХС ЛНП (2,6873), глюкоза внесла минимальный вклад (2,5818).

При включении всех предикторов в уравнение логит-регрессии уровень конкордантности для всего уравнения составил 95,3%. Для полученного нами уравнения величина коэффициента D-Зомера (Somers's D) с включенными предикторами равна 0,906.

С помощью табличного редактора MS Excel (MS Office 2010) создан калькулятор для расчета риска развития ДД ЛЖ при ожирении, в которое вносятся числовые характеристики ФР конкретного пациента, а искомая величина "Р" (вероятность наличия ДД ЛЖ) отображается в процентах автоматически.

Построение ROC-кривой проводилось с целью оценки качества модели прогнозирования. Выявлено,

что площадь под ROC-кривой составила 0,9530, что говорит о высоком качестве полученной математической модели для прогнозирования ДД ЛЖ (рис. 1).

Обсуждение

При изучении особенностей изменения липидного профиля в группе с висцеральным ожирением в нашем исследовании было выявлено повышение уровня ОХС, ХС ЛНП, ТГ. Изменение показателей липидного профиля обусловлено тем, что ВЖТ в условиях дисадипоцитоза увеличивает синтез лептина и снижает синтез адипонектина, которые оказывают влияние на уровень липидов крови с формированием дислипидемии [8]. Важно отметить, что отсутствие изменений уровня глюкозы, вероятно, связано с тем, что согласно дизайну исследования критериями исключения из исследования было наличие сахарного диабета 2 типа. У пациентов с висцеральным ожирением наблюдалось изменение адипо-цитокинного профиля (повышение уровня ФНО- α , СРБ, ИЛ-6, снижение уровня адипонектина и рецептора к лептину). Данные изменения, видимо, связаны с тем, что при висцеральном ожирении происходит увеличение активности ВЖТ, тогда как в группе пациентов с общим ожирением, но без висцерального ожирения, больше нейтрального подкожного жира, который гормонально является менее активным. Увеличение высвобождения СЖК при ЭО связано с активацией провоспалительных цитокинов и формированием инсулинорезистентности.

При сравнительной оценке ЭхоКГ-показателей ДД ЛЖ между изучаемыми группами статистически значимых отличий выявлено не было. Отсутствие статистически достоверных изменений, вероятно, связано с отсутствием явной ДД ЛЖ у пациентов, включенных в исследование.

Результаты проведенного логистического анализа показали, что для оценки риска развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением значимой совокупностью ФР, обеспечивающей процент верного предсказания 95,3%, являются показатели глюкозы, ХС ЛНП, ТГ, рецептора к лептину, лептина, ММП-3, СЖК, P1СР, тЭЖТ. Таким образом, подтверждается патогенетическая связь между нарушениями углеводного обмена, обмена и накопления липидов крови, степенью выраженности и нейрогуморальной активностью ВЖТ и развитием фибротических процессов. Известно, что при ЭО существенно возрастает риск липотоксического поражения миокарда. Наши данные согласуются с данными литературы. Так, в целом ряде работ была продемонстрирована ассоциация ЭЖТ с гипертрофией и фиброзом миокарда, доклиническим снижением диастолической и систолической функции ЛЖ, увеличением размеров, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием левого предсердия

[9]. Также все больше экспериментальных и клинических исследований указывают на возможное участие лептина в ремоделировании миокарда. В эксперименте показана способность кардиомиоцитов крыс продуцировать лептин и экспрессировать рецепторы к нему [10], доказана роль лептина в развитии гипертрофии кардиомиоцитов и способности приводить к изменениям во внеклеточном матриксе, апоптозу и окислительному стрессу, тем самым вызывая структурные и функциональные изменения в сердце при ожирении [11]. Большой интерес в настоящее время в качестве маркеров фиброобразования представляют ММП. Было показано, что повышение уровня ММП коррелирует с дисфункцией ЛЖ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12]. Также было показано, что повышенный уровень ММП может быть маркером для выявления пациентов с риском развития СН, т.к. активность ММП повышается при прогрессировании СН [13]. Продемонстрирована роль СЖК и ТГ в развитии СН. Так, в работах Son NH, et al. было показано, что патофизиологические механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении включают возрастание концентрации СЖК и ТГ в плазме крови на фоне повышенного потребления жиров, усиления синтеза ТГ в печени и липолиза в адипоцитах, дисбаланса в продукции адипокинов. Данные нарушения приводят к избыточному

накоплению и, одновременно, снижению окисления ЖК в кардиомиоцитах с усилением продукции токсических липидов и усилению оксидативного стресса, стеатозу сердца. Это, в свою очередь, ведет к дисфункции митохондрий, стрессу эндоплазматического ретикулума и, как следствие, апоптозу. С апоптозом кардиомиоцитов, а также с нарушениями энергопродукции в этих клетках вследствие стеатоза сердца в настоящее время связывают развитие сократительной дисфункции миокарда при ожирении и инсулинорезистентности [14].

Заключение

Таким образом, полученные нами данные позволяют выделить наиболее значимые предикторы развития ДД ЛЖ у пациентов с ожирением. К ним относятся уровень глюкозы, ХС ЛНП, ТГ, рецепторы к лептину, лептин, ММП-3, СЖК, P1СР, тЭЖТ. Полученная совокупность предикторов позволит спрогнозировать развитие ДД ЛЖ и выбрать более перспективную профилактическую стратегию в зависимости от исходных значений предикторов у пациентов с ожирением.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kulikov VA. Framingham Heart Study: 65 years of studying the causes of atherosclerosis. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2012;11(2):16-23 (In Russ.) Куликов В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012;11(2):16-23.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
- Borodkina DA, Gruzdeva OV, Kvitkova LV, Barbarash OL. Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology? *Obesity and metabolism*. 2017;14(2):3-8. (In Russ.) Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(2):3-8. doi:10.14341/omet201723-8.
- Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):797. doi:10.3390/ijms17070797.
- Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, et al. Alternative method of visceral obesity assessment in the diagnostics of metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(3):82-6. (In Russ.) Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В. и др. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностики метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(3):82-6. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-82-86.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE* 2009;22(12):1311-9. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, et al. Epicardial obesity as a risk factor for coronary atherosclerosis. *Cardiology*. 2013;53(1):51-5 (In Russ.) Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология*. 2013;53(1):51-5.
- Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, et al. Leptin's Role in Lipodystrophic and Nonlipodystrophic Insulin-Resistant and Diabetic Individuals. *Endocr Rev*. 2013;34(3):377-412. doi:10.1210/er.2012-1053.
- Martinez-Martinez E, Jurado-Lopez R, Cervantes-Escalera P, et al. Leptin, a mediator of cardiac damage associated with obesity. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014;18(1):3-14. doi:10.1515/hmbci-2013-0060.
- DeLeon-Pennell KY, Meschieri CA, Jung M, et al. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:75-100. doi:10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
- Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart Failure and Role of Circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med*. 2017;59(3):241-53. doi:10.23736/S0031-0808.17.03321-3.
- Son NH, Park TS, Yamashita H, et al. Cardiomyocyte expression of PPARgamma leads to cardiac dysfunction in mice. *J Clin Invest*. 2007;117:2791-801. doi:10.1172/JCI30335.

Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях

Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А., Иванов С. В., Барбараш О. Л.

Цель. Определить особенности экспрессии и секреции ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) подкожными, эпикардальными и периваскулярными адипоцитами в зависимости от степени поражения коронарного русла (КР) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование были включены 86 пациентов с ИБС, среди которых 35 — с умеренным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (≤ 22 баллов по SYNTAX Score), 22 — с тяжелым (23-31 балл), 29 — с крайне тяжелым (≥ 32 баллов). В качестве группы сравнения обследовано 52 пациента с пороками сердца. Во время планового хирургического вмешательства были получены образцы жировой ткани (ЖТ) для последующего культивирования и определения экспрессии гена PAI-1 и секреции PAI-1 в супернатантах ЖТ различной локализации. Статистический анализ был выполнен с помощью Statistica 10.0.

Результаты. При ИБС повышена продукция PAI-1 во всех трех типах ЖТ и плазменная концентрация PAI-1 по сравнению с пациентами с пороками сердца. Эпикардальная ЖТ (ЭЖТ) лиц с коронарогенной патологией отличается максимальными уровнями экспрессии и секреции PAI-1 относительно пациентов с пороками сердца и жировых депо подкожной и периваскулярной (ПВЖТ) локализации. Умеренное поражение КР (< 22 баллов по SYNTAX Score) характеризуется наименьшей экспрессией, секрецией PAI-1 во всех типах ЖТ и плазменной концентрацией PAI-1. Выявлены прямые корреляции экспрессии и секреции PAI-1 в ЭЖТ и ПВЖТ, плазменного уровня PAI-1 с его секрецией в ЭЖТ у пациентов с ИБС и с пороками сердца. Прямая корреляция плазменного уровня PAI-1 и его секреции в ПВЖТ обнаружена только при ИБС.

Заключение. При ИБС наблюдается не только повышение плазменного уровня PAI-1, но и увеличение экспрессии гена PAI-1 и секреции PAI-1 во всех трех типах ЖТ по сравнению с пациентами с пороками сердца. Предикторами тяжелого/крайне тяжелого поражения КР при ИБС являются экспрессия и секреция PAI-1 в ЭЖТ, плазменный уровень PAI-1 и возраст.

Ключевые слова: экспрессия, секреция, ингибитор активатора плазминогена-1, эпикардальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Белик Е. В.* — к.м.н., н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Груздева О. В. — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Дылева Ю. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Бычкова Е. Е. — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Кузьмина А. А. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-4807-7686, Иванов С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0002-9070-5527, Барбараш О. Л. — д.м.н. профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sionina.ev@mail.ru

ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, КР — коронарное русло, КШ — коронарное шунтирование, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, IL — интерлейкин, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, TGF- β — трансформирующий фактор роста β , TNF- α — фактор некроза опухоли- α .

Рукопись получена 31.01.2022

Рецензия получена 27.02.2022

Принята к публикации 04.03.2022



Для цитирования: Белик Е. В., Груздева О. В., Дылева Ю. А., Бычкова Е. Е., Кузьмина А. А., Иванов С. В., Барбараш О. Л. Особенности продукции ингибитора активатора плазминогена-1 локальными жировыми депо различной локализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4866. doi:10.15829/1560-4071-2022-4866. EDN C1CRBY

Features of plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by local fat depots of different localization in cardiovascular diseases

Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Bychkova E. E., Kuzmina A. A., Ivanov S. V., Barbarash O. L.

Aim. To determine the features of expression and secretion of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) by subcutaneous, epicardial and perivascular adipocytes depending on the complexity of coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 86 patients with CAD, including 35 with moderate atherosclerotic lesions of the coronary arteries (CA) (SYNTAX Score ≤ 22), 22 with severe (SYNTAX Score of 23-31 points), 29 with extremely severe (SYNTAX Score ≥ 32). As a comparison group, 52 patients with heart defects were examined. During an elective surgical intervention, adipose tissue (AT) samples were obtained for subsequent cultivation and determination of PAI-1 gene expression and PAI-1 secretion in AT supernatants of various localizations. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0.

Results. In CAD, PAI-1 production in all three types of AT and plasma PAI-1 concentration were increased compared with patients with heart defects. Epicardial

AT (EAT) in CAD was characterized by the maximum levels of expression and secretion of PAI-1 relative to patients with heart defects and subcutaneous and perivascular (PVAT) fat depots. Moderate coronary involvement (adipose tissue < 22) is characterized by the lowest expression and secretion of PAI-1 in all types of AT and plasma concentration of PAI-1. Direct correlations of PAI-1 expression and secretion in EAT and PVAT and plasma PAI-1 level with its secretion in EAT in patients with CAD and heart defects were revealed. A direct correlation between the plasma level of PAI-1 and its secretion in PVAT was found only in CAD.

Conclusion. In CAD, there is not only an increase in the plasma PAI-1 level, but also an increase in the expression of PAI-1 gene and the secretion of PAI-1 in all three types of AT compared with patients with heart defects. PAI-1 expression and secretion in EAT, PAI-1 plasma level, and age are predictors of severe/extremely severe coronary involvement in CAD.

Keywords: expression, secretion, plasminogen activator inhibitor-1, epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Belik E. V.* ORCID: 0000-0003-3996-3325, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Bychkova E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Kuzmina A. A. ORCID: 0000-0002-4807-7686, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0002-9070-5527, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
sionina.ev@mail.ru

Received: 31.01.2022 **Revision Received:** 27.02.2022 **Accepted:** 04.03.2022

For citation: Belik E. V., Gruzdeva O. V., Dyleva Yu. A., Bychkova E. E., Kuzmina A. A., Ivanov S. V., Barbarash O. L. Features of plasminogen activator inhibitor-1 synthesis by local fat depots of different localization in cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4866. doi:10.15829/1560-4071-2022-4866. EDN CICRBY

Ранее проведенные исследования показали потенциальную роль висцеральной жировой ткани (ЖТ) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Считается, что совокупность экспрессии генов и их секреторных продуктов в висцеральном депо более атерогенна по сравнению с таковой в подкожном [1]. Обсуждается взаимосвязь между повышением плазменного уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) и риском развития атеросклероза и тромбоза, особенно, коронарного [2, 3]. Увеличение концентрации РАI-1 считается независимым предиктором инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4], маркером ожирения и компонентом метаболического синдрома [5]. Помимо участия в регуляции фибринолитического баланса, РАI-1 способен влиять на дифференцировку адипоцитов, рекрутинг воспалительных клеток в ЖТ, миграцию гладкомышечных клеток, деградацию клеточного матрикса и ангиогенез, способствуя образованию нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву [6].

Несмотря на повышенный интерес исследователей, механизмы, приводящие к гиперпродукции РАI-1, до сих пор не определены. Предполагается, что увеличение циркулирующего уровня РАI-1 обусловлено его избыточной продукцией ЖТ, что ведет к развитию и/или прогрессированию атеросклероза [7]. Адипоциты приобретают способность продуцировать РАI-1 в ответ на индукторы во время дифференцировки [1]. Индукторами синтеза РАI-1 являются провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), интерлейкин-6 (IL-6) и IL-1, а также глюкокортикоиды, инсулин, адреналин, ангиотензин II, психологический и физический стресс [4]. Учитывая особенности расположения, транскриптома и секретома эпикардального и периваскулярного жирового депо, необходимо определение роли адипоцитокинов ЖТ различной локализации при ССЗ. Изучение механизмов, лежащих в основе повышения уровней РАI-1 у лиц с ИБС, имеет важное значение для выбора тактики лечения и определения прогноза. В связи с этим, целью исследования явилось определение особенностей экспрессии и секреции РАI-1 подкожными, эпикардальными и периваскулярными адипоцитами в зависимости от степени поражения коронарного русла (КР) у пациентов с ИБС.

Материал и методы

В исследование, протокол которого был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, включено 86 пациентов с ИБС с наличием показаний к прямой реваскуляризации миокарда и 52 пациента с пороками сердца с показаниями для проведения открытой операции на клапанах сердца, подписавших добровольное информированное согласие. Средний возраст больных составил 64,0 (57,0;68,0) года. Критериями включения являлись: наличие клиники стенокардии I-III функционального класса и/или постинфарктного кардиосклероза; показаний к коронарному шунтированию (КШ) (с учетом данных коронарографии); возраст пациента до 75 лет; согласие на проведение исследования. Критериями включения для пациентов группы сравнения были: верифицированный приобретенный порок сердца (митральный или аортальный стеноз/недостаточность), согласие на проведение исследования. Критериями исключения для всех обследованных лиц служили: возраст >75 лет; наличие сахарного диабета I и II типа в анамнезе и/или выявленного при обследовании в период госпитализации; ИМ; IV функционального класса хронической сердечной недостаточности и стенокардия; клинически значимая сопутствующая патология (анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические, инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания; отказ от проведения исследования). Всем больным при отсутствии противопоказаний назначалась комбинированная коронароактивная антитромботическая терапия в соответствии со стандартной практикой.

Среди обследованных лиц с ИБС преобладали мужчины (72%), в анамнезе чаще отмечалось наличие артериальной гипертензии (91,9%), дислипидемии (25,6%), курения (68,6%), стенокардии (95,5%), отягощенной наследственности по ИБС (60,55%), многососудистого поражения КР (87,2%). Пациенты с пороками сердца характеризовались минимальным процентом факторов риска ССЗ и преобладанием мужчин (53,8%) (табл. 1).

Для определения степени поражения коронарных артерий (КА) при ИБС применялась балльная шкала SYNTAX Score (<http://www.syntaxscore.com/>), что позволило разделить пациентов на группы: умеренное (<22

Таблица 1

Клиническая и анамнестическая характеристика обследованных лиц

Показатели	Пациенты с ИБС (n=86)	Пациенты с пороками сердца (n=52)	p
Мужской пол, n (%)	62 (72)	28 (53,8)	0,011
АГ, n (%)	79 (91,9)	15 (28,8)	0,002
Дислипидемия, n (%)	22 (25,6)	6 (11,5)	0,01
Курение, n (%)	59 (68,6)	12 (23,0)	0,003
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25;Q75)	29,5 (27,1;30,9)	25,9 (22,3;28,7)	0,61
Семейный анамнез ИБС, n (%)	52 (60,5)	15 (28,8)	0,013
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)	7 (8,1)	0	-
Без признаков стенокардии, n (%)	3 (3,5)	52 (100)	0,001
Стенокардия II ФК, n (%)	35 (40,7)	0	-
Стенокардия III ФК, n (%)	48 (55,8)	0	-
ХСН II ФК, n (%)	13 (15,1)	7 (13,5)	0,31
ХСН III ФК, n (%)	9 (10,5)	23 (44,2)	0,012
ХСН III ФК, n (%)	5 (5,8)	17 (32,7)	0,005
1-сосудистое поражение КА, n (%)	4 (4,8)	0	-
2-сосудистое поражение КА, n (%)	7 (8,1)	0	-
Многососудистое поражение КА, n (%)	75 (87,2)	0	-
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	15 (17,4)	0	-
Фракция выброса, %, Me (Q25;Q75)	49,8 (43,0;56,0)	51,2 (43,0;57,5)	0,45

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

баллов по SYNTAX Score), тяжёлое (23-31 балл) и крайне тяжелое (≥ 32 балла) поражение КР. Во время проведения операции (КШ или коррекции пороков сердца) были получены биоптаты ЖТ подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации. Образцы ЖТ доставлялись в лабораторию, где в стерильных условиях изолировали адипоциты с последующим культивированием и получением супернатанта. Уровень матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) *PAI-1* определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции с использованием TaqMan™ (Applied Biosystems, США) в системе ViiA 7 Real-Time PCR (Applied Biosystems, США). Определение концентрации PAI-1 в супернатантах ЖТ различной локализации и плазме крови пациентов проведено методом иммуноферментного анализа PAI-1 Human ELISA (Invitrogen, США). Статистическая обработка результатов выполнена при помощи пакета статистических программ Statistica 10, непараметрических критериев. Количественные данные представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей Me (Q25;Q75). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении экспрессии *PAI-1* в ЖТ различной локализации максимальные уровни наблюдались в культуре эпикардиальных адипоцитов относительно подкожных и периваскулярных независимо от нозологической формы ССЗ. При этом у лиц с ИБС экспрессия *PAI-1* была выше, чем у пациентов с пороками сердца,

в 1,9 раза. Анализ в зависимости от топографического расположения локальных жировых депо показал, что при ИБС уровень мРНК *PAI-1* в эпикардиальной ЖТ (ЭЖТ) превышал показатели подкожной (ПЖТ) и периваскулярной (ПВЖТ) в 2,3 и 1,6 раза, соответственно, в группе с пороками сердца — в 1,3 и в 1,5 раза, соответственно. Наименьший уровень мРНК *PAI-1* выявлен в ПВЖТ лиц с пороками сердца, который был вдвое ниже, чем при ИБС. Экспрессия гена *PAI-1* в культурах подкожных адипоцитов статистически значимо не различалась в зависимости от нозологии ССЗ (рис. 1).

Поскольку существует мнение, что уровни мРНК адипоцитокинов в ЖТ не всегда и/или не в полной мере отражают продукцию биомаркеров [8], было проведено исследование секреторной активности адипоцитов изучаемых локальных жировых депо. Оценка уровня PAI-1 в супернатанте ЖТ различной локализации в зависимости от нозологии ССЗ продемонстрировала, что секреция PAI-1 в подкожной, ЭЖТ и ПВЖТ у пациентов с ИБС была выше, чем у лиц с пороками сердца в 1,3, 2,5 и 1,8 раза, соответственно. При ИБС эпикардиальные адипоциты характеризовались максимальным уровнем PAI-1 относительно подкожных и периваскулярных (в 1,4 и 3,0 раза, соответственно). У лиц с пороками сердца минимальная секреция PAI-1 наблюдалась в культуре периваскулярных адипоцитов и была ниже, чем в подкожных и эпикардиальных в 2,5 и 2 раза, соответственно (рис. 2). Плазменный уровень PAI-1 пациентов с ИБС превышал аналогичный показатель лиц с пороками сердца в 1,3 раза (рис. 3).

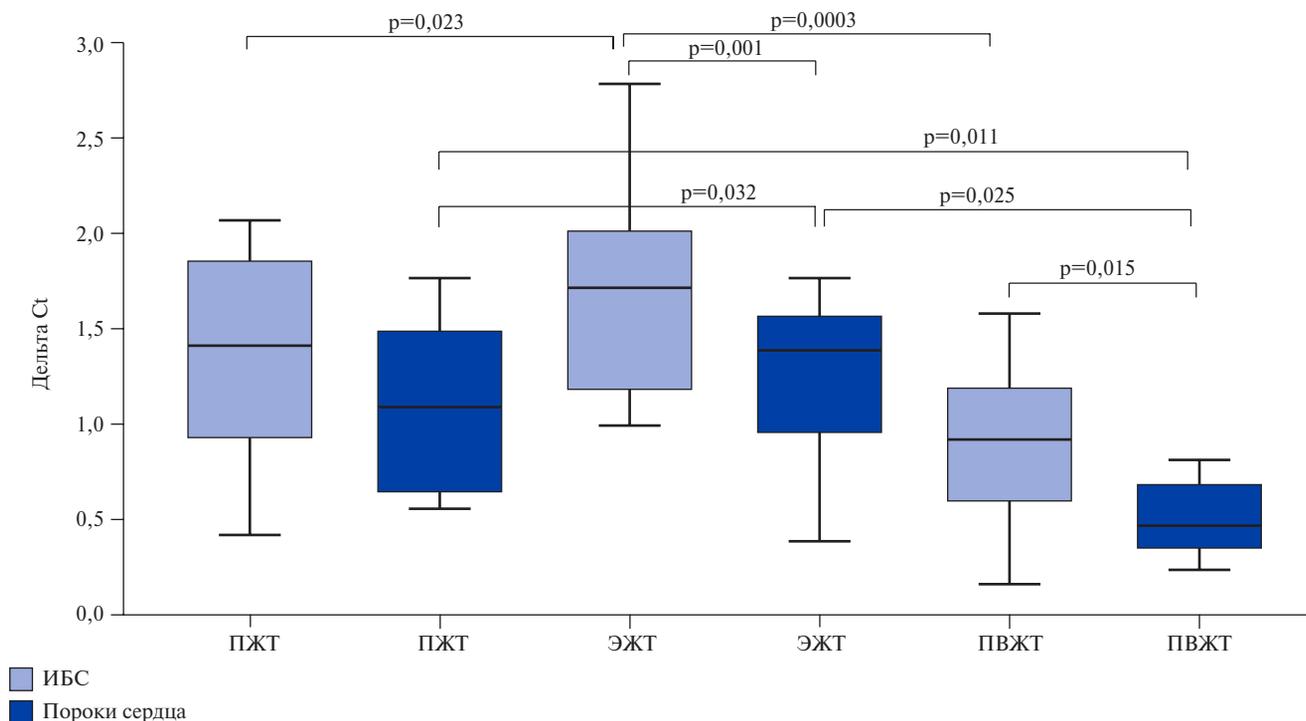


Рис. 1. Уровень PAI-1 в различных жировых депо у пациентов с ИБС и пороками сердца.

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

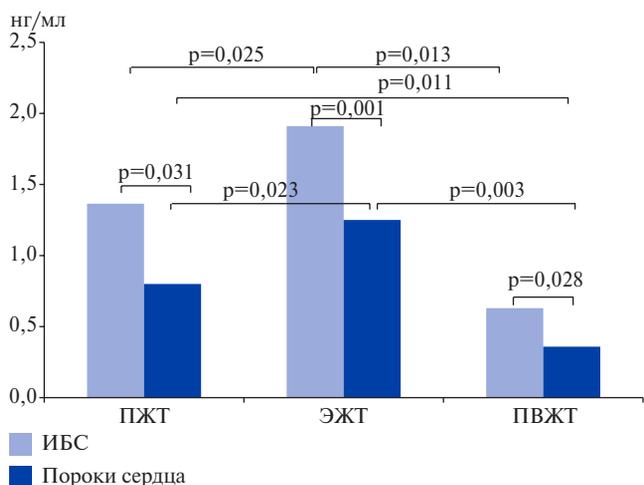


Рис. 2. Секретия PAI-1 адипоцитами различных жировых депо у пациентов с ИБС и пороками сердца.

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань.

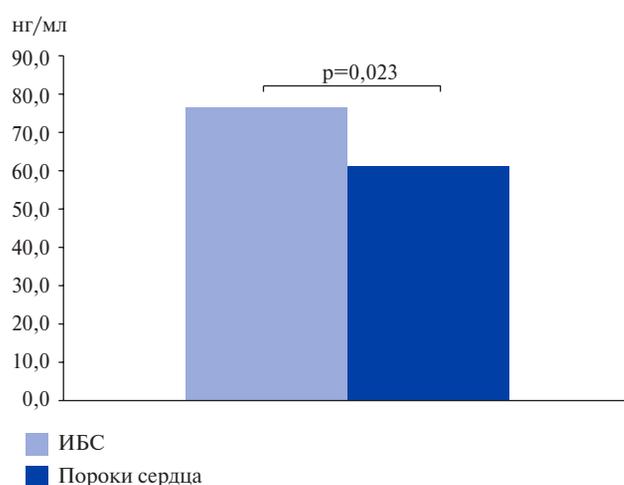


Рис. 3. Уровни PAI-1 в плазме крови у пациентов с ИБС и пороками сердца.

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Количество исследований взаимосвязи экспрессии PAI-1 и степени поражения КР мало, однако результаты такого вида работ представляют несомненный клинический интерес. Клиническая характеристика обследованных лиц с ИБС в зависимости от степени поражения КР представлена в таблице 2. У пациентов с тяжелым/крайне тяжелым поражением КР чаще наблюдался

отягощенный семейный анамнез по ИБС, ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака и 2-сосудистое поражение КА, чем у лиц с умеренным поражением (табл. 2). По другим характеристикам пациенты исследуемых групп были сопоставимы ($p \geq 0,05$).

При определении экспрессии PAI-1 в различных типах ЖТ у пациентов с ИБС с учетом степени атеросклеротического поражения наименьшие уровни экс-

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения КР, n (%)

Показатели	Пациенты с умеренным поражением (≤ 22 балла SYNTAX Score), n=35	Пациенты с тяжелым поражением (23-31 балл), n=22	Пациенты с крайне тяжелым поражением (≥ 32 баллов), n=29	p
Мужской пол, n (%)	25 (71,4)	17 (77,3)	20 (68,9)	$p_{1,2}=0,38$ $p_{1,3}=0,21$ $p_{2,3}=0,33$
АГ, n (%)	31 (88,6)	21 (95,5)	27 (93,1)	$p_{1,2}=0,23$ $p_{1,3}=0,35$ $p_{2,3}=0,46$
Дислипидемия, n (%)	9 (25,7)	5 (22,7)	8 (27,6)	$p_{1,2}=0,32$ $p_{1,3}=0,25$ $p_{2,3}=0,21$
Курение, n (%)	25 (71,4)	16 (72,7)	18 (62,1)	$p_{1,2}=0,45$ $p_{1,3}=0,28$ $p_{2,3}=0,18$
ИМТ, кг/м ² , Me (Q25;Q75)	28,7 (25,5;30,8)	27,2 (23,2;31,4)	29,7 (25,3;31,9)	$p_{1,2}=0,31$ $p_{1,3}=0,47$ $p_{2,3}=0,26$
Семейный анамнез ИБС, n (%)	15 (42,9)	16 (72,7)	21 (72,4)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,02$ $p_{2,3}=0,28$
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)	1 (2,8)	2 (9,1)	4 (10,3)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,22$
Стенокардия II ФК, n (%)	14 (40,0)	10 (45,5)	11 (37,9)	$p_{1,2}=0,35$ $p_{1,3}=0,21$ $p_{2,3}=0,13$
Стенокардия III ФК, n (%)	19 (54,3)	12 (54,5)	17 (58,6)	$p_{1,2}=0,13$ $p_{1,3}=0,11$ $p_{2,3}=0,24$
ХСН I ФК, n (%)	5 (14,3)	3 (13,6)	5 (17,2)	$p_{1,2}=0,31$ $p_{1,3}=0,13$ $p_{2,3}=0,27$
ХСН II ФК, n (%)	4 (11,4)	2 (9,1)	3 (10,3)	$p_{1,2}=0,24$ $p_{1,3}=0,13$ $p_{2,3}=0,34$
ХСН III ФК, n (%)	2 (5,7)	1 (4,5)	2 (6,9)	$p_{1,2}=0,12$ $p_{1,3}=0,23$ $p_{2,3}=0,15$
1-сосудистое поражение КА, n (%)	3 (8,6)	1 (4,5)	0	$p_{1,2}=0,15$
2-сосудистое поражение КА, n (%)	1 (2,9)	2 (9,1)	4 (13,8)	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,3}=0,03$ $p_{2,3}=0,31$
Многососудистое поражение КА, n (%)	31 (88,6)	19 (86,4)	25 (86,2)	$p_{1,2}=0,16$ $p_{1,3}=0,24$ $p_{2,3}=0,31$
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	5 (14,3)	4 (18,2)	6 (20,7)	$p_{1,2}=0,12$ $p_{1,3}=0,25$ $p_{2,3}=0,33$
Фракция выброса, %, Me (Q25;Q75)	54,5 (45,3;56,8)	51,3 (45,0;55,1)	49,7 (37,8;53,8)	$p_{1,2}=0,24$ $p_{1,3}=0,18$ $p_{2,3}=0,23$

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторные ишемические атаки, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

прессии, секрети *PAI-1* во всех исследованных жировых депо, а также плазменного *PAI-1* наблюдались у пациентов с умеренным поражением КР по сравне-

нию с лицами с тяжелым и крайне тяжелым поражением (табл. 3). Так, уровень мРНК *PAI-1* при умеренном поражении КР был ниже, чем при тяжелом и крайне

Таблица 3

Экспрессия, секреция PAI-1 в подкожных, эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах и плазменный уровень у пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения КР

Показатели	Локализация адипоцитов	Пациенты с умеренным поражением, n=35	Пациенты с тяжелым поражением, n=22	Пациенты с крайне тяжелым поражением, n=29	p
		1	2	3	
Экспрессия гена PAI-1, Дельта Ct	ПЖТ	1,21 (0,75;1,45)	1,69 (0,97;1,78)	1,75 (1,13;1,81)	p _{1,2} =0,031 p _{1,3} =0,001 p _{2,3} =0,230
	ЭЖТ	1,28 (0,81;1,87)	1,83 (1,33;2,51)	1,89 (1,45;2,75)	p _{1,2} =0,021 p _{1,3} =0,013 p _{2,3} =0,283
	ПВЖТ	0,47 (0,11;0,83)	0,75 (0,33;1,12)	0,80 (0,45;1,32)	p _{1,2} =0,012 p _{1,3} =0,008 p _{2,3} =0,203
Секреция PAI-1, нг/мл	ПЖТ	0,75 (0,38;1,16)	1,29 (0,56;1,87)	1,43 (0,68;2,14)	p _{1,2} =0,031 p _{1,3} =0,011 p _{2,3} =0,251
	ЭЖТ	1,08 (0,45;1,51)	1,93 (1,27;2,54)	2,13 (1,48;2,82)	p _{1,2} =0,022 p _{1,3} =0,011 p _{2,3} =0,153
	ПВЖТ	0,32 (0,16;0,85)	0,55 (0,31;1,15)	0,69 (0,37;1,21)	p _{1,2} =0,021 p _{1,3} =0,017 p _{2,3} =0,113
Уровень PAI-1 в плазме, нг/мл		60,31 (48,19;71,3)	75,12 (58,24;80,66)	78,45 (56,11;86,23)	p _{1,2} =0,033 p _{1,3} =0,012 p _{2,3} =0,257

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, PAI-1 — ингибитор активатор плазминогена-1.

тяжелом: в подкожной и ЭЖТ в 1,5 раза, в ПВЖТ в 1,6 раза. Аналогичные изменения в зависимости от степени поражения КА выявлены для секреции PAI-1 адипоцитами локальных жировых депо. При умеренном поражении КР концентрация PAI-1 в супернатанте адипоцитов была ниже, чем при тяжелом и крайне тяжелом поражении: в ПЖТ в 1,7 и 1,9 раза; в ЭЖТ в 1,8 и 2,0 раза; в ПВЖТ в 1,7 и 2,2 раза, соответственно. Плазменный уровень PAI-1 при умеренном поражении КР также был ниже, чем при тяжелом и крайне тяжелом поражении в 1,2 и 1,3 раза, соответственно (табл. 3).

Лица с тяжелым и крайне тяжелым поражением КР по изучаемым показателям статистически значимо не различались. При этом с увеличением степени поражения КА наблюдалась тенденция к повышению плазменного уровня и продукции PAI-1 адипоцитами с максимальными отклонениями в жировых депо сердечной локализации (табл. 3).

Корреляционный анализ показал наличие прямых взаимосвязей экспрессии PAI-1 и секреции ЭЖТ и ПВЖТ, плазменного уровня PAI-1 с его секретией эпикардиальными адипоцитами как у пациентов с ИБС, так и с пороками сердца. Однако прямая корреляция плазменного уровня PAI-1 и его секреции периваскулярными адипоцитами была выявлена только при ИБС (табл. 4). С помощью логистического регрессионного анализа обнаружено, что наиболее значимыми

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа

Показатель	Пациенты с ИБС	Пациенты с пороками сердца
Экспрессия PAI-1 в ЭЖТ, Дельта Ct	Секреция PAI-1 в ЭЖТ, нг/мл r=0,57, p=0,025	r=0,42, p=0,042
Экспрессия PAI-1 в ПВЖТ, Дельта Ct	Секреция PAI-1 в ПВЖТ, нг/мл r=0,51, p=0,013	r=0,27, p=0,032
Уровень PAI-1 в плазме, нг/мл	Секреция PAI-1 в ЭЖТ, нг/мл r=0,45, p=0,035	r=0,41, p=0,04
	Секреция PAI-1 в ПВЖТ, нг/мл r=0,66, p=0,018	r=0,11, p=0,46

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, PAI-1 — ингибитор активатор плазминогена-1.

Таблица 5

Результаты логистического регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Экспрессия PAI-1 в ЭЖТ, Дельта Ct	2,25	1,63-6,98	p=0,002
Секреция PAI-1 в ЭЖТ, нг/мл	1,32	1,01-3,23	p=0,01
PAI-1 в плазме, нг/мл	1,58	1,32-4,92	p=0,003
Возраст, лет	1,25	1,23-5,32	p=0,022

Примечание: p — уровень статистической значимости.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, PAI-1 — ингибитор активатор плазминогена-1.

предикторами тяжелого/крайне тяжелого поражения КР при ИБС являются экспрессия и секреция PAI-1 в ЭЖТ, плазменный уровень PAI-1 и возраст (табл. 5).

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлены особенности экспрессии и секреции PAI-1 адипоцитами локальных жировых депо пациентов с ССЗ. Так, для ЭЖТ лиц с ИБС характерна самая высокая продукция PAI-1 относительно ЖТ другой локализации и пациентов без поражения КР. Однако в исследовании Baker AR, et al. экспрессия PAI-1 в ЭЖТ, напротив, была значительно ниже, чем в подкожной, абдоминальной или сальниковой ЖТ [9]. Авторы объясняют полученные значения эффектами статинов, принимаемых пациентами с ИБС, перенесших КШ, но, к сожалению, не указывают, каких именно статинов. Минимальная секреция PAI-1 была обнаружена в ПВЖТ пациентов с пороками сердца, что не противоречит сведениям других авторов [1].

Считается, что абдоминальная ЖТ является более активной в отношении экспрессии PAI-1 по сравнению с подкожной [10]. Ekström M, et al. показали, что экспрессия PAI-1 в ЖТ сальника повышалась в 27 раз после проведения операции на открытом сердце, тогда как в подкожной — в 3 раза [7]. Наблюдаемые изменения авторы связывают не только со структурными и функциональными отличиями, но и различной адипоцитокин-продуцирующей способностью ЖТ. Известно, что в висцеральной ЖТ продукция провоспалительных цитокинов (TNF- α , TGF- β 1, IL-6 и IL-1), обладающих стимулирующими эффектами на PAI-1, превышает аналогичные показатели ПЖТ. Также необходимо учитывать большее содержание стромальных клеток и макрофагов, продуцирующих PAI-1 в висцеральной ЖТ [1]. Несмотря на потенциальную патогенетическую значимость висцеральной ЖТ, исследований, посвященных изучению продукции PAI-1 ЭЖТ и ПВЖТ, критически мало. Возможно, это связано с особенностями расположения жировых депо и труднодоступностью получения образцов.

Вероятно, обнаруженное в ходе работы повышение мРНК PAI-1 в ЭЖТ обусловлено стимулирующим влиянием IL-6. В ранее проведенном исследовании мы показали [11], что ЭЖТ характеризовалась максимальной экспрессией IL6 по отношению к ПЖТ и ПВЖТ как при ИБС, так и при пороках сердца. При этом уровень мРНК IL6 в эпикардиальных адипоцитах лиц с ИБС был выше, чем у пациентов без коронарогенной патологии. Подтверждением данного предположения являются результаты Ekström M, et al. о стимулирующем влиянии воспаления на экспрессию генов и синтез белка PAI-1 в ЖТ, особенно, висцеральной локализации [7]. Учитывая данный факт, низкий уровень экспрессии PAI-1 в ЭЖТ в исследовании Baker AR, et al. может быть следствием снижения экспрессии IL6, продемонстрированного авторами [9].

При изучении особенностей экспрессии, секреции и плазменного уровня PAI-1 у пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения КР было показано, что при тяжелом и крайне тяжелом атеросклерозе наблюдается повышение продукции PAI-1 адипоцитами локальных жировых депо сердца и его плазменного уровня. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных нами работ и выводами других исследователей о взаимосвязи PAI-1 со стабильным и нестабильным заболеванием КА. Так, Lima L, et al. показали, что плазменная концентрация PAI-1 значительно выше в группе тяжелого атеросклеротического поражения КР (по данным коронароангиографии), чем у лиц с интактными КА и легким/умеренным атероматозом ($p < 0,001$). При делении пациентов с тяжелым атеросклерозом по количеству пораженных сосудов у лиц с однососудистым поражением уровня PAI-1 были увеличены по сравнению с 2- и 3-сосудистым поражением КА. Авторы предполагают взаимосвязь уровня PAI-1 с ИБС $>70\%$ ($p < 0,001$), что подтверждено при помощи логистической регрессии [12].

В проведенном исследовании плазменный уровень PAI-1 пациентов с ИБС превышал аналогичный показатель лиц с пороками сердца, что согласуется с данными других авторов. Показаны тесные ассоциации повышения плазменного уровня PAI-1 с сердечно-сосудистым риском, а также роль PAI-1 как независимого маркера развития ССЗ у лиц без предшествующих кардиоваскулярных заболеваний [2]. Считается, что в крови существует два различных пула PAI-1, локализованных в плазме и в тромбоцитах. Несмотря на то, что в тромбоцитах находится большое количество PAI-1 (200-300 нг/мл), их вклад PAI-1 плазмы в нормальных условиях не столь значителен, поскольку лишь 10% PAI-1 тромбоцитов находится в активной конформации. В то же время, хотя количество PAI-1 в плазме довольно низкое (0-60 нг/мл), именно плазменный пул находится в активной конформации [13].

Вероятно, выявленное повышение плазменного уровня PAI-1 у пациентов с ИБС обусловлено повышенной экспрессией PAI-1 в ЖТ, что приводит к системному гипофибринолитическому состоянию и способствует увеличению риска кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных. Действительно, появляется все больше данных, подтверждающих роль PAI-1 в прогрессировании атеросклероза. Экспериментальные исследования демонстрируют, что экспрессия PAI-1 активируется в ЖТ мышей и кроликов с атеросклерозом, а тромботические эпизоды, ассоциированные с атерогенезом, часто коррелируют с повышенной экспрессией PAI-1 [1]. Результаты клинических исследований *in vivo* подтверждают влияние локальных жировых депо на плазменные уровни PAI-1, а также тесную ассоциацию между PAI-1, ожирением и распределением жира в организме человека. Ekström M, et al. показали, что повышенная экспрессия гена и синтез

белка в ЖТ пациентов сопровождалось увеличением плазменного уровня PAI-1 [7].

Однако имеются и противоположные данные, согласно которым изменения в экспрессии *PAI-1* в ПЖТ не участвуют в регуляции плазменного уровня PAI-1. После соблюдения низкокалорийной диеты у лиц с ожирением, несмотря на снижение массы тела и плазменного PAI-1, уровни мРНК и белка PAI-1 в ПЖТ увеличивались. Поскольку в различных исследованиях не было выявлено различий экспрессии *PAI-1* между висцеральной и ПЖТ, предполагается, что повышенная плазменная концентрация PAI-1 не является результатом гиперэкспрессии *PAI-1* в висцеральной ЖТ. При этом считается, что PAI-1 быстрее высвобождается из висцерального депо, которое вносит основной вклад в циркулирующий пул этого ингибитора [14].

Возможно, наблюдаемые противоречия результатов исследований обусловлены различиями методологических подходов к изучению экспрессии *PAI-1*. Необходимо учитывать, проводилась ли оценка уровня мРНК *PAI-1* при первичном выделении в гомогенизированной ЖТ, или же спустя сутки культивирования в среде, как в настоящем исследовании. Кроме того, важно знать, применялись ли стимулирующие факторы или нет.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на тесную взаимосвязь между уровнями экспрессии и секреции PAI-1 в локальных жировых депо, а также плазменным уровнем PAI-1 у пациентов с ССЗ. Эпикардальные адипоциты при ИБС характеризуются гиперпродукцией PAI-1, что может способствовать прогрессированию атеросклероти-

ческих процессов и связанных с ними осложнений. Выявленная взаимосвязь уровней PAI-1 в ЭЖТ со степенью поражения КР делает его важным показателем развития осложнений ИБС. На основании полученных данных можно предположить, что плазменный уровень исследуемого маркера способен отражать уровни продукции PAI-1 и может использоваться для разработки методов коррекции патологической активации ЖТ при ИБС. Однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения точного механизма регуляции уровня PAI-1 для нивелирования гемостазиологических нарушений у пациентов с ССЗ.

Заключение

Установлено, что у пациентов с ИБС наблюдается не только повышение плазменного уровня PAI-1, но и увеличение экспрессии гена и секреции PAI-1 во всех трех типах ЖТ по сравнению с пациентами без повреждения КА. ЭЖТ лиц с коронарогенной патологией характеризуется максимальными уровнями экспрессии и секреции PAI-1 относительно пациентов с пороками сердца и жировых депо другой локализации. Умеренное поражение КР (<22 баллов по SYNTAX Score) характеризуется наименьшей экспрессией, секрецией PAI-1 во всех типах ЖТ и плазменной концентрацией PAI-1. Предикторами тяжелого/крайне тяжелого поражения КР при ИБС являются экспрессия и секреция PAI-1 в ЭЖТ, плазменный уровень PAI-1 и возраст.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Sillen M, Declerck PJ. A narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: to target or not to target? *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2721. doi:10.3390/ijms22052721.
- Jung RG, Motazedian P, Ramirez FD, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis J.* 2018;16:12. doi:10.1186/s12959-018-0166-4.
- Chulkov VS, Lenets EA, Gavrilova ES, et al. Gender differences in cardiometabolic risks among young adults. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2021;10(2):94-8. (In Russ.) Чулков В.С., Ленец Е.А., Гаврилова Е.С. и др. Гендерные различия в кардиометаболических факторах риска у лиц молодого возраста. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(2):94-8. doi:10.17802/2306-1278-2021-10-2S-94-98.
- Pavlov M, Nikolić-Heitzler V, Babić Z, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and long-term outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Croat Med J.* 2018;59(3):108-17. doi:10.3325/cmj.2018.59.108.
- Phelan M, Kerins DM. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in the metabolic syndrome and its regulation. *J Food Res.* 2014;3(6):36-53. doi:10.5539/jfr.v3n6p36.
- Yarmolinsky J, Barbieri NB, Weinmann T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci. Rep.* 2016;6:17714. doi:10.1038/srep17714.
- Ekström M, Liska J, Eriksson P, et al. Stimulated in vivo synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. *Thromb Haemost.* 2012;108(3):485-92. doi:10.1160/TH11-11-0822.
- Ruscica M, Baragetti A, Catapano AL, et al. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: Gaps and open questions. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(5):379-95. doi:10.1016/j.numecd.2016.12.005.
- Baker AR, Silva NF, Quinn DW, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;13;5:1. doi:10.1186/1475-2840-5-1.
- Pinnick KE, Nicholson G, Manolopoulos KN, et al. Distinct developmental profile of lower-body adipose tissue defines resistance against obesity-associated metabolic complications. *Diabetes.* 2014;63(11):3785-97. doi:10.2337/db14-0385.
- Gruzdeva OV, Belik EV, Dyleva YuA, et al. Expression of adipocytokines in heart fat depots depending on the degree of coronary artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *PLOS ONE.* 2021;16(3):e0248716. doi:10.1371/journal.pone.0248716.
- Lima L, Carvalho M, Neto C, et al. PAI-14G/5G Polymorphism and Plasma Levels Association in Patients with Coronary Artery Disease. *Arquivos brasileiros de cardiologia.* 2011;97:462-389. doi:10.1590/S0066-782X2011005000110.
- Craen B, Declerck P, Gils A. The Biochemistry, Physiology and Pathological roles of PAI-1 and the requirements for PAI-1 inhibition *in vivo.* *Thrombosis research.* 2012;130:576-85. doi:10.1016/j.thromres.2012.06.023.
- Barnard SA, Pieters M, De Lange Z. The contribution of different adipose tissue depots to plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels. *Blood Rev.* 2016;30(6):421-9. doi:10.1016/j.blre.2016.05.002.



Прогнозирование наличия субклинического каротидного атеросклероза у пациентов с избыточным весом и ожирением при помощи модели машинного обучения

Гаврилов Д. В.¹, Кузнецова Т. Ю.², Дружилов М. А.², Корсаков И. Н.¹, Гусев А. В.^{1,3,4}

Цель. Разработать модель прогнозирования наличия субклинического каротидного атеросклероза (СКА) с целью уточнения сердечно-сосудистого риска (ССР) при помощи методов машинного обучения у пациентов с избыточным весом и ожирением без артериальной гипертензии, сахарного диабета и/или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материал и методы. Использована база обезличенных данных (БД) Webiomed (2,9 млн пациентов). Критерии включения: возраст ≥ 18 лет, индекс массы тела ≥ 25 кг/м², наличие результатов выполненного ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий (БЦА). Исключались из анализа пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и/или ССЗ. Отобраны данные о 5750 пациентах, из которых атеросклеротические бляшки БЦА выявлены у 385 человек. Окончательный набор данных (НД) содержал сведения о 447 пациентах, у 197 (44,1%) из них был выявлен СКА. Количественные и категориальные признаки для обучения модели взяты с заполненностью в БД $\geq 40\%$, число окончательных признаков для машинного обучения составило 28. При создании модели использовались 3 алгоритма Random Forest, AdaBoostClassifier, KNeighborsClassifier и библиотека Scikit-learn. Для улучшения работоспособности модели применялась функция заполнения пропущенных значений. Целевыми параметрами модели были заданы предсказательная прогнозная способность (accuracy) не ниже 75%, площадь под ROC-кривой не $< 0,75$.

Результаты. Полученный НД был разделен на тренировочную и тестовую части в соотношении 80:20. В зависимости от примененных алгоритмов обученная модель характеризуется предсказательной способностью 75-97%, чувствительностью 77-92%, специфичностью 80-98%, площадью под ROC-кривой 0,88-0,97. С учетом метрик точности лучшие результаты были получены для модели, обученной алгоритмом Random Forest (95%, 92%, 98% и 0,95, соответственно).

Заключение. Разработанная модель может помочь врачу принимать решение о направлении пациента с избыточным весом и ожирением без ССЗ на ультразвуковое исследование БЦА, что способствует более точной стратификации ССР. Внедрение в практику таких алгоритмов риск-стратификации позволит увеличить точность и качество прогнозирования ССР и оптимизировать систему проводимых профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ожирение, сердечно-сосудистый риск, субклинический каротидный атеросклероз, машинное обучение, искусственный интеллект.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено на уникальной научной установке "Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе ЦОД с ис-

пользованием технологий искусственного интеллекта" (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

¹К-Скай, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО ПетрГУ, Петрозаводск; ³ФГБУ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва; ⁴ГБУЗ Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Гаврилов Д. В.* — руководитель медицинского направления, ORCID: 0000-0002-8745-857X, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Дружилов М. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Корсаков И. Н. — к.ф.-м.н., эксперт по машинному обучению, ORCID: 0000-0003-2343-9641, Гусев А. В. — к.т.н., директор по развитию, ORCID: 0000-0002-7380-8460.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dgavrilov@webiomed.ai

АБ — атеросклеротическая бляшка, БД — база данных, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИМТ — индекс массы тела, НД — набор данных, СКА — субклинический каротидный атеросклероз, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭМК — электронные медицинские карты.

Рукопись получена 02.02.2022

Рецензия получена 03.02.2022

Принята к публикации 15.04.2022



Для цитирования: Гаврилов Д. В., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А., Корсаков И. Н., Гусев А. В. Прогнозирование наличия субклинического каротидного атеросклероза у пациентов с избыточным весом и ожирением при помощи модели машинного обучения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4871. doi:10.15829/1560-4071-2022-4871. EDN CNXIPK

Predicting the subclinical carotid atherosclerosis in overweight and obese patients using a machine learning model

Gavrilov D. V.¹, Kuznetsova T. Yu.², Druzhilov M. A.², Korsakov I. N.¹, Gusev A. V.^{1,3,4}

Aim. To develop a model for predicting the subclinical carotid atherosclerosis (SCA) in order to refine cardiovascular risk (CVR) using machine learning methods in overweight and obese patients without hypertension, diabetes and/or cardiovascular disease (CVD).

Material and methods. Anonymized database (DB) Webiomed (2.9 million patients) was used. There were following inclusion criteria: age ≥ 18 years, body mass index ≥ 25 kg/m², availability of data on ultrasound of extracranial arteries. Patients with hypertension, diabetes and/or CVD were excluded from the analysis. Data on 5750 patients were selected, of which atherosclerotic plaques were detected in 385 people. The final data set contained information on 447 patients, 197 (44,1%) of which had SCA. Quantitative and categorical traits for model training were taken with $\geq 40\%$ occupancy

in the database. The number of final traits for machine learning was 28. When creating the model, 3 Random Forest algorithms, AdaBoostClassifier, KNeighborsClassifier and the Scikit-learn library were used. To improve the model performance, the fill missing function was used. The target parameters of the model were given a predictive ability (accuracy) of at least 75%, while the area under the ROC curve was at least 0,75.

Results. The resulting dataset was divided into training and test parts in a ratio of 80:20. Depending on the applied algorithms, the learned model was characterized by a predictive ability of 75-97%, sensitivity of 77-92%, specificity of 80-98%, and area under the ROC-curve of 0,88-0,97. Taking into account the accuracy metrics, the best results were obtained for the model learned by the Random Forest algorithm (95%, 92%, 98% and 0,95, respectively).

Conclusion. The developed model can help a physician make a decision to refer an overweight and obese patient without cardiovascular diseases for ultrasound of extracranial arteries, which contributes to a more accurate CVR stratification. The introduction of such risk stratification algorithms into practice will increase the accuracy and quality of CVR prediction and optimize the system of preventive measures.

Keywords: obesity, cardiovascular risk, subclinical carotid atherosclerosis, machine learning, artificial intelligence.

Relationships and Activities. The study was carried out on a unique scientific installation “Multicomponent software and hardware system for automated collection, storage, markup of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on Data Center with Artificial Intelligence technologies” (№ 2075518) and financially supported by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the Agreement № 075-15-2021-665.

Наблюдаемое на протяжении последних десятилетий значительное увеличение распространенности избыточного веса и ожирения среди населения подавляющего большинства стран мира [1] определяет одной из основных задач системы здравоохранения необходимость улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) и интенсификации профилактических мероприятий для предупреждения развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

Невысокая предсказательная способность различных шкал-рискометров, в первую очередь, у лиц с исходно низким или умеренным ССР, в основном, связана с ограниченным числом используемых параметров в качестве предикторов сердечно-сосудистого события, поэтому требуется реклассификация риска с помощью дополнительных методов исследования [3].

При использовании традиционных шкал-рискометров для оценки ССР пациенты с избыточным весом и ожирением относятся чаще к “невысокой” категории риска. При этом, известно, что избыточный вес и ожирение отнесены к факторам, реклассифицирующим величину исходно определенного риска [4]. Кроме того, взаимосвязь ожирения и ассоциированных с ним заболеваний и их осложнений демонстрирует наличие феномена гетерогенности, проявляющегося в различных “метаболических фенотипах” ожирения, отличающихся величиной ССР [5].

Одним из основных подходов к выделению фенотипа ожирения с высоким ССР является прямая визуализация абдоминальной и/или эктопической висцеральной жировой ткани с помощью ультразвуковых (УЗИ) и томографических исследований, существенным образом увеличивающая чувствительность и специфичность верификации висцерального ожирения [5], однако данные методики не являются широкодоступными в клинической практике.

Альтернативным направлением совершенствования прогнозирования ССР у данной категории может стать оптимизация диагностических алгоритмов по выявлению субклинического каротидного атеросклероза (СКА), являющегося отражением влияния

¹K-Sky, Petrozavodsk; ²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ³Central Research Institute for Health Organization and Informatics, Moscow; ⁴Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia.

Gavrilov D. V.* ORCID: 0000-0002-8745-857X, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Druzhilov M. A. ORCID: 0000-0002-3147-9056, Korsakov I. N. ORCID: 0000-0003-2343-9641, Gusev A. V. ORCID: 0000-0002-7380-8460.

*Corresponding author: dgavrilov@webiomed.ai

Received: 02.02.2022 **Revision Received:** 03.02.2022 **Accepted:** 15.04.2022

For citation: Gavrilov D. V., Kuznetsova T. Yu., Druzhilov M. A., Korsakov I. N., Gusev A. V. Predicting the subclinical carotid atherosclerosis in overweight and obese patients using a machine learning model. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4871. doi:10.15829/1560-4071-2022-4871. EDN CNXIPK

на сосудистую стенку всего спектра неблагоприятных факторов при избыточном весе и ожирении [3]. По данным многочисленных срезовых и проспективных исследований выявление СКА имеет высокое прогностическое значение в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, сопоставимое с оценкой коронарного кальциевого индекса [6-8].

В свою очередь, данные диагностические алгоритмы должны быть основаны на различных моделях оценки вероятности выявления СКА, создаваемых при анализе совокупности доступных антропометрических, клинических и лабораторных параметров, определяющих высокую вероятность получения положительного результата. В качестве примеров таких прогнозных моделей у асимптомных в отношении ССЗ пациентов с избыточным весом и ожирением с исходно “невысоким” риском по шкале SCORE можно привести регрессионные уравнения, полученные в результате проведения бинарного многофакторного логистического регрессионного анализа данных [9, 10].

Так, в работе Шенковой Н. Н. и др. предикторами вероятности выявления СКА выступали уровни грелина, лептина и С-реактивного белка крови и эхокардиографическая толщина эпикардальной жировой ткани с предсказательной точностью модели 89,7% [9], в ранее проведенном нами исследовании — среднесуточные скорость пульсовой волны и систолическое артериальное давление в аорте, уровни гликемии натощак и мочевой кислоты крови с общим процентом верных предсказаний 91,7% [10]. Вместе с тем определение указанных предикторов также сопряжено с проблемой доступности данных методов, что определяет актуальность создания и внедрения в клиническую практику более простых, доступных в использовании и более точных моделей прогноза.

В настоящее время подобные модели создаются при помощи машинного обучения и обработки больших данных, что позволяет существенно упростить и одновременно улучшить систему стратификации риска, реализовав тем самым переход к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению [11].

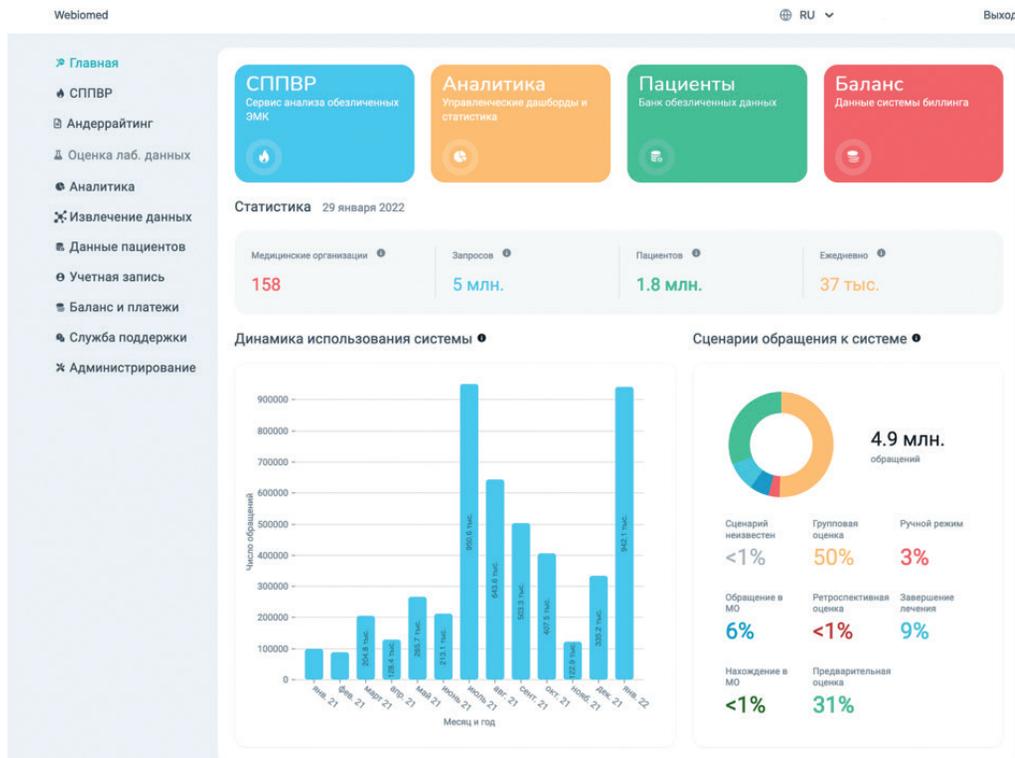


Рис. 1. Общий вид платформы Webiomed.

По данным различных авторов создаваемые таким способом прогнозные модели существенно превосходят существующие алгоритмы и шкалы в точности оценки наступления того или иного события [12, 13]. Методы машинного обучения позволяют создавать прогнозные модели, способные включать в качестве предикторов неограниченное количество признаков, что повышает значимость ведения практикующими врачами электронных медицинских карт (ЭМК) и обеспечивает комплексный подход к оценке ССР [11].

Целью данного исследования стала разработка модели прогнозирования вероятности наличия СКА при помощи методов машинного обучения системы у пациентов с избыточным весом и ожирением без артериальной гипертензии, сахарного диабета и/или ССЗ.

Материал и методы

Источником информации для создания модели прогноза стала база данных (БД) платформы прогнозной аналитики Webiomed, содержащая деперсонифицированные формализованные данные ЭМК 2,9 млн пациентов, проходивших обследование и лечение в медицинских организациях различных регионов Российской Федерации. Для сбора данных компанией-разработчиком платформы Webiomed были подписаны соглашения с соответствующими операторами персональных медицинских данных на их обезличивание на стороне оператора и передачу результатов такой обработки данных для анализа в платформу Webiomed, в т.ч. для научно-иссле-

довательских целей. Поскольку анализировались обезличенные медицинские данные, информированное добровольное согласие не использовалось. Медицинские данные и выявляемые признаки получены рефрактивно из ЭМК с помощью различных технологий извлечения информации из “сырых” данных, в т.ч. NLP (natural language processing). БД содержит >2600 категориальных и количественных признаков. Общий вид и детализация платформы Webiomed представлены на рисунках 1 и 2.

В качестве критериев отбора информации о пациентах для последующего анализа стали возраст ≥ 18 лет, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м², наличие результатов выполненного УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА). Исключались из анализа пациенты с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и/или ССЗ.

В качестве возможных компонентов модели были отобраны клинические и лабораторно-инструментальные признаки, изучавшиеся в ранее выполненных исследованиях, посвященных прогнозированию СКА [8-10], но с учетом их доступности для определения в широкой клинической практике. Окончательный набор признаков устанавливался совместно со специалистами по анализу данных на стадии определения значимости признаков для прогнозирования целевого события — атеросклеротической бляшки (АБ) БЦА.

Из общей БД платформы Webiomed была извлечена информация о 6438 пациентах, у которых имелись результаты УЗИ БЦА. Критериям включения без критериев исключения соответствовали данные о 5750

Социальная информация

ID пациента: 3356811. 40 лет

<p>Hash №1 e12f2e72f5f32dd603196d78f1b14f088c8aea8a12bb453d9b4282826ecf7fce</p> <p>Hash №3 cf2e91de575e77ecc9adde5f98d6a822f80647e076f0ce68e9555cdafb066cf2</p>	<p>Hash №2 a57c679b869adfb8c1cebb08348dd676d51d11878f63ab11237978cc0c57f320</p> <p>Hash №4 2c3ddb74a20c70d4db93f28361ae1fb87051be72da413a9167b5c28e97992c4</p>
---	--

[▼ Подробнее](#)

Анамнез и сигнальная информация

<p>Рост 156.0 см 01.04.19</p> <p>ИМТ 24.2</p>	<p>Вес 59.0 кг 01.04.19</p> <p>Талия 76.0 см 29.03.19</p>	<p>АД 120.0/80.0 29.03.19</p> <p>ЧД —</p> <p>Фенотип —</p>	<p>ЧСС —</p> <p>Группа крови —</p> <p>Резус —</p>
---	---	--	---

<p>Глюкоза 4.81 ммоль/л 29.03.19</p> <p>Лейкоциты —</p>	<p>Холестерин 4.47 ммоль/л 29.03.19</p> <p>Тромбоциты —</p>	<p>Эритроциты —</p>
---	---	-------------------------

<p>Курение Нет 02.04.21</p>	<p>Злоупотребление алкоголем —</p>	<p>Наркомания —</p>	<p>Отягощенная наследственность Нет 02.04.21</p>
-------------------------------------	--	-------------------------	--

Лист окончательных диагнозов

Код МКБ-10	Формулировка	Дата регистрации	Дата обращения	Тип
O04.9	Медикаментозный аборт при беременности раннего срока. 3 рубца на матке.	07 июля 2021	07 июля 2021	Острое
N80.8	Другой эндометриоз	17 марта 2021	17 марта 2021	Ранее установленное хроническое
I82.8	Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы	11 марта 2021	11 марта 2021	Ранее установленное хроническое

[⊕ Показать ещё](#)

Заболевания пациента
Заболевания не указаны

Извлечённые признаки пациента

Значение	Дата регистрации	Документ	
Вес			⊕ Показать значения
Гастрит (источник: анкета диспансеризации)			⊕ Показать значения
Глюкоза крови (любое измерение)			⊕ Показать значения
Диастолическое АД			⊕ Показать значения
Нарушение сознания			⊕ Показать значения
Общий холестерин			⊕ Показать значения
Окружность талии			⊕ Показать значения
Отягощенная наследственность по инфаркту миокарда в возрасте до 60 лет у ближайших родственников			⊕ Показать значения
Пребывания в домах престарелых			⊕ Показать значения
Рациональное питание (источник: анкета диспансеризации)			⊕ Показать значения
Рост			⊕ Показать значения
Систолическое АД			⊕ Показать значения
Табакокурение			⊕ Показать значения
Уровень употребления алкоголя (источник: анкета диспансеризации)			⊕ Показать значения
Язвенная болезнь (источник: анкета диспансеризации)			⊕ Показать значения

[⊕ Свернуть](#)

Рис. 2. Обезличенные социальные, категориальные и количественные признаки пациента в БД Webiomed.

пациентах, из которых АБ БЦА были выявлены у 385 человек. Так как в сформированном наборе данных (НД) пациентов без АБ БЦА было гораздо больше, чем с АБ БЦА, то была применена функция балансировки данных: уравнивание количества пациентов с и без АБ БЦА, а также учет максимального количества признаков в соответствии с исходно запланированными для изучения предикторами. Окончательный НД содержит

данные о 447 пациентах, у 197 (44,1%) из которых был выявлен СКА. Этапы с критериями отбора пациентов и формирование окончательного НД для машинного обучения представлены в таблице 1.

Количественные и категориальные признаки взяты с заполненностью в БД $\geq 40\%$, в итоге был получен 51 клинико-социальный признак. Из данного списка признаков были исключены те, которые не встречались

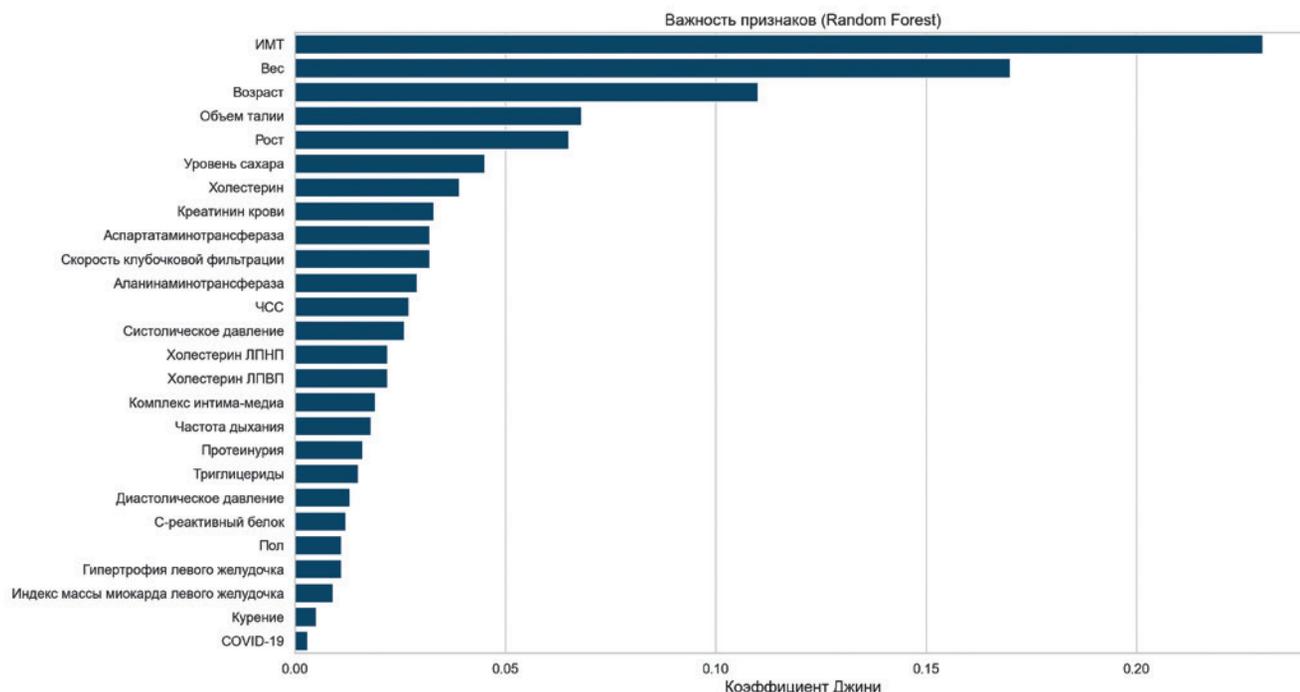


Рис. 3. Значимость входящих признаков при обучении модели алгоритмом Random Forest.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 1

Этапы формирования НД для машинного обучения

Критерии отбора	Число, n
Пациенты БД Webiomed	2915468
Из них пациенты, у которых имеются документы о выполненном УЗИ БЦА	7135
Из них уникальных пациентов	6438
Из них пациенты с критериями включения и без критериев исключения	5750
Из них пациенты с целевым событием — АБ БЦА	385
Окончательный НД после балансирования	447

Сокращения: АБ — атеросклеротическая бляшка, БД — база данных, БЦА — брахиоцефальные артерии, УЗИ — ультразвуковое исследование, НД — набор данных.

в техническом задании для обучения модели или частота их встречаемости была признана недостаточной. В окончательном НД часть признаков встречалась не в 100% случаев, поскольку в информации о пациентах с АБ БЦА отмечались пропуски некоторых значений признаков. Так как таких пациентов было не много, было решено не удалять их из НД, а пропущенные значения заменить средним значением, рассчитанным при анализе тренировочного набора для обучения модели. Количество окончательных признаков для машинного обучения составило 28. Их значения представлены в виде средней величины со стандартным отклонением и частотами, принимая во внимание нормальный характер их распределения. Описание окончательно отобранных признаков (n=28) представлено в таблице 2.

При создании модели использовались 3 алгоритма машинного обучения (Random Forest, AdaBoostClassifier, KNeighborsClassifier) и библиотека Scikit-learn. Для улучшения работоспособности модели применялась функция заполнения пропущенных значений. Целевыми параметрами модели были заданы предсказательная прогностическая способность (accuarcy) не <75%, площадь под ROC-кривой не <0,75.

Результаты

Для обучения модели НД был разделен на тренировочную и тестовую части в соотношении 80:20. В ходе машинного обучения была исследована функция перестановок признаков (permutation importance), ее применение не улучшило окончательный результат. В ходе обучения модели была определена значимость признаков, влияющая на прогнозируемое моделью целевое событие, которая представлена на рисунке 3. Согласно обучающему алгоритму определены самые важные признаки, влияющие на целевое событие: ИМТ, вес, возраст, окружность талии, гликемический профиль, общий холестерин и креатинин крови. Распределение значений признаков, наиболее повлиявших на выходное событие, представлено на рисунке 4.

Для обучения модели были использованы 3 алгоритма машинного обучения, применение других алгоритмов для решения этой задачи было расценено как избыточное.

Полученная модель оценки вероятности наличия СКА характеризуется различными параметрами прогностической значимости в зависимости от использу-

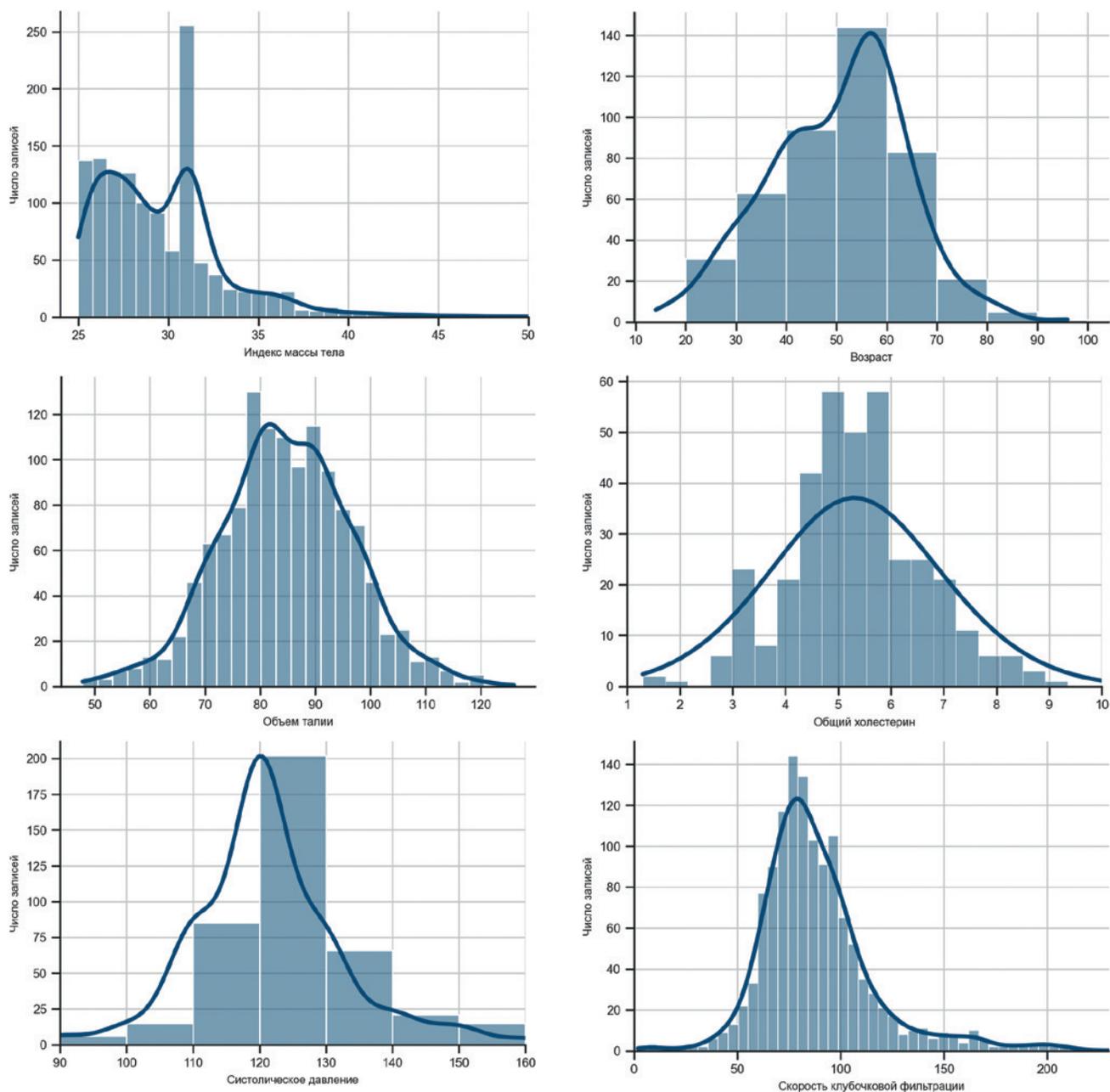


Рис. 4. Распределение значений признаков, рассчитанных алгоритмом как значимые: ИМТ, возраст, окружность талии, общий холестерин, систолическое артериальное давление, скорость клубочковой фильтрации.

емого алгоритма машинного обучения (табл. 3): предсказательная способность от 75% до 97%, чувствительность от 77% до 92%, специфичность от 80% до 98%, площадь под ROC-кривой от 0,88 до 0,97. С учетом полученных результатов точности модели для работы был выбран алгоритм Random Forest (рис. 5).

Таким образом, выходным признаком обученной модели является вероятность наличия АБ БЦА в виде числа от 0 до 1. Интерпретация выхода осуществляется с применением порогового значения 0,55, выходное значение больше которого оценивается как высокая вероятность наличия СКА, меньше — как низкая вероятность наличия СКА.

Обсуждение

Выявление СКА у пациентов с избыточным весом и ожирением, отнесенного по применяемым сегодня шкалам-рискометрам к категории “невысокого” ССР, позволяет провести реклассификацию риска и интенсифицировать проводимые профилактические мероприятия, в т.ч. инициировать назначение липидснижающей терапии [4]. Более того, непосредственная визуализация субклинического атеросклеротического заболевания дополнительно к представляемой пациенту информации о классических факторах риска существенно повышает его приверженность к соблюдению мероприятий по формированию здо-

Таблица 2
Характеристика признаков окончательного НД (n=447)
для создания прогнозной модели

Признаки	Значения
Возраст, лет	49,7±13,4
Мужчины, %	29,5
Рост, см	163,3±10,3
Вес, кг	76,1±12,1
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1±11,5
Окружность талии, см	85,9±11,1
Курение, %	13,4
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	121,4±12,9
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	77,4±7,6
Частота сердечных сокращений, уд./мин	72,3±11,8
Частота дыхательных движений, в мин	17,7±6,7
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±3,6
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	3,6±1,1
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,6±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,7±1,4
Аспарагиновая аминотрансфераза, ЕД/л	24,5±12,1
Аланиновая аминотрансфераза, ЕД/л	21,7±14,0
С-реактивный белок, мг/л	4,4±4,7
Протеинурия, г/л	0,12±0,7
Креатинин крови, мкмоль/л	86,4±125,7
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	84,0±22,9
Гипертрофия левого желудочка, %	17,7
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	88,2±25,6
Анамнез псориаза, %	1,1
Анамнез ревматоидного артрита, %	0,4
Анамнез системной красной волчанки, %	0
Анамнез подагры, %	0
Анамнез перенесенной COVID-19, %	3,8

рового образа жизни и приему лекарственных препаратов [14].

Учитывая феномен гетерогенности фенотипов ожирения в отношении ассоциированного риска [5], проявляющийся в т.ч. различной частотой выявления СКА [15], для повышения точности риск-стратификации и оптимизации алгоритмов направления асимптомного пациента для проведения УЗИ БЦА требуется внедрение в широкую клиническую практику доступных и точных прогнозных моделей.

Безусловно, если включать в качестве предикторов оценки вероятности СКА параметры, получаемые в ходе выполнения УЗИ, магнитно-резонансной и компьютерной томографии, анализов показателей артериальной жесткости, лабораторных маркеров воспаления, фиброза, нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани и других высоко специализированных методов обследования пациентов с избыточным весом и ожирением, возможно создание моделей с высокой прогностической способностью в результате классического многофакторного логистического регрессионного анализа [9, 10]. Однако реалии клинической практики, в первую очередь ее амбулаторного звена, не позволяют в рамках первичной профилактики провести в большинстве случаев комплекс

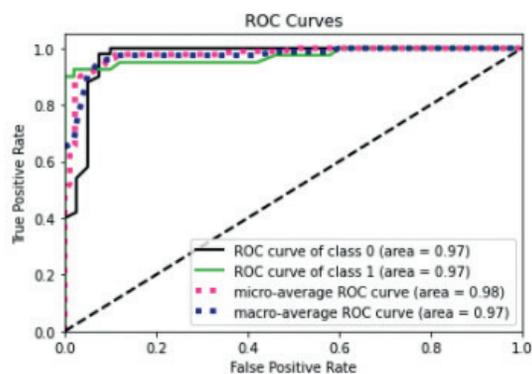


Рис. 5. Графики ROC-кривой для алгоритма Random Forest.

Таблица 3
Метрики для различных алгоритмов
машинного обучения при создании
модели оценки вероятности наличия СКА

Метрика	Алгоритм машинного обучения		
	Random Forest	AdaBoostClassifier	KNeighborsClassifier
Accuracy	0,95	0,90	0,78
Precision	0,97	0,89	0,75
Sensitivity	0,92	0,87	0,77
Specificity	0,98	0,92	0,80
F1	0,95	0,88	0,76
ROC-AUC	0,97	0,94	0,88
Порог отсечения	0,55	0,5	0,5

специализированных методов обследования, и данные прогнозные модели зачастую остаются предметом интереса научных исследований. Кроме того, их прогностическая способность не всегда проходит валидацию в независимой от исходной выборки.

Перспективным является моделирование вероятности того или иного события при помощи методов машинного обучения с использованием большого количества данных. Получаемые таким образом модели способны выполнять свою функцию и в случае ограниченного количества предикторов, отличающегося от исходного набора, используемого на этапе обучения и валидации, при незначительном снижении своей прогностической способности [11].

Нами была разработана модель прогнозирования вероятности наличия СКА у асимптомных в отношении ССЗ пациентов с избыточным весом и ожирением, которая включает доступные для определения в широкой клинической практике предикторы: возраст, пол, рост, вес, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхания, параметры липидного обмена и функции почек, С-реактивный белок, уровни аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, оценка гипертрофии миокарда левого желудочка, сопутствующие воспалительные и метаболические заболевания.

При анализе вклада различных параметров в развитие атеросклеротических изменений в сосудах бы-

ли выявлены наиболее значимые факторы. У пациентов без ССЗ и “не высокого” ССР именно ИМТ и другие параметры, характеризующие ожирение (рост, вес, объем талии), оказались лидирующими и в большей степени влияли на СКА по сравнению с показателями липидного спектра, курением, гликемическим профилем и другими анализируемыми маркерами риска. Можно высказать предположение, что применение данной модели в реальной клинической практике в значительной степени улучшит оценку ССР у пациентов с избыточным весом и ожирением.

Полученная модель характеризуется высокой предсказательной способностью: точность (accuracy) составила 95%, по ROC-AUC 97%.

Для практического применения необходимо учитывать ограничения, имеющиеся у модели, а также связанные с особенностями используемых данных. Конечный НД для обучения модели включал данные о 447 пациентах, что может рассматриваться недостаточным для описания генеральной совокупности. Однако с учетом того, что модель отвечает на “узкий” клинический вопрос, имеет много входящих признаков и для формирования НД была использована БД в 2,9 млн пациентов, данный набор признан достаточным для обучения. Модель предназначена для лиц с исходно “невысоким” ССР, в возрасте от 36 до 62 лет. Она работает при отсутствии некоторых значимых показателей (функция пропуска значений признаков), но точность работы модели при включении этой функции не проверялась и требует последующего анализа.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 128.9 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96. doi:10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
2. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
3. Rossello X, Dorresteijn J, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(14):1534-44. doi:10.1177/2047487319846715.
4. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
5. Druzhilova MA, Kuznetsova TY. Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):161-7. (In Russ.) Дружилова М.А., Кузнецова Т.Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):161-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-162-168.
6. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(11):1065-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.017.
7. Nezu T, Hosomi N. Usefulness of carotid ultrasonography for risk stratification of cerebral and cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(10):1023-35. doi:10.5551/jat.RV17044.
8. Li H, Xu X, Luo B, Zhang Y. The Predictive Value of Carotid Ultrasonography With Cardiovascular Risk Factors — A “SPIDER” Promoting Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:706490. doi:10.3389/fcvm.2021.706490.
9. Shenkova NN, Veselovskaya NG, Chumakova GA, et al. Risk prediction for subclinical atherosclerotic lesion of brachiocephalic arteries in obese women. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):54-60. (In Russ.) Шенкова Н.Н., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А. и др. Прогнозирование риска субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий у женщин с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2017;(4):54-60. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-54-60.
10. Druzhilova OY, Druzhilov MA, Otmakhov VV, et al. Role of assessment of arterial wall stiffness in predicting carotid artery atherosclerosis in patients with abdominal obesity. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2016;88(4):24-8. (In Russ.) Дружилова О.Ю., Дружилов М.А., Отмахов В.В. и др. Роль оценки жесткости артериальной стенки при прогнозировании атеросклероза сонной артерии у пациентов с абдоминальным ожирением. *Терапевтический архив*. 2016;4(88):24-8. doi:10.17116/terarkh201688424-28.
11. Gusev AV, Gavrilov DV, Novitsky RE, et al. Improvement of cardiovascular risk assessment using machine learning methods. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4618. (In Russ.) Гусев А.В., Гаврилов Д.В., Новицкий Р.Э. и др. Совершенствование возможностей оценки сердечно-сосудистого риска при помощи методов машинного обучения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4618. doi:10.15829/1560-4071-2021-4618.
12. Narain R, Saxena S, Goyal A. Cardiovascular risk prediction: a comparative study of Framingham and quantum neural network based approach. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1259-70. doi:10.2147/PPA.S108203.
13. Dimopoulos A, Nikolaidou M, Caballero F, et al. Machine learning methodologies versus cardiovascular risk scores, in predicting disease risk. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):179. doi:10.1186/s12874-018-0644-1.
14. Bengtsson A, Norberg M, Ng N, et al. The beneficial effect over 3 years by pictorial information to patients and their physician about subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk: Results from the VIPVIZA randomized clinical trial. *Am J Prev Cardiol*. 2021;7:100199. doi:10.1016/j.ajpc.2021.100199.
15. Rossello X, Fuster V, Oliva B, et al. Association Between Body Size Phenotypes and Subclinical Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3734-44. doi:10.1210/clinem/dgaa620.

Заключение

Разработанная модель — пример того, как методы машинного обучения могут помочь практикующему врачу принять клиническое решение в области “серых зон”, когда в клинической медицине не имеется однозначного ответа на поставленный вопрос. В данном случае при проведении риск-стратификации у пациента с избыточным весом и ожирением без анамнеза и симптомов ССЗ, прогнозная модель отвечает на вопрос, насколько целесообразно направление такого пациента на УЗИ БЦА для верификации СКА. Принятие решения может быть основано на автоматическом анализе доступных в ЭМК параметров, а при интеграции модели в системы поддержки принятия врачебных решений сбор и интерпретация информации могут проходить в фоновом режиме без отвлечения врача от работы.

Внедрение в практику алгоритмов риск-стратификации, в основу которых будут заложены подобные предсказательные модели, позволит увеличить точность и качество прогнозирования ССР и оптимизировать систему проводимых профилактических мероприятий.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено на уникальной научной установке “Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе ЦОД с использованием технологий искусственного интеллекта” (регистрационный номер 2075518), при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.

Валидность и надежность русскоязычной версии опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца CADE-Q II

Ласкова А. И.^{1,2}, Лопатин Ю. М.^{1,2}

Цель. Валидация и оценка психометрических показателей русскоязычной версии опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца (ИБС) The second version of “the Coronary Artery Disease Education Questionnaire” (CADE-Q II) у пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 303 пациента со стабильной ИБС, находившиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении в апреле-ноябре 2021г. Всем поступившим в клинику пациентам проводилось стандартное обследование и лечение, принятое при ведении пациентов с ХКС, а также оценивались социо-демографические показатели (семейный статус, уровень образования, профессия, наличие инвалидности по всем причинам, субъективная оценка дохода), качество жизни (при помощи опросников SF-36, SAQ), уровни выраженности тревоги и депрессии (шкала HADS), тип личности Д (опросник DS-14), приверженность к лечению (4-вопросная шкала комплаентности Мориски-Грина), индекс коморбидности Чарлсона, опросник способности к самопомощи The Self Care of Coronary Heart Disease Inventory, опросник уровня знаний об ИБС The second version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire. Процесс валидации нового опросника проводился в несколько этапов: перевод, пилотное тестирование, оценка надежности, оценка конструктивной и критериальной валидности.

Результаты. Тест-ретестовая надежность шкал опросника составила 0,81, а коэффициент внутреннего постоянства α Кронбаха составил от 0,613 до 0,877, что говорит о достаточной надежности опросника. Конфирматорный факторный анализ опросника подтвердил соответствие полученной экспериментальной модели оригинальной. Критериальная валидность опросника выявила корреляционные связи шкал с уровнем образования пациента ($r=0,391$, $p<0,01$), шкалой “уверенности в самопомощи” опросника самопомощи SC-CHDI ($r=0,251$, $p<0,05$), по всем блокам и суммарно по опроснику с компонентом “жизненной активности” анкеты SF-36 ($r=0,225-0,284$, $p<0,05$), умеренная положительная связь психологического компонента анкеты SF-36 ($r=0,308$, $p<0,01$). Кроме того, выявлена слабая отрицательная связь блоков “Физические упражнения” и “Психосоциальные риски” с возрастом ($r=-0,237$, $p<0,05$ и $r=-0,229$, $p<0,05$, соответственно).

Заключение. Русскоязычная версия опросника уровня знаний об ИБС “The second version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire” (CADE-Q II) обладает достаточными психометрическими показателями и является валидным инструментом оценки способности к самообслуживанию пациентов с ИБС.

Ключевые слова: хронические коронарные синдромы, ишемическая болезнь сердца, способность к самопомощи, качество жизни, образованность пациентов.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Коллектив авторов выражает искреннюю признательность автору оригинального опросника CADE-Q II Gabriela Lima de Melo Ghisi за возможность использования русскоязычной версии инструмента для оценки уровня знаний пациентов с ИБС.

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия.

Ласкова А. И.* — аспирант кафедры кардиологии сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4322-8112, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, зав. первым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kabargina.a.i@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХКС — хронические коронарные синдромы, CADE-Q II — the second version of “the Coronary Artery Disease Education Questionnaire”.

Рукопись получена 19.01.2022

Рецензия получена 01.03.2022

Принята к публикации 18.04.2022



Для цитирования: Ласкова А. И., Лопатин Ю. М. Валидность и надежность русскоязычной версии опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца CADE-Q II. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4857. doi:10.15829/1560-4071-2022-4857. EDN BXWAB

Validity and reliability of the Russian-language version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire II

Laskova A. I.^{1,2}, Lopatin Yu. M.^{1,2}

Aim. Validation and evaluation of psychometric parameters of the Russian-language version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire II (CADE-Q II) in patients with chronic coronary syndromes (CCS).

Material and methods. The study involved 303 patients with stable coronary artery disease (CAD) who were hospitalized in the cardiology department in April-November 2021. All patients admitted underwent a standard examination and treatment, adopted in the management of patients with CCS. In addition, we analyzed socio-demographic parameters (marital status, education level, occupation, disability, income level), quality of life (using SF-36 and SAQ questionnaires), levels of anxiety and depression (HADS scale), personality type D (DS-14 questionnaire), adherence to treatment (four-item Morisky-Green Medication Adherence Scale), Charlson comorbidity index, The Self Care of

Coronary Heart Disease Inventory (SC-CHDI), and CADE-Q II. The validation process of new questionnaire was carried out in several stages as follows: translation, pilot testing, reliability assessment, constructive and criterion validity assessment.

Results. Test-retest reliability of the questionnaire's scales was 0,81, while Cronbach's alpha varied from 0,613 to 0,877, which indicates its sufficient reliability. The confirmatory factor analysis confirmed the correspondence of the obtained model to the experimental one. The criteria validity of the questionnaire revealed correlation between the scales with the level of patient's general education ($r=0,391$, $p<0,01$), “selfcare confidence” scale of the SC-CHDI ($r=0,251$, $p<0,05$), “Vitality” component of the SF-36 ($r=0,225-0,284$, $p<0,05$), “Mental Health” component of the SF-36 ($r=0,308$, $p<0,01$). In addition, a weak negative

relationship was found between the blocks “Physical exercises” and “Psychosocial risks” with age ($r=-0,237$, $p<0.05$ and $r=-0,229$, $p<0.05$, respectively).

Conclusion. The Russian-language version of the CADE-Q II has sufficient psychometric indicators and is a valid tool for assessing the self-care ability of patients with CAD.

Keywords: chronic coronary syndromes, coronary artery disease, self-care ability, quality of life, patient education.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful to the author of the original CADE-Q II, Gabriela Lima de Melo Ghisi, for the opportunity to use its Russian version to assess the level of knowledge of patients with coronary artery disease.

Сердечно-сосудистые заболевания являются причиной >16 млн смертей в год во всем мире, и, по примерным оценкам, к 2030г эта цифра увеличится до 23,6 млн случаев [1, 2]. Среди стратегий снижения смертности пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности ишемической болезнью сердца (ИБС), программы кардиореабилитации, в т.ч. в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), занимают лидирующие позиции [3-5]. Они состоят из комплекса мероприятий, включающих физическую активность, оптимизацию лечения, консультирование по питанию, коррекции образа жизни, самопомощи, контролю гипертензии, диабета и дислипидемии, психосоциальное консультирование и управление стрессом [2, 6]. В основе всех этих программ важным компонентом является обучение пациентов [7].

Реабилитационные программы оказывают значительное влияние на сокращение продолжительности пребывания пациентов в стационаре, улучшение качества их жизни и повышение работоспособности [8]. Подобные программы способны повысить уровень знаний пациентов о своем заболевании, состоянии, тем самым помочь им в принятии здоровых решений в повседневной жизни [9]. Обучение пациентов — это процесс, модифицирующий их поведение, знания, установки и навыки, необходимые для поддержания достойного уровня здоровья [10].

Учитывая важность образованности пациентов относительно ИБС, для измерения уровня их знаний созданы различные инструменты [11-14], однако ни один из них до настоящего времени не был валидирован на русском языке. Набирающая всемирную популярность вторая версия опросника уровня знаний пациентов об ИБС “the Coronary Artery Disease Education Questionnaire” (CADE-Q II) [14] отличается от иных инструментов оценки возможностью выбора верного ответа из четырех предложенных, тем самым глубже отражая степень владения информацией о заболевании.

Таким образом, целью настоящего исследования стала валидация и оценка психометрических показателей русскоязычной версии опросника уровня зна-

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Laskova A.I.* ORCID: 0000-0003-4322-8112, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137.

*Corresponding author: kabargina.a.i@gmail.com

Received: 19.01.2022 **Revision Received:** 01.03.2022 **Accepted:** 18.04.2022

For citation: Laskova A. I., Lopatin Yu. M. Validity and reliability of the Russian-language version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire II. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4857. doi:10.15829/1560-4071-2022-4857. EDN BXWAB

ний пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС) CADE-Q II.

Материал и методы

В исследование были включены 303 коморбидных пациента (табл. 1) с подтвержденной ИБС (из них 180 мужчин) в возрасте $65,0\pm 6,4$ лет, находившиеся на лечении в кардиологическом отделении в апреле-ноябре 2021г.

Все респонденты владели русским языком в достаточном для понимания сути вопросов объеме, перед началом тестирования были разъяснены правила заполнения опросников, всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета.

Пациентам, поступившим в клинику, проводилось стандартное обследование и лечение, принятое при ведении пациентов с ХКС [15], а также оценивались социо-демографические показатели (семейный статус, уровень образования, профессия, наличие инвалидности по всем причинам, субъективная оценка дохода). Кроме того, проводилась оценка качества жизни с помощью опросника качества жизни The Short Form-36 (SF-36) и Сиэтловского опросника для больных со стабильной стенокардией (Seattle Angina Questionnaire — SAQ), уровней выраженности тревоги и депрессии — по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, типа личности Д — с помощью опросника DS-14, уровня способности к самопомощи — согласно опроснику “The Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory” (SC-CHDI) [16]. Приверженность к лечению оценивалась по 4-вопросной шкале комплаентности Мориски-Грина, сопутствующие заболевания — с помощью вычисления индекса коморбидности Чарлсона. Суммарное время заполнения всех опросников в среднем составляло 45-60 мин.

Для оценки уровня знаний об ИБС использовался опросник CADE Q-II (табл. 2), разделенный на 5 разделов, содержащий 31 вопрос. В каждом вопросе доступны 4 варианта ответа:

Таблица 1
Социо-демографические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

Параметр	Значение
Пол:	
• Мужской, n (%)	180 (59,4%)
• Женский, n (%)	123 (40,6%)
Возраст, лет (M±σ)	65,0±6,4
Образование:	
• Неоконченное среднее, n (%)	8 (3%)
• Среднее, n (%)	56 (18%)
• Средне-специальное, n (%)	127 (42%)
• Неоконченное высшее, n (%)	8 (3%)
• Высшее, n (%)	104 (34%)
Семейный статус	
• В браке, n (%)	199 (65,7%)
• Вдова/вдовец, n (%)	75 (24,7%)
• В разводе, n (%)	29 (9,6%)
Род деятельности	
• Пенсионер, n (%)	233 (77%)
• Безработный, n (%)	15 (5%)
• Работник физического труда, n (%)	15 (5%)
• Работник умственного труда, n (%)	40 (13%)
• Наличие инвалидности, n (%)	30 (10%)
Субъективная оценка уровня дохода	
• Крайне низкий, n (%)	15 (5%)
• Низкий, n (%)	157 (51,8%)
• Средний, n (%)	122 (40,2%)
• Выше среднего, n (%)	5 (1,7%)
• Высокий, n (%)	4 (1,3%)
Тип хронического коронарного синдрома [15]	
• 1, n (%)	115 (38%)
• 2, n (%)	38 (12,5%)
• 3, n (%)	11 (3,6%)
• 4, n (%)	83 (27,4%)
• 5, n (%)	41 (13,5%)
• 6, n (%)	15 (5%)
Функциональный класс стенокардии (CCS)	
• 1, n (%)	22 (7,2%)
• 2, n (%)	233 (77%)
• 3, n (%)	48 (15,8%)
Давность коронарного анамнеза, лет (M±σ)	7,6±6,1
Коморбидность по индексу Чарлсона (Me; [25-й; 75-й процентиля])	5 [4; 7]
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе:	
• Есть, n (%)	145 (47,9%)
• Нет, n (%)	158 (52,1%)
Выполнение ЧКВ в анамнезе:	
• Да, n (%)	84 (27,7%)
• Нет, n (%)	219 (72,3%)
Выполнение АКШ/МКШ в анамнезе:	
• Да, n (%)	38 (12,5%)
• Нет, n (%)	265 (87,5%)
Наличие фибрилляции предсердий:	
• Нет, n (%)	214 (70,6%)
• Постоянная форма, n (%)	36 (11,9%)
• Пароксизмальная форма, n (%)	53 (17,5%)

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, МКШ — маммаро-коронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CCS — Канадская ассоциация кардиологов.

- содержащий “наиболее правильную” достоверную информацию о домене, оцениваемый в 3 балла;
- содержащий “частично верную” информацию, оцениваемый в 1 балл;
- содержащий “неверную” информацию, оцениваемый в 0 баллов;
- “я не знаю”, оцениваемый в 0 баллов.

Все баллы суммируются, представляя уровень образованности отдельно по каждой из областей знаний и за весь тест в целом. Максимальная сумма баллов составляет 91 балл, где большее число баллов отражает лучший уровень владения информацией об ИБС. Достаточным считается >75% правильных ответов, т.е. сумма баллов выше 68.

В начале процесса межкультурной адаптации от автора оригинального опросника было получено согласие на использование The second version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q II) в Российской Федерации. В дальнейшем перевод осуществлялся в 2 этапа: на первом этапе двумя свободно владеющими английским языком врачами независимо проводился англо-русский перевод опросника. Полученные 2 варианта перевода были коллегиально обсуждены и обобщены с формированием единого адаптированного русскоязычного варианта. На втором этапе двумя профессиональными переводчиками, не знакомыми с оригинальным опросником, независимо друг от друга проводился обратный русско-английский перевод. Результаты были также обсуждены, в итоге чего был сформирован единый англоязычный вариант опросника, который получил одобрение авторами оригинального варианта.

Проверка надежности опросника уровня знаний пациентов об ИБС CADE-Q II проводилась методом тест-ретест, внутреннее постоянство — с помощью вычисления коэффициента α Кронбаха для всего опросника, отдельно каждого блока. Критериальная валидность по разделам опросника оценивалась путем изучения их связей с “внешними критериями”: показателями функционального класса стенокардии по Канадской ассоциации кардиологов, давностью ХКС, индексу Чарлсона, шкалами качества жизни SF-36, SAQ, тревоги и депрессии HADS, типом личности Д согласно DS-14, шкале Мориски-Грин, способностью к самопомощи пациентов с ХКС. Конфирматорный факторный анализ использовался для оценки структуры шкал опросника.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0 для Windows. Описательные статистические данные — абсолютные (n) и процентные частоты (в процентах) — использовались для оценки распределения анализируемых характеристик в выбранной выборке. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (M) со стандартным отклонением (σ), в случае выявления распределения, отличного от

Таблица 2

Результаты внутренней согласованности опросника CADE-Q II

Блок области знания	Вопрос	α Кронбаха
Медицинский диагноз	1. Ишемическая болезнь сердца это...	0,690
	2. Стенокардия (грудная боль или дискомфорт в области грудной клетки) возникает...	
	3. Что из приведенного ниже представляет собой типичное описание стенокардии?	
	4. Сердечный приступ происходит...	
	5. Наиболее ценными источниками информации, которые могут помочь пациенту узнать о его/ее принимаемых препаратах, являются...	
	6. Такие препараты, как аспирин и клопидогрел, важны, потому что...	
	7. Статиновые препараты, такие как аторвастатин, розувастатин или симвастатин, оказывают благоприятное действие на организм, так как...	
Факторы риска	1. Факторы риска при сердечно-сосудистых заболеваниях, которые можно изменить, включают...	0,670
	2. Меры по контролю уровня холестерина включают...	
	3. Меры по контролю артериального давления включают...	
	4. Первым шагом по установлению контроля над фактором риска (например, артериальным давлением или холестерином) является...	
	5. Меры по предупреждению развития сахарного диабета включают...	
Физические упражнения	1. Каковы основные составляющие рекомендаций по выполнению физических упражнений...	0,666
	2. Для человека, страдающего от сердечного заболевания, важно проводить разминку для подготовки сердечно-сосудистой системы перед началом физических упражнений, так как...	
	3. Пульс можно нащупать...	
	4. Три рекомендации, которые можно выполнить, чтобы безопасно выполнять физические упражнения на открытом воздухе в зимнее время...	
	5. Преимуществами силовых упражнений (силовые упражнения с утяжелением и лентами-эспандерами) являются...	
	6. Если у человека возникает дискомфорт в груди во время выполнения упражнений на ходьбу, ему или ей необходимо...	
	7. Как понять то, что выбрана правильная интенсивность выполнения упражнений...	
Питание	1. Какие продукты являются наилучшими источниками омега-3 жирных кислот...	0,613
	2. Трансжиры...	
	3. Каков наилучший способ добавления клетчатки в Ваш рацион...	
	4. Какие из следующих продуктов содержат наибольшее количество соли...	
	5. Какая комбинация продуктов может способствовать снижению артериального давления...	
	6. На что нужно обращать внимание в первую очередь при изучении этикеток продуктов...	
	7. Сколько порций фруктов и овощей необходимо потреблять взрослому человеку...	
Психосоциальные риски	1. Какие методики из нижеперечисленных эффективны для борьбы со стрессом...	0,685
	2. Какие виды стресса связывают с повышенным риском развития сердечного приступа...	
	3. Что из приведенного ниже представляет собой оптимальный вариант для снижения риска развития депрессии...	
	4. Важно уметь распознавать признаки остановки дыхания (апноэ) во время сна, поскольку...	
	5. "Хронический стресс" определяется как...	
Суммарно за тест		0,877

нормального, — медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Для оценки степени выраженности связей показателей применялся корреляционный анализ, оценка силы связей проводилась при помощи коэффициента корреляции Спирмена (r) (с учетом изучения психологических характеристик [17] $0 < r < 0,3$ — значения слабо зависимы, $0,3 \leq r < 0,5$ — умеренно зависимы, $r \geq 0,5$ — сильно зависимы). При уровне значимости $p < 0,05$ различия в признаках в исследуемых группах считались статистически достоверными. Конфирматорный анализ проводился в программе IBM SPSS Amos 23.0.0 с тестированием соответствия модели (нормативы согласно Ullman [18]) и вычислением показателя соответствия χ^2 , достоверности χ^2 , нормированного показателя соответствия χ^2/df , показателя качества соот-

ветствия GFI, сравнительного показателя соответствия CFI, среднеквадратических остатков RMSR, стандартизованного среднеквадратического остатка SRMR.

Результаты

Результаты оценки социо-демографических и клинико-диагностических показателей приведены в таблице 1.

Для пилотного тестирования были отобраны 30 пациентов, среднее время, затраченное на заполнение опросника, составило ~30 мин. Опросник был признан доступным для понимания, предварительно одобренный вариант остался финальной русскоязычной версией. Тест-ретестовая надежность оценивалась при заполнении пациентами опросника на момент поступления и при амбулаторной контроле-

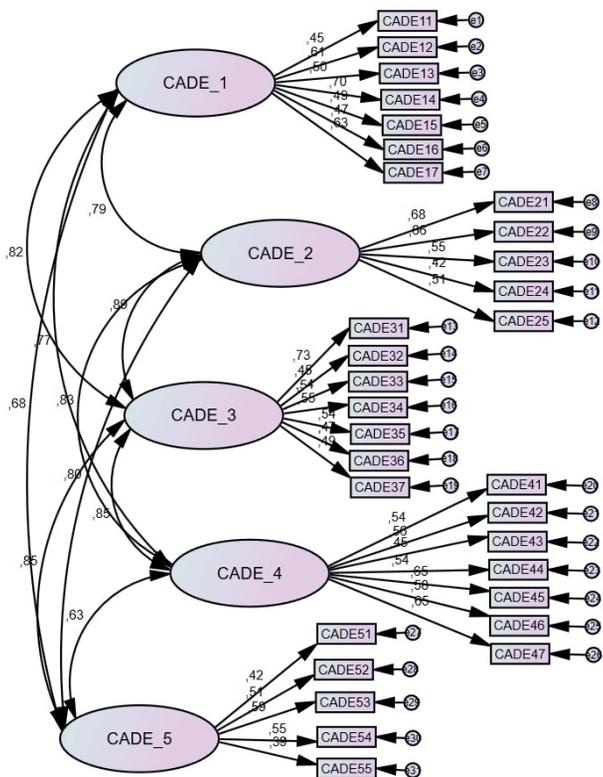


Рис. 1. Графическое представление стандартизированной факторной нагрузки вопросов опросника CADE-Q II.

Сокращения: CADE_1 — блок знаний “Медицинский диагноз”, CADE_2 — блок знаний “Факторы риска”, CADE_3 — блок знаний “Физические упражнения”, CADE_4 — блок знаний “Питание”, CADE_5 — блок знаний “Психосоциальные риски”, CADE11-55 — вопросы опросника уровня знаний об ишемической болезни сердца CADE-Q II.

ной явке через 1 мес. В результате ретестовая надежность опросника составила 0,81 ($p < 0,01$).

Показатели значений α Кронбаха (табл. 2) для каждого блока и для всего опросника в целом находились в диапазоне 0,613-0,877.

Конфирматорный факторный анализ полученной экспериментальной модели проводился по четырем факторам, предложенным в оригинальной версии опросника [14]. В результате полученная четырехфакторная экспериментальная модель обладала удовлетворительными показателями достоверности и соответствия оригинально предложенной ($\chi^2=554,71$, $df=421$, $\chi^2/df=1,31$, $p=0,312$, $CFI=0,761$, $GFI=0,908$, $RMSEA=0,05$, $SRMR=0,0797$). Стандартизированные факторные нагрузки вопросов в блоках составили от 0,39 до 0,73 (рис. 1).

При оценке критериальной валидности выявлена умеренная положительная корреляционная связь опросника с уровнем образования пациента ($r=0,391$, $p < 0,01$), шкалой “уверенности в самопомощи” опросника самопомощи SC-CHDI ($r=0,251$, $p < 0,05$), по всем блокам и суммарно по опроснику с компонентом “жизненной активности” анкеты SF-36 ($r=0,225-0,284$, $p < 0,05$), умеренная положительная связь психологического компо-

нента анкеты SF-36 ($r=0,308$, $p < 0,01$). Кроме того выявлена слабая отрицательная связь блоков “Физические упражнения” и “Психосоциальные риски” с возрастом ($r=-0,237$, $p < 0,05$ и $r=-0,229$, $p < 0,05$, соответственно).

Обсуждение

Все больше усилий прилагается в области повышения осведомленности больных о своем заболевании, в т.ч. и при использовании мобильных и телекоммуникационных технологий. Настоящее исследование делает возможным оценку уровня знаний пациентов об ИБС на русском языке.

Пилотное тестирование опросника, проведенное в рамках данного исследования, подтвердило удобство и достаточную понятность при его заполнении: первоначально одобренная версия опросника знаний пациентов об ИБС CADE-Q II осталась без изменений. Ретестовая надежность опросника при тестировании пациентов при контрольном визите составила 0,81 ($p < 0,01$), что свидетельствует о его достаточной надежности.

Уровень внутренней согласованности опросника можно считать достаточным: показатели коэффициента α Кронбаха составили 0,613-0,877, что коррелирует с оригинальным исследованием [14] и данными, полученными в аналогичных работах по валидации опросника на других языках [19-21].

Конфирматорный анализ подтвердил удовлетворительные показатели тестового соответствия экспериментальной модели. Четырехфакторная модель опросника охватывает основные области знаний, необходимых для пациентов с ИБС. Первый фактор включает вопросы блока “Медицинский диагноз” и предполагает наличие базовых понятий о заболевании (№ 1) и их основных проявлениях (№ 2-4), а также принимаемых пациентами препаратах (№ 5-7). Второй фактор объединяет два блока вопросов: “Факторы риска” и “Физические упражнения”. Закономерно утверждать, что знания о наличии, контроле и модификации образа жизни благоприятно влияют на прогноз заболевания и улучшают качество жизни [22]. В свою очередь, модификация двигательной активности является одной из общедоступных моделей коррекции факторов риска ИБС [23]. Третий фактор, связанный с вопросами культуры питания (блок знаний “Питание”), направлен на оценку модифицируемого поведения в нутрициологии. Ответы на вопросы блока “Психосоциальные риски” — четвертого фактора — сопровождалось наибольшим количеством комментариев и встречных вопросов, что, вероятно, связано с бытующим в России недоверием и предубеждениями в отношении психологической поддержки и психосоциальной реабилитации.

В основе анализа критериальной валидности стояла ранее изученная идея [24] о более высоком уровне знаний о болезни при исходно лучшем уровне общей

образованности. Была выявлена умеренная положительная корреляционная связь опросника с уровнем общего образования пациентов, что согласуется с результатами аналогичных исследований [14, 19-21]. Кроме того, была выявлена слабая отрицательная связь блоков “Физические упражнения” и “Психосоциальные риски” с возрастом. Слабая корреляционная связь со шкалой “уверенности в самопомощи” опросника самопомощи SC-CHDI может быть обусловлена большим объемом знаний о заболевании, лучшей уверенности в своих действиях. Подобные результаты были получены в работе литовских ученых [25]. Поэтому проведение образовательных мероприятий для повышения качества знаний пациентов является перспективным направлением исследовательской и клинической мысли.

Индивидуально-ориентированный подход в лечении пациентов с ИБС, разнообразные формы обучения, повышение навыков самопомощи, постановка индивидуальных целей по модификации образа жизни будут способствовать повышению уровня знаний о болезни, тем самым улучшая уверенность в собственных силах в борьбе с заболеванием. Подобные изменения возмож-

ны при активном участии как медицинского персонала, так и пациента. Таким образом, оценка и модификация уровня знаний пациентов об ИБС внесет значительный вклад в уровень способности к самопомощи.

Заключение

Русскоязычная версия опросника уровня знаний пациентов об ИБС CADE-Q II обладает достаточными психометрическими показателями, является доступным валидным инструментом оценки образованности пациентов с ИБС. Его использование возможно как в научных целях, так и для клинической оценки знаний больных с ХКС в реабилитационных практиках.

Благодарности. Коллектив авторов выражает искреннюю признательность автору оригинального опросника CADE-Q II Gabriela Lima de Melo Ghisi за возможность использования русскоязычной версии инструмента для оценки уровня знаний пациентов с ИБС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Mampuya WM. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012;2(1):38-49. doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2012.01.02.
- Mendell J, Bates J, Banner-Lukaris D, et al. What Do Patients Talk About? A Qualitative Analysis of Online Chat Sessions with Health Care Specialists During a “Virtual” Cardiac Rehabilitation Program. *Telemed J E Health.* 2019;25(1):71-8. doi:10.1089/tmj.2017.0206.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Bubnova MG, Shlyakhto EV, Aronov DM, et al. Coronavirus disease 2019: features of comprehensive cardiac and pulmonary rehabilitation. *Russ J Cardiol.* 2021;26(5):4487. (In Russ.) Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М. и др. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(5):4487 doi:10.15829/1560-4071-2021-4487.
- Maslennikova GYa, Oganov RG, Axelrod SV, Boytsov SA. Decrease in mortality from cardiovascular and other non-communicable diseases in high-income economies: participation of non-state actors. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2015;14(6):5-9. (In Russ.) Масленикова Г.Я., Оганов Р.Г., Аксельрод С.В., Бойцов С.А. Снижение смертности от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в экономиках с высоким уровнем доходов населения: участие негосударственных структур. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2015;14(6):5-9. doi:10.15829/1728-8800-2015-6-5-9.
- Korzeniowska-Kubacka I, Bilińska M, Piotrowska D, et al. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation on attitude to the therapy, aims in life and professional work in patients after myocardial infarction. *Med Pr.* 2019;70(1):1-7. doi:10.13075/mp.5893.00701.
- Boyde M, Turner C, Thompson DR, Stewart S. Educational interventions for patients with heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Nurs.* 2011;26(4):E27-35. doi:10.1097/JCN.0b013e3181ee5fb2.
- Bertelsen JB, Dehnbarek NT, Refsgaard J, et al. Shared care versus hospital-based cardiac rehabilitation: a cost-utility analysis based on a randomised controlled trial. *Open Heart.* 2018;5(1):e000584. doi:10.1136/openhrt-2016-000584.
- Awad A, Al-Nafisi H. Public knowledge of cardiovascular disease and its risk factors in Kuwait: a cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2014;14:1131. doi:10.1186/1471-2458-14-1131.
- Lee MBK. Psycho-social support for patients with cardiovascular disease (CVD): barriers to a cardiac rehabilitation program (CRP). Diss. Science: Department of Biomedical Physiology and Kinesiology, 2016. <https://summit.sfu.ca/item/16710> (19 January 2022).
- Ghisi GL, Santos RZ, Schweitzer V, et al. Development and validation of the Brazilian Portuguese version of the Cardiac Rehabilitation Barriers Scale. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(4):344-51. English, Portuguese. doi:10.1590/s0066-782x2012005000025.
- de Melo Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, et al. Healthcare providers' awareness of the information needs of their cardiac rehabilitation patients throughout the program continuum. *Patient Educ Couns.* 2014;95(1):143-50. doi:10.1016/j.pec.2013.12.020.
- Bonin CD, Santos RZ, Ghisi GL, et al. Construction and validation of a questionnaire about heart failure patients' knowledge of their disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):364-73. doi:10.5935/abc.20140032.
- Ghisi GL, Grace SL, Thomas S, et al. Development and psychometric validation of the second version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire (CADE-Q II). *Patient Educ Couns.* 2015;98(3):378-83. doi:10.1016/j.pec.2014.11.019.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Kabargina AI, Lopatin YM. Validity and reliability of the Russian-language version of the Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory in patients with chronic coronary syndromes. *Russ J Cardiol.* 2020;25(9):3961. (In Russ.) Кабаргина А.И., Лопатин Ю.М. Валидность и надежность русскоязычной версии опросника способности к самопомощи “The Self-Care of Coronary Heart Disease Inventory” при хронических коронарных синдромах. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(9):3961. doi:10.15829/1560-4071-2020-3961.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. Routledge, 1988. p. 567 ISBN: 9781134742707.
- Ullman JB, Bentler PM. Structural equation modeling. In: Alice F Healy RWP. *Handbook of Psychology, Volume 4: Experimental Psychology.* 2005:661-90. ISBN: 9780471392620.
- Santos RZD, Ghisi GLM, Bonin CDB, et al. Validation of the Brazilian Version of CADE-Q II to Assess Knowledge of Coronary Artery Disease Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(1):78-84. doi:10.5935/abc.20180244.
- Marofi Z, Bandari R, Heravi-Karimooi M, et al. Cultural adoption, and validation of the Persian version of the coronary artery disease education questionnaire (CADE-Q): a second-order confirmatory factor analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):345. doi:10.1186/s12872-020-01628-5.
- Chen Z, Geng J, Wang M, et al. The Chinese version of the Coronary Artery Disease Education Questionnaire-II (CADEQ-II): translation and validation. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1587-96. doi:10.2147/PPA.S176639.
- Potvin L, Richard L, Edwards AC. Knowledge of cardiovascular disease risk factors among the Canadian population: relationships with indicators of socioeconomic status. *CMAJ.* 2000;162(9 Suppl):S5-11.
- Levy AE, Huang C, Huang A, Michael Ho P. Recent Approaches to Improve Medication Adherence in Patients with Coronary Heart Disease: Progress Towards a Learning Healthcare System. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(1):5. doi:10.1007/s11883-018-0707-0.
- Gazmararian JA, Williams MV, Peel J, Baker DW. Health literacy and knowledge of chronic disease. *Patient Educ Couns.* 2003;51(3):267-75. doi:10.1016/s0738-3991(02)00239-2.
- Kuodytė L. *Sergančiųjų išemine širdies liga savirūpos ir žinių vertinimas.* 2019. <https://publications.lsmuni.lt/object/elaba:37013963> / (19 January 2022).

Отдаленные результаты сочетанных операций коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Белов Ю. В.¹, Устинова А. С.², Ю. Г. Х.², Кравчук В. Н.^{3,4}, Виноградов Р. А.^{5,6}, Коротких А. В.⁷, Шматов Д. В.⁸, Гаврилов В. Ю.⁴, Крашенинникова Е. А.⁴, Морозов Д. Ю.⁴, Закеряев А. Б.⁵, Сухоручкин П. В.⁵, Матусевич В. В.⁵, Лидер Р. Ю.⁹, Захарова К. Л.², Багдавадзе Г. Ш.⁴, Жарова А. С.⁴, Луценко В. А.¹⁰, Султанов Р. В.¹⁰, Беликов А. В.⁴, Ермаков В. С.⁴, Казанцев А. Н.¹¹

В настоящее время исследований, отражающих анализ частоты осложнений в когорте больных с сочетанным поражением коронарных и внутренних сонных артерий (ВСА), оперированных при помощи сочетанной операции каротидной эндартерэктомии (КЭЭ) и коронарного шунтирования (КШ) на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа, опубликовано не было. Тем не менее бесспорно, что данное состояние может быть предиктором развития кардиоваскулярных и инфекционных раневых осложнений госпитального и отдаленного послеоперационных периодов.

Цель. Изучение госпитальных и отдаленных результатов сочетанных операций КШ+КЭЭ у пациентов с СД 2 типа и без него.

Материал и методы. В данное многоцентровое ретроспективное исследование за период с января 2015 по декабрь 2019гг включено 653 пациента с комбинированным атеросклеротическим поражением ВСА и коронарных артерий, которым выполнялась сочетанная операция КЭЭ+КШ. В зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа было сформировано 2 группы: 1 группа — n=183 — пациенты с СД 2 типа; 2 группа — n=471 — пациенты без СД 2 типа. Длительность послеоперационного наблюдения составила 37,8±14,9 мес.

Результаты. В госпитальном периоде наблюдения статистических различий по частоте летального исхода (группа 1 =1,1%; группа 2 =1,0%; p=0,97), инфаркта миокарда (ИМ) (группа 1 =1,1%; группа 2 =0,8%; p=0,76), геморрагических осложнений (группа 1 =1,1%; группа 2 =0,8%; p=0,76) выявлено не было. Однако острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (группа 1 =3,8%; группа 2 =0,4%; p=0,0008), стерномедиастинит (группа 1 =3,3%; группа 2 =0,2%; p=0,0006) статистически чаще формировались у пациентов с СД 2 типа.

В отдаленном периоде наблюдения летальный исход (группа 1 =6,6%; группа 2 =1,1%; p<0,0001), ИМ (группа 1 =4,9%; группа 2 =0,8%; p=0,0008), ОНМК (группа 1 =7,7%; группа 2 =1,5%; p<0,0001), рестеноз ВСА (группа 1 =8,8%; группа 2 =1,6%; p<0,0001), повторная незапланированная реваскуляризация миокарда (группа 1 =7,2%; группа 2 =1,5%; p=0,0002), повторная незапланированная реваскуляризация головного мозга (группа 1 =8,8%; группа 2 =1,6%; p<0,0001) статистически чаще были зафиксированы у пациентов с СД 2 типа. По данным анализа кривых Каплана-Мейера и сравнению последних при помощи Logrank test летальный исход, ИМ, ОНМК также статистически чаще наблюдались у пациентов с СД 2 типа (p=0,0007, p=0,003, p<0,0001, соответственно).

Заключение. Пациенты с СД 2 типа, направляющиеся на сочетанную операцию КЭЭ+КШ, подвержены повышенному риску развития ОНМК, стерномедиастинита в госпитальном послеоперационном периоде, а также всех неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, коронарное шунтирование, сахарный диабет, заплатка, рестеноз, стерномедиастинит, диастаз, инфекционные осложнения, сочетанная операция, сочетанная патология.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; ³ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁵ГБУЗ НИИ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар; ⁶Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; ⁷Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России, Благовещенск; ⁸Клиника высоких ме-

дицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург; ⁹ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово; ¹⁰ГАУЗ КО Кемеровская областная клиническая больница им. С. В. Беляева, Кемерово; ¹¹ГБУЗ Городская Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия.

Белов Ю. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-9280-8845, Устинова А. С. — студент, ORCID: 0000-0001-7401-5764, Ю. Г. Х. — студент, ORCID: 0000-0002-1897-0326, Кравчук В. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, полковник медицинской службы, ORCID: 0000-0002-6337-104X, Виноградов Р. А. — д.м.н., доцент, зав. отделением сосудистой хирургии, главный сосудистый хирург Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-9421-586X, Коротких А. В. — главный врач, сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Шматов Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по кардиохирургии, ORCID: 0000-0002-1296-8161, Гаврилов В. Ю. — студент, ORCID: 0000-0003-4051-2329, Крашенинникова Е. А. — студент, ORCID: 0000-0002-0722-3165, Морозов Д. Ю. — студент, ORCID: 0000-0003-2063-6287, Закеряев А. Б. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-4859-1888, Сухоручкин П. В. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-5385-338X, Матусевич В. В. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-9461-2726, Лидер Р. Ю. — студент, ORCID: 0000-0002-3844-2715, Захарова К. Л. — зав. отделением функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-7781-1421, Багдавадзе Г. Ш. — ординатор, ORCID: 0000-0001-5970-6209, Жарова А. С. — студент, ORCID: 0000-0001-9474-4972, Луценко В. А. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-3188-2790, Султанов Р. В. — к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2888-1797, Беликов А. В. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1122-6104, Ермаков В. С. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-3008-5124, Казанцев А. Н.* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.antonio.kazantsev@mail.ru

АГ — ангиография, АД — артериальное давление, ВСА — внутренняя сонная артерия, ВШ — временный шунт, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ХПН — хроническая почечная недостаточность, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

Рукопись получена 05.03.2022

Рецензия получена 16.04.2022

Принята к публикации 18.04.2022



Для цитирования: Белов Ю. В., Устинова А. С., Ю. Г. Х., Кравчук В. Н., Виноградов Р. А., Коротких А. В., Шматов Д. В., Гаврилов В. Ю., Крашенинникова Е. А., Морозов Д. Ю., Закеряев А. Б., Сухоручкин П. В., Матусевич В. В., Лидер Р. Ю., Захарова К. Л., Багдавадзе Г. Ш., Жарова А. С., Луценко В. А., Султанов Р. В., Беликов А. В., Ермаков В. С., Казанцев А. Н. Отдаленные результаты сочетанных операций коронарного шунтирования и каротидной эндартерэктомии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4924. doi:10.15829/1560-4071-2022-4924. EDN CSURPR

Long-term outcomes of combined coronary bypass surgery and carotid endarterectomy in patients with type 2 diabetes

Belov Yu. V.¹, Ustinova A. S.², Yu G. Kh.², Kravchuk V. N.^{3,4}, Vinogradov R. A.^{5,6}, Korotkikh A. V.⁷, Shmatov D. V.⁸, Gavrilov V. Yu.⁴, Krashenninnikova Y. A.⁴, Morozov D. Yu.⁴, Zakeryaev A. B.⁵, Sukhoruchkin P. V.⁵, Matushevich V. V.⁵, Lider R. Yu.⁹, Zakharova K. L.², Bagdavadze G. Sh.⁴, Zharova A. S.⁴, Lutsenko V. A.¹⁰, Sultanov R. V.¹⁰, Belikov A. V.⁴, Ermakov V. S.⁴, Kazantsev A. N.²

At present, there are no studies on the analysis of the incidence of complications in patients with concomitant lesions of the coronary and internal carotid arteries (ICA) after combined operation of carotid endarterectomy (CE) and coronary artery bypass grafting (CABG) against the background of type 2 diabetes (T2D). However, there is no doubt that this condition can be a predictor of cardiovascular and wound complications during in-hospital and long-term postoperative periods.

Aim. To study in-hospital and long-term outcomes of combined CABG+CE in patients with and without type 2 diabetes.

Material and methods. This multicenter retrospective study for the period from January 2015 to December 2019 included 653 patients with concomitant atherosclerotic lesions of ICA and coronary arteries, who underwent combined CE+CABG. Depending on presence of type 2 diabetes, 2 groups were formed: group 1 (n=183) — patients with type 2 diabetes; group 2 (n=471) — patients without type 2 diabetes. The duration of postoperative follow-up was 37,8±14,9 months.

Results. During hospitalization, significant differences in the incidence of death (group 1 =1,1%; group 2 =1,0%; p=0,97), myocardial infarction (MI) (group 1 =1,1%; group 2 =0,8%; p=0,76), bleeding events (group 1 =1,1%; group 2 =0,8%; p=0,76) were not detected. However, stroke (group 1 =3,8%; group 2 =0,4%; p=0,0008), sternal wound infection and mediastinitis (group 1 =3,3%; group 2 =0,2%; p=0,0006) were significantly more often developed in patients with type 2 diabetes.

In the long-term follow-up period, death (group 1 =6,6%; group 2 =1,1%; p<0,0001), MI (group 1 =4,9%; group 2 =0,8%; p=0,0008), stroke (group 1 =7,7%; group 2 =1,5%; p<0,0001), ICA restenosis (group 1 =8,8%; group 2 =1,6%; p<0,0001), repeated emergency myocardial revascularization (group 1 =7,2%; group 2 =1,5%; p=0,0002), repeated emergency cerebral revascularization (group 1 =8,8%; group 2 =1,6%; p<0,0001) were significantly more often recorded in patients with type 2 diabetes.

Kaplan-Meier curve analysis and its comparison using the log rank test revealed that the death, MI, and stroke were also significantly more often observed in patients with type 2 diabetes (p=0,0007, p=0,003, p<0,0001, respectively).

Conclusion. Patients with type 2 diabetes who are referred for combined CE+CABG are at an increased risk of stroke, sternal wound infection and mediastinitis in the in-hospital postoperative period, as well as all adverse cardiovascular events in the long-term follow-up period.

Keywords: carotid endarterectomy, coronary artery bypass grafting, diabetes, patch, restenosis, mediastinitis, diastasis, infectious complications, combined surgery, combined pathology.

Relationships and Activities: none.

¹Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg; ⁴I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁵Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar; ⁶Kuban State Medical University, Krasnodar; ⁷Cardiac Surgery Clinic of the Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; ⁸St Petersburg University's N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies, St. Petersburg; ⁹Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ¹⁰S. V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo; ¹¹Alexandrovskaya City Hospital, St. Petersburg, Russia.

Belov Y.V. ORCID: 0000-0002-9280-8845, Ustinova A. S. ORCID: 0000-0001-7401-5764, Yu G. Kh. ORCID: 0000-0002-1897-0326, Kravchuk V. N. ORCID: 0000-0002-6337-104X, Vinogradov R. A. ORCID: 0000-0001-9421-586X, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Shmatov D. V. ORCID: 0000-0002-1296-8161, Gavrilov V. Yu. ORCID: 0000-0003-4051-2329, Krashenninnikova Y. A. ORCID: 0000-0002-0722-3165, Morozov D. Yu. ORCID: 0000-0003-2063-6287, Zakeryaev A. B. ORCID: 0000-0002-4859-1888, Sukhoruchkin P. V. ORCID: 0000-0001-5385-338X, Matushevich V. V. ORCID: 0000-0001-9461-2726, Lider R. Yu. ORCID: 0000-0002-3844-2715, Zakharova Ch. L. ORCID: 0000-0002-7781-1421, Bagdavadze G. Sh. ORCID: 0000-0001-5970-6209, Zharova A. S. ORCID: 0000-0001-9474-4972, Lutsenko V. A. ORCID: 0000-0003-3188-2790, Sultanov R. V. ORCID: 0000-0003-2888-1797, Belikov A. V. ORCID: 0000-0003-1122-6104, Ermakov V. S. ORCID: 0000-0003-3008-5124, Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 05.03.2022 **Revision Received:** 16.04.2022 **Accepted:** 18.04.2022

For citation: Belov Y.V., Ustinova A. S., Yu G. Kh., Kravchuk V. N., Vinogradov R. A., Korotkikh A. V., Shmatov D. V., Gavrilov V. Yu., Krashenninnikova Y. A., Morozov D. Yu., Zakeryaev A. B., Sukhoruchkin P. V., Matushevich V. V., Lider R. Yu., Zakharova Ch. L., Bagdavadze G. Sh., Zharova A. S., Lutsenko V. A., Sultanov R. V., Belikov A. V., Ermakov V. S., Kazantsev A. N. Long-term outcomes of combined coronary bypass surgery and carotid endarterectomy in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4924. doi:10.15829/1560-4071-2022-4924. EDN CSURPR

Вопросы выбора стратегии ревазуляризации головного мозга и миокарда до конца не решены [1-3]. Актуальные российские и европейские рекомендации не выделяют оптимальную тактику хирургического лечения, которая могла бы быть универсальной [4, 5]. При наличии симптомных гемодинамически значимых стенозов коронарного русла и каротидных артерий идентификация способа коррекции осуществляется персонализированно, с учетом стратификации риска осложнений и опыта учреждения [4, 5]. Существует три наиболее популярных методики открытой хирургической ревазуляризации в условиях данного состояния: 1. Поэтапно: коронарное шунтирование (КШ) с последующей каротидной эндартерэктомией (КЭЭ); 2. Поэтапно: КЭЭ с последующим КШ; 3. Сочетанное

КЭЭ+КШ [4-8]. Однако исследования, занимающиеся анализом результатов каждой из стратегий, склоняются к выводу, что симультанная тактика может быть оптимальной [9-12]. Во многом это обусловлено несколькими составляющими. Во-первых, пациенты получают полную ревазуляризацию обоих органов за одну госпитализацию, что исключает развитие неблагоприятных ишемических событий в межэтапном периоде [9-13]. По данным исследований, представленных Барбараш Л. С. и др. и Чарчян Э. Р. и др., при сравнении отдаленных исходов сочетанных и поэтапных тактик хирургического лечения, после КЭЭ+КШ наблюдается статистически меньшее количество осложнений и, в частности, ишемических инсультов [14, 15]. Во-вторых, отсутствие второго этапа снижает уровень стресса больного в ожидании

следующей анестезии и хирургического вмешательства [14-17]. В-третьих, как было указано в ряде исследований, посвященных анализу поэтапных стратегий лечения, в ряде случаев пациенты могут не являться на вторую операцию по субъективным причинам, что также повышает риски развития ишемических событий в нереваскуляризованном бассейне [14-17]. Таким образом, на фоне представленных фактов сочетанная КШ+КЭЭ набирает некоторую популярность. Тем не менее масштабы и травматичность такого одномоментного вмешательства очевидны, что придает дополнительный риск агрессивной хирургической стратегии [11-15]. При анализе предикторов осложнений КШ+КЭЭ некоторые работы выделяют такие факторы, как сахарный диабет (СД) 2 типа, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая обструктивная болезнь легких и т.д. [6, 8, 14]. Однако не вызывает сомнения то, что наличие именно СД 2 типа во всей когорте перечисленных триггеров может сопровождаться отрицательным влиянием на течение послеоперационного периода, особенности заживления раны [17-21]. Существует немало работ, отражающих негативный тренд в виде роста неблагоприятных кардиоваскулярных событий, а также раневых осложнений с несостоятельностью грудины, стерномедиастинитом у пациентов в послеоперационном периоде КШ на фоне СД 2 типа [22, 23]. Но исследований, отражающих анализ частоты осложнений в когорте больных с сочетанным поражением коронарных и внутренних сонных артерий (ВСА) на фоне СД 2 типа, до настоящего момента опубликовано не было. По данным ряда авторов, доля пациентов с комбинацией этих состояний незначительна и составляет ~20-30% от общей выборки больных, что не является достаточным для получения достоверных выводов [11-15]. Таким образом, является ли в этой ситуации агрессивная одномоментная тактика реваскуляризации головного мозга и миокарда оправданной, в доступной литературе не сообщается.

Цель исследования — изучение госпитальных и отдаленных результатов сочетанных операций КШ+КЭЭ у пациентов с СД 2 типа и без него.

Материал и методы

В исследование включено 654 пациента (данные многоцентрового регистра) с комбинированным атеросклеротическим поражением ВСА и коронарных артерий, которым выполнялась сочетанная операция КЭЭ+КШ. В зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа было сформировано 2 группы: 1 группа — n=183 — пациенты с СД 2 типа; 2 группа — n=471 — пациенты без СД 2 типа.

Критерии включения: 1. Показания для КЭЭ/КШ согласно действующим рекомендациям; Критерии исключения: 1. Наличие патологии, лимитирующей

наблюдение пациента в отдаленном периоде наблюдения (онкологическая и т.д.). Время исследования: с января 2015г по декабрь 2019г.

Выборка формировалась путем сплошного включения наблюдений.

Настоящее исследование является многоцентровым, обсервационным, динамическим, ретроспективным, двухвыборочным, сравнительным, контролируемым, нерандомизированным. Минимальный срок между началом и окончанием наблюдения участников исследования составил 23 мес. Максимальный срок между началом и окончанием наблюдения участников исследования составил 60 мес.

Выбор стратегии реваскуляризации осуществлялся мультидисциплинарным консилиумом, включающим сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, нейрохирурга, кардиолога, невролога, анестезиолога, реаниматолога, эндокринолога.

Для определения глюкозы натощак исследовалась плазма венозной крови.

Выраженность коронарного атеросклероза рассчитывалась при помощи интерактивного калькулятора SYNTAX Score (www.syntaxscore.com). Тяжесть коморбидного фона рассчитывалась при помощи интерактивного калькулятора EuroScore II (<http://www.euroscore.org/calc.html>). Визуализация стенозов ВСА производилась при помощи цветного дуплексного сканирования с последующей ангиографией (АГ) или мультиспиральной компьютерной томографией с АГ. Выраженность поражения оценивалось по классификации NASCET (<https://www.openneuro.ru/doctors/cerebrovascular/carotid-stenoses>).

В 136 случаях была выполнена классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой из диэпоксиобработанного ксеноперикарда. Остальным больным была реализована эверсионная техника операции. Компенсаторные возможности церебрального кровотока во время КЭЭ оценивались следующим образом. При уровне систолического артериального давления (АД) ≤ 160 мм рт.ст. выполнялось фармакологическое повышение АД до 190/100 мм рт.ст. Затем внутривенно вводилось 5 тыс. ЕД гепарина, осуществлялось пережатие артерий. Производилось инвазивное измерение ретроградного давления в ВСА. При уровне АД $< 60\%$ от системного применялся временный шунт (ВШ).

Контрольными точками исследования стали такие неблагоприятные события, как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), стерномедиастинит, кровотечение типа 3b и выше по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542934>), повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, повторная незапланированная реваскуляризация головного мозга, комбинированная конечная точка

Таблица 1

Клинико-anamnestические показатели и показатели углеводного обмена

Показатель	1 группа (наличие СД 2 типа)		2 группа (отсутствие СД 2 типа)		p
	n=183	%	n=471	%	
Возраст, n (%)	64,2±3,7		65,1±2,9		0,49
Мужской пол, n (%)	126	68,8	321	68,1	0,86
ПИКС, n (%)	45	24,6	127	26,9	0,53
ЧКВ в анамнезе, n (%)	23	12,5	58	12,3	0,92
ХПН, n (%)	18	9,8	47	10,0	0,95
МФА (субклинический), n (%)	37	20,2	106	22,5	0,52
ХОБЛ, n (%)	15	8,2	42	8,9	0,76
ОНМК в анамнезе, n (%)	58	31,7	141	29,9	0,66
Ожирение, n (%)	26	14,2	65	13,8	0,89
ИМТ, М±m, кг/м ²	30,6±4,9		28,4±3,8		0,61
Глюкоза натощак, М±m, ммоль/л	8,4±1,5		4,0±1,25		0,02
EuroScore II, М±m	5,0±1,6		4,8±1,7		0,38

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

(летальный исход + ОНМК + ИМ). Визуализация зоны реконструкции выполнялась посредством цветного дуплексного сканирования после операции. Длительность отдаленного периода составила 37,8±14,9 мес. Информация о состоянии больных была получена путем телефонного анкетирования (n=106; 16,2%), вызова в клинику для прохождения скринингового обследования (n=548; 83,8%).

Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение групп проводили с применением критерия Манна-Уитни и хи-квадрат Пирсона. Графики выживаемости строились на основе анализа Каплана-Мейера. Сравнение графиков производилось при помощи Logrank test. Различия оценивались как значимые при p<0,05. С целью выявления факторов риска развития осложнений была проведена бинарная логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов (stepwise logistic regression). Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com) и MedCalc 19.2.1 (www.medcalc.org).

Все пациенты подписали письменное согласие на использование их данных в научных исследованиях. Работа выполнялась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, не противоречила Федеральному закону Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016г № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Заключение Локального Этического Комитета (выписка из протокола № 5 от 06.12.2021г): исследование

выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека.

Результаты

По данным клинико-anamnestических характеристик группы были абсолютно сопоставимы. В большинстве случаев реваскуляризации подвергались представители мужского пола и пожилого возраста. Каждый четвертый перенес ИМ в анамнезе, каждый третий — ОНМК. Пациенты имели тяжелый коморбидный фон по данным расчетов EuroScore II. При этом уровень глюкозы натощак в 1 группе соответствовал 8,4±1,5 ммоль/л, во 2 — 4,0±1,25 ммоль/л (p=0,02) (табл. 1).

По результатам эхокардиографии в единичных случаях выявлялась аневризма левого желудочка, при этом фракция выброса соответствовала удовлетворительным показателям (во всех случаях была выполнена резекция аневризмы, что не сопровождалось развитием осложнений). По данным коронарографии чаще всего было визуализировано многососудистое поражение артерий с тяжелой степенью коронарного атеросклероза по расчетам SYNTAX Score. Согласно заключениям ангиографии ВСА двухсосудистое поражение регистрировалось у каждого пятого пациента, нестабильная атеросклеротическая бляшка в трети случаев (табл. 2).

По данным интраоперационных характеристик КЭЭ время пережатия ВСА в обеих группах не различалось. При этом ВШ и техника классической операции с пластикой зоны реконструкции заплатой чаще всего применялись у пациентов с СД 2 типа (табл. 3).

В подавляющем большинстве случаев КШ выполнялось в условиях искусственного кровообращения.

Таблица 2

Результаты инструментальных методов визуализации

Показатель	1 группа (наличие СД 2 типа)		2 группа (отсутствие СД 2 типа)		p
	n=183	%	n=471	%	
Эхокардиография					
ФВ ЛЖ, М±m, %		58,5±4,9		59,2±4,6	0,22
Аневризма ЛЖ, n (%)	5	2,7	11	2,3	0,76
ДЛА ср., М±m, мм рт.ст.	19,0±3,1		19,2±3,6		0,64
Коронарография					
SYNTAX score, М±m	23,4±8,1		22,6±7,3		0,95
Однососудистое поражение КА, n (%)	24	13,1	45	9,6	0,18
Многососудистое поражение КА, n (%)	152	83,0	411	87,3	0,16
Изолированное поражение СтЛКА, n (%)	3	1,6	5	1,1	0,54
СтЛКА + 1 КА, n (%)	2	1,1	4	0,8	0,76
СтЛКА + многососудистое поражение КА, n (%)	2	1,1	6	1,3	0,85
Ангиография ВСА					
Двустороннее поражение ВСА (>60%), n (%)	45	24,6	91	19,3	0,13
Нестабильная АСБ, n (%)	68	37,1	145	30,8	0,11
ВСА слева, М±m, %		74,8±7,8		75,1±8,0	0,61
ВСА справа, М±m, %		76,5±7,4		76,7±7,2	0,30

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДЛА — давление в легочной артерии, КЭЭ — каротидная эндаэрэктомия, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ФВ — фракция выброса.

Таблица 3

Интраоперационные характеристики

Показатель	1 группа (наличие СД 2 типа)		2 группа (отсутствие СД 2 типа)		p
	n=183	%	n=471	%	
Время пережатия ВСА, М±m, мин	25,3±5,5		26,2±4,8		0,74
Применение временного шунта, n (%)	24	13,1	36	7,6	0,02
Классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой, n (%)	47	25,7	89	18,9	0,05
КШ в условиях ИК, n (%)	159	86,9	426	90,4	0,18
КШ на работающем сердце, n (%)	24	13,1	45	9,6	0,18
Время ИК, мин	87,3±29,6		91,5±28,4		0,81
Время пережатия аорты, мин	61,1±20,2		62,6±19,7		0,56
Количество шунтов, М±m	2,5±0,5		2,6±0,6		0,37
Бимаммаро-коронарное шунтирование, n (%)	12	6,5	21	4,4	0,27
Количество кардиоплегий, М±m	2,8±1		2,9±0,9		0,38
Минимальная температура охлаждения, °C	35,5±0,7		35,3±0,6		0,29

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндаэрэктомия, СД — сахарный диабет.

По показателям времени искусственного кровообращения, длительности пережатия аорты, количеству шунтов, кардиоплегий и минимальной температуре охлаждения группы не отличались. Бимаммаро-коронарное шунтирование применялось в обеих выборках в единичных случаях (6,5% и 4,4%, соответственно (p=0,27)) (табл. 3).

В госпитальном периоде наблюдения статистических различий по частоте летального исхода (группа 1 =1,1%; группа 2 =1,0%; p=0,97), ИМ (группа 1 =1,1%; группа 2 =0,8%; p=0,76), геморрагических осложнений (группа 1 =1,1%; группа 2 =0,8%; p=0,76) выявлено не было. Однако ОНМК (группа 1 =3,8%;

группа 2 =0,4%; p=0,0008), стерномедиастинит (группа 1 =3,3%; группа 2 =0,2%; p=0,0006) статистически чаще развивались у пациентов с СД 2 типа. При этом по 1 пациенту из каждой группы со стерномедиастинитом получили реваскуляризацию миокарда в объеме бимаммаро-коронарного шунтирования (табл. 4).

В отдаленном периоде наблюдения летальный исход (группа 1 =6,6%; группа 2 =1,1%; p<0,0001), ИМ (группа 1 =4,9%; группа 2 =0,8%; p=0,0008), ОНМК (группа 1 =7,7%; группа 2 =1,5%; p<0,0001), рестеноз ВСА (группа 1 =8,8%; группа 2 =1,6%; p<0,0001), повторная незапланированная реваскуляризация мио-

Таблица 4

Осложнения в госпитальном периоде наблюдения

Показатель	1 группа (наличие СД 2 типа)		2 группа (отсутствие СД 2 типа)		p
	n=183	%	n=471	%	
Летальный исход, n (%)	2	1,1	5	1,0	0,97
ИМ, n (%)	2	1,1	4	0,8	0,76
ОНМК, n (%)	7	3,8	2	0,4	0,0008
Кровотечение типа 3b и выше по шкале BARC, n (%)	2	1,1	4	0,8	0,76
Стерномедиастинит, n (%)	6	3,3	1	0,2	0,0006
Комбинированная конечная точка (летальный исход + ИМ + ОНМК), n (%)	11	6,0	11	2,3	0,01

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет.

Таблица 5

Осложнения в отдаленном периоде наблюдения

Показатель	1 группа (наличие СД 2 типа)		2 группа (отсутствие СД 2 типа)		p
	n=181	%	n=466	%	
Летальный исход, n (%)	12	6,6	5	1,1	<0,0001
ИМ, n (%)	9	4,9	4	0,8	0,0008
ОНМК, n (%)	14	7,7	7	1,5	<0,0001
Рестеноз ВСА, n (%)	16	8,8	8	1,6	<0,0001
Повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, n (%)	13	7,2	7	1,5	0,0002
Повторная незапланированная реваскуляризация головного мозга, n (%)	16	8,8	8	1,6	<0,0001
Комбинированная конечная точка (летальный исход + ИМ + ОНМК), n (%)	35	19,3	16	3,4	<0,0001

Сокращения: ВСА — внутренняя сонная артерия, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет.

Таблица 6

Предикторы развития отдаленных осложнений в выборке больных с СД 2 типа

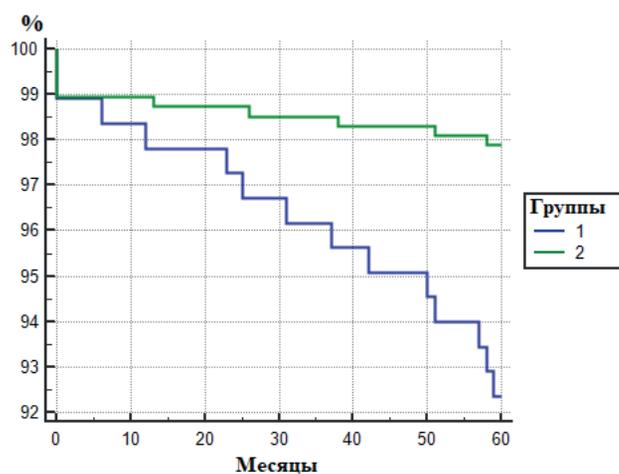
Переменная	ОШ	95% ДИ
ХПН	32,51	3,64-116,26
Классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплаты	25,87	2,9-68,51
Анализ ROC-кривой		
Площадь под ROC-кривой	0,647	
Стандартная ошибка	0,0362	
95% ДИ	2,26-3,55	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КЭЭ — каротидная эндакротомия, ОШ — отношение шансов, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

карда (группа 1 =7,2%; группа 2 =1,5%; $p=0,0002$), повторная незапланированная реваскуляризация головного мозга (группа 1 =8,8%; группа 2 =1,6%; $p<0,0001$) статистически чаще были зафиксированы у пациентов с СД 2 типа (табл. 5).

По результатам бинарной логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов были выявлены следующие факторы риска: ХПН; применение классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплаты (табл. 6).

По данным анализа кривых Каплана-Мейера и сравнению последних при помощи Logrank test, летальный исход, ИМ, ОНМК также статисти-



Пациенты с риском развития данного осложнения

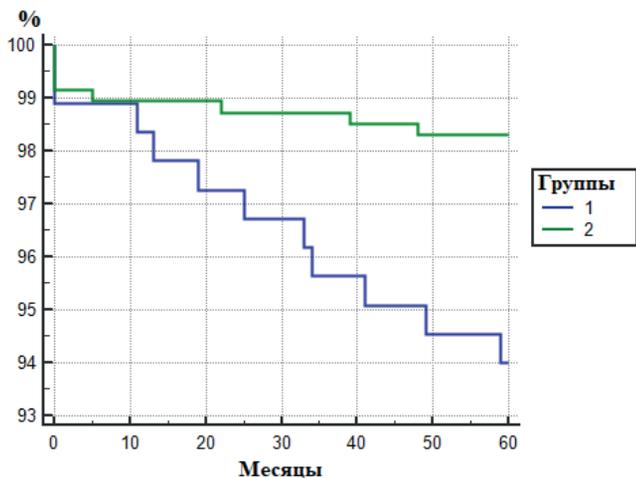
181	180	179	177	175	173	0
466	466	465	464	463	463	0

Рис. 1. Выживаемость, свободная от летального исхода (Logrank test: $p=0,0007$).

чески чаще наблюдались у пациентов с СД 2 типа ($p=0,0007$, $p=0,003$, $p<0,0001$, соответственно) (рис. 1-3).

Обсуждение

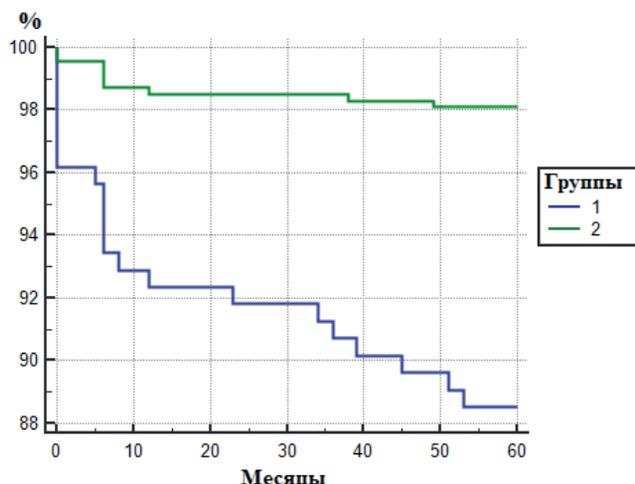
Как отмечалось выше, представленная работа является первой отечественной публикацией,



Пациенты с риском развития данного осложнения

181	181	178	177	175	173	0
467	466	466	465	464	463	0

Рис. 2. Выживаемость, свободная от ИМ (Logrank test: p=0,003).



Пациенты с риском развития данного осложнения

176	170	169	168	165	164	0
469	465	464	464	463	462	0

Рис. 3. Выживаемость, свободная от ОНМК/ТИА (Logrank test: p<0,0001).

Сокращение: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

анализирующей результаты сочетанных операций КЭЭ+КШ у пациентов с СД 2 типа. В исследованиях, выполненных под руководством академика РАН Л. С. Барбараша, ранее сообщалось, что именно данный фактор наиболее часто является предиктором неблагоприятных событий как у всех пациентов кардиохирургического профиля, так и у больных с комбинированным атеросклеротическим поражением ВСА и коронарных артерий, в частности [24, 25]. В компьютерной программе, которая была создана для стратификации риска послеоперационных осложнений, авторы внесли СД 2 типа в число факторов, определяющих выбор между КШ и чрескожным коронарным вмешательством в пользу интервенционного вмешательства [25, 26]. Тем не менее отдельного анализа исходов реваскуляризации в этой когорте больных не проводилось ввиду того, что она была немногочисленной и результаты не показали бы нужную достоверность (n=46) [14]. Таким образом, сложившийся дефицит исследований позволяет сравнить полученные нами данные только с теми, которые анализируют структуру осложнений отдельно после КШ и отдельно после КЭЭ.

Результаты представленной работы показали, что у пациентов с СД 2 типа в госпитальном послеоперационном периоде статистически чаще диагностируется ОНМК. Аналогичные результаты были продемонстрированы в статье Мешкаускене А. И. и др. Авторы доказали, что после КЭЭ на фоне СД 2 типа статистически чаще диагностируются летальный исход и ишемический инсульт в раннем послеоперационном периоде относительно тех больных, которые СД 2 типа не имеют (12% vs 3,4%; p<0,001) [27].

Танащян М. М. и др. пришли к аналогичным выводам [28]. В свою очередь Каменская О. В. и др. пытались объяснить данную закономерность с помощью анализа газового и электролитного состава крови [29]. Они обнаружили, что у пациентов с нарушением углеводного обмена возрастает потребность нейтроцитов в кислороде. Это проявляется повышенной экстракцией последнего через гематоэнцефалический барьер [29]. Таким образом, показатели церебральной оксиметрии и ретроградного давления при пережатии ВСА в этих условиях не могут объективно отражать компенсаторные возможности головного мозга, что может быть причиной повышенного риска развития послеоперационного ОНМК [29, 30].

При анализе отдаленных результатов КЭЭ у больных с СД 2 авторы приводят данные, доказывающие, что в этой когорте пациентов больше частота развития рестеноза ВСА, ОНМК, ИМ, летального исхода [31-33]. Настоящие процессы, безусловно, являются мультитаргетными и включают в себя наследственность, образ жизни, последствия метаболического синдрома [34, 35]. Тем не менее дисфункция эндотелия, развивающаяся на фоне СД 2 типа, вносит существенный вклад в развитие макро- и микроангиопатии, а также атеросклероза различной локализации [36-39]. Данные закономерности известны и неоднократно освещались во многих исследованиях [36-39].

В дополнение к вышесказанному необходимо отметить, что в нашей работе такая характеристика, как классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой, стала предиктором развития осложнений отдаленного периода у больных с СД 2 типа. На

фоне перечисленных процессов, связанных с дисфункцией эндотелия, расширение просвета артерии за счет имплантации заплаты приводит к турбулентному кровотоку, пристеночному тромбозу и гиперплазии неоинтимы [40-42]. Финалом этого процесса становится рестеноз ВСА, который может приводить к ОНМК в ипсилатеральном бассейне [40-42]. Таким образом, при выборе техники КЭЭ у больных с СД 2 типа следует отказаться от классического метода операции в пользу эверсионного.

Другим существенным фактором, провоцирующим ишемические события у пациентов с СД 2 типа, является прогрессирование стенотических поражений [43-45]. В актуальной литературе, посвященной этому вопросу, доказано, что особенно стремительно данный процесс развивается именно у пациентов с нарушением углеводного обмена [43-45]. Таким образом, эта когорта больных должна подвергаться прецизионной курации как на протяжении госпитального, так и всего отдаленного периодов наблюдения.

Анализируя результаты КШ у пациентов с СД 2 типа, Сумин А. Н. и др. отметили, что наличие диабета не влияет на частоту послеоперационной летальности ($p=0,682$) [46]. Однако такой фактор, как ХПН, ассоциировался с повышенным риском развития осложнений в отдаленный период наблюдения ($p=0,048$) [46]. В нашем исследовании ХПН также была выделена как предиктор формирования отдаленных осложнений. Эту закономерность можно объяснить наличием диабетической нефропатии, формирующейся на фоне СД 2 типа и являющейся маркером развития тяжелых диабет-ассоциированных осложнений [47]. Прогрессирующее течение последних сопровождается вышеописанной дисфункцией эндотелия и связанных с ней последствий, манифестирующих не только рестенозом ВСА, шунта, но и прогрессированием коронарного/прецеребрального атеросклероза [43-46]. На этом фоне в работе, посвященной влиянию впервые выявленного СД 2 типа на исходы КШ, Сумин А. Н. и др. доказали, что диабет ассоциируется с развитием всех послеоперационных ишемических событий ($p=0,02$), длительным пребыванием в отделении реанимации ($p=0,001$), системной полиорганной недостаточностью ($p=0,039$), экстренной реваскуляризацией нижних конечностей ($p=0,02$), экстракорпоральной коррекцией гемостаза ($p=0,04$) [48]. Таким образом, СД 2 типа у пациентов после КШ является предиктором всех кардиоваскулярных осложнений как госпитального, так и отдаленного послеоперационного периода [49].

Возвращаясь к непосредственным результатам КШ, необходимо отметить, что по данным нашего исследования у пациентов с СД 2 типа статистически чаще развивался стерномедиастинит. Эти данные подтверждаются в литературном обзоре Леднева П. В.

и др. [50]. Авторы указали, что сочетание СД 2 типа с ожирением и/или бимаммаро-коронарным шунтированием является предиктором развития постстернотомных инфекционных раневых осложнений [50]. Во-первых, весомый вклад в развитие этих процессов может вносить недостаточная регенерация на фоне нарушения углеводного обмена [23, 50-52]. Во-вторых — снижение содержания остеокальцина, С-концевого телопептида в грудине на фоне СД 2 типа [22]. В-третьих, ишемия тканей области стернотомии, особенно выраженная при бимаммаро-коронарном шунтировании [50-52]. В конечном итоге совокупность перечисленных факторов имеет негативное влияние на динамику заживления раны и исходы остеосинтеза грудины у пациентов с СД 2 типа, что может приводить к перечисленным осложнениям [22, 23, 50-52].

Таким образом, СД 2 типа является предиктором развития госпитальных и отдаленных осложнений у пациентов после КЭЭ и КШ. Если же обе эти операции выполняются сочетано, то риск формирования неблагоприятных кардиоваскулярных событий значительно возрастает за счет последствий масштабных травматических доступов на шею и грудной клетке, с более выраженным системным воспалительным процессом. Поэтому при выборе стратегии реваскуляризации в этой когорте больных мультидисциплинарному консилиуму необходимо рассмотреть все возможные варианты реконструкции, начиная от интервенционных процедур, заканчивая открытыми поэтапными вмешательствами. Такой подход в сочетании с прецизионным наблюдением пациентов в госпитальном и отдаленном послеоперационных периодах позволит снизить вероятные риски развития всех неблагоприятных кардиоваскулярных и инфекционных осложнений, что обеспечит повышение выживаемости, уменьшение частоты ИМ, ОНМК и летальных исходов.

Данная публикация является первым российским исследованием, направленным на изучение результатов сочетанной операции КЭЭ+КШ у пациентов с СД 2 типа. Отсутствие отечественных исследований, посвященных этому вопросу, демонстрирует дефицит наблюдений в рамках одноцентровых регистров, не позволяющих сделать достоверные выводы касательно влияния нарушения углеводного обмена на исходы КЭЭ+КШ. Результаты, полученные нами, должны учитываться мультидисциплинарными консилиумами при выборе стратегии реваскуляризации у пациентов с комбинированным атеросклеротическим поражением ВСА и коронарных артерий. Включение полученных данных в отечественные рекомендации по реваскуляризации головного мозга и миокарда позволит подчеркнуть важность описанной проблемы и снизить частоту осложнений госпитального/отдаленного послеоперационных периодов.

Ограничения исследования. Ретроспективный характер исследования. Отсутствие рандомизации.

Заключение

Пациенты с СД 2 типа, направляющиеся на сочетанную операцию КЭЭ+КШ, подвержены повышенному риску развития ОНМК, стерномедиастинита в госпитальном послеоперационном периоде, а также всех неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде наблюдения. При

выборе техники КЭЭ на фоне СД 2 типа следует отказаться от классической операции с пластикой зоны реконструкции заплатой ввиду высокого риска рестеноза и рестеноз-обусловленного ОНМК в средне-отдаленном и отдаленном периодах наблюдения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Belov YuV, Kazantsev AN, Vinogradov RA, et al. Ten-year long-term results of classical and eversion carotid endarterectomy. Multicenter study. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4742. (In Russ.) Белов Ю.В., Казанцев А.Н., Виноградов Р.А. и др. Десятилетние отдаленные результаты классической и эверсионной каротидной эндартерэктомии. Многоцентровое исследование. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4742. doi:10.15829/1560-4071-2021-4742.
2. Tarasov RS, Kazantsev AN, Burkov NN, et al. The structure of hospital and long-term complications of surgical treatment of stenotic lesions of the coronary and carotid arteries. Angiology and Vascular Surgery. 2020;26(1):89-95. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н. и др. Структура госпитальных и отдаленных осложнений хирургического лечения стенотических поражений коронарных и сонных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020;26(1):89-95. doi:10.33529/ANGIO2020113.
3. Kazantsev AN, Chernykh KP, Lider RYu, et al. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev. Hospital and mid-term outcomes. Circulatory pathology and cardiac surgery. 2020;24(3):70-9. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю. и др. Гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и среднеотдаленные результаты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(3):70-9. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-70-79.
4. National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. Angiology and vascular surgery. 2013;(19):2:4-68. (In Russ.) Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;(19):2:4-68.
5. Recommendations of the ESC/EOCX for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases 2017. Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
6. Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. Risk factors for an unfavorable outcome of various surgical strategies for the treatment of patients with combined coronary and carotid artery disease in the 30-day postoperative period. Circulatory pathology and cardiac surgery. 2018;22(1):36-48. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В. и др. Факторы риска неблагоприятного исхода различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и сонных артерий в 30-дневном послеоперационном периоде. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018;22(1):36-48. doi:10.21688/1681-3472-2018-1-36-48.
7. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. A new method of glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev: cutting off the internal carotid artery at the site of the external and common carotid arteries. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(8):3851. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндартерэктомии по А.Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии. Российский кардиологический журнал. 2020;25(8):3851. doi:10.15829/1560-4071-2020-3851.
8. Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. Surgical treatment of multifocal atherosclerosis: pathology of the coronary and brachiocephalic basins and predictors of early adverse events. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):37-44. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В. и др. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):37-44. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-37-44.
9. Tarasov RS, Kazantsev AN, Shabaev IF, et al. Results of expedient incomplete myocardial revascularization using minimally invasive and standard coronary artery bypass grafting techniques. Russian Journal of Cardiology. 2018;(7):47-52. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Шабаяев И.Ф. и др. Результаты целесообразной неполной реваскуляризации миокарда с использованием миниинвазивной и стандартной техники коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2018;(7):47-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-47-52.
10. Kazantsev AN. Personalized choice of the optimal strategy for surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and brachiocephalic arteries. Siberian Medical Journal (Tomsk). 2017;32(1):74-8. (In Russ.) Казанцев А.Н. Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий. Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2017;32(1):74-8.
11. Gaibov AD, Sultanov DD, Nematzoda O, et al. Results of the first experience of simultaneous revascularization of the myocardium and brain. Medical Bulletin of the National Academy of Sciences of Tajikistan. 2021;11(3(39)):10-23. (In Russ.) Гаибов А.Д., Султанов Д.Д., Нейматзода О. и др. Результаты первого опыта одномоментной реваскуляризации миокарда и головного мозга. Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. 2021;11(3(39)):10-23. EDN: JZTFGN.
12. Kurbanov SK, Vlasova EE, Mayorov GB, et al. Hospital results of endarterectomy and coronary bypass grafting in multiple diffuse coronary artery disease. Angiology and Vascular Surgery. 2021;27(1):143-50. (In Russ.) Курбанов С.К., Власова Э.Е., Майоров Г.Б. и др. Госпитальные результаты эндартерэктомии и коронарного шунтирования при множественном диффузном поражении коронарных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2021;27(1):143-50. doi:10.33529/ANGIO2021123.
13. Schneider YuA, Tsoi VG, Pavlov AA. Immediate and mid-term results of staged operations on the carotid arteries in combination with coronary artery bypass grafting. Angiology and Vascular Surgery. 2019;25(3):95-100. (In Russ.) Шнейдер Ю.А., Цой В.Г., Павлов А.А. Непосредственные и среднеотдаленные результаты этапных операций на сонных артериях в сочетании с коронарным шунтированием. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(3):95-100. doi:10.33529/ANGIO2019304.
14. Barbarash LS, Tarasov RS, Kazantsev AN, et al. Factors of poor prognosis of various surgical strategies for the treatment of patients with combined lesions of the coronary and brachiocephalic arteries in the late postoperative period. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2017;10(2):22-39. (In Russ.) Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н. и др. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017;10(2):22-39. doi:10.17116/kardio201710222-39.
15. Charchyan ER, Stepanenko AB, Gens AP, et al. Immediate and long-term results of surgical treatment of patients with combined lesions of the carotid and coronary arteries. Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2017;10(1):22-7. (In Russ.) Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П. и др. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных с сочетанным поражением сонных и коронарных артерий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2017;10(1):22-7. doi:10.17116/kardio201710122-7.
16. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged modes. Angiology and Vascular Surgery. 2019;25(1):101-7 (In Russ.) Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(1):101-7. doi:10.33529/angio2019114.
17. Kazantsev AN, Tarasov RS, Ganyukov VI, et al. Long-term results of revascularization of the brain and myocardium: carotid endarterectomy and percutaneous coronary intervention in hybrid and staged modes. Breast and cardiovascular surgery. 2020;62(4):325-33. (In Russ.) Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Ганюков В.И. и др. Отдаленные результаты реваскуляризации головного мозга и миокарда: каротидная эндартерэктомия и чрескожное коронарное вмешательство в гибридном и поэтапном режимах. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;62(4):325-33. doi:10.24022/0236-2791-2020-62-4-325-333.
18. Bukhovets IL, Vorozhtsova IN, Maksimova AS, et al. Assessment of the results of left ventricular reconstruction in combination with coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. Angiology and vascular surgery. 2021;27(3):125-31. (In Russ.) Буховец И.Л., Ворожцова И.Н., Максимова А.С. и др. Оценка результатов реконструкции левого желудочка при сочетании коронарного атеросклероза и сахарного диабета. Ангиология и сосудистая хирургия. 2021;27(3):125-31. doi:10.33529/ANGIO2021314.
19. Kudryashova EN, Berdibekov BSh, Bulaeva NI, Golukhova EZ. Choice of myocardial revascularization method in patients with stable coronary artery disease and

- diabetes mellitus. *Creative Cardiology*. 2021;15(1):61-71. (In Russ.) Кудряшова Е. Н., Бердибеков Б. Ш., Булаева Н. И., Голухова Е. З. Выбор метода реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Креативная кардиология*. 2021;15(1):61-71. doi:10.24022/1997-3187-2021-15-1-61-71.
20. Turovets MI, Mozgovoy PV, Extrem AV, et al. Prevention of early postoperative complications of coronary bypass grafting without artificial circulation in patients with diabetes mellitus. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2020;3(75):39-45. (In Russ.) Туровец М. И., Мозговой П. В., Экстрем А. В. и др. Профилактика ранних послеоперационных осложнений коронарного шунтирования без искусственного кровообращения у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;3(75):39-45. doi:10.19163/1994-9480-2020-3(75)-39-45.
 21. Golukhova EZ, Bulaeva NI, Lifanova LS, Pugovkina YaV. Perioperative glycemic control in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus during coronary artery bypass grafting: results of a pilot study. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1):37-45. (In Russ.) Голухова Е. З., Булаева Н. И., Лифанова Л. С., Пуговкина Я. В. Периоперационный контроль гликемии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа при выполнении операции коронарного шунтирования: результаты пилотного исследования. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):37-45. doi:10.14341/DM10268.
 22. Gusakova AM, Nasrashvili GG, Trubacheva OA, et al. Markers of bone remodeling in the assessment of reparative regeneration of the sternum in patients with impaired carbohydrate metabolism after coronary artery bypass grafting. *Cardiology*. 2021;61(2):47-53. (In Russ.) Гусакова А. М., Насрашвили Г. Г., Трубачева О. А. и др. Маркеры ремоделирования кости в оценке репаративной регенерации грудины у пациентов с нарушениями углеводного обмена после коронарного шунтирования. *Кардиология*. 2021;61(2):47-53. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1432.
 23. Mitish VA, Usu-Vuyu OYu, Paskhalova YuS, et al. Experience of surgical treatment of chronic postoperative osteomyelitis of the sternum and ribs after minimally invasive myocardial revascularization. *Wounds and wound infections*. *Journal named after prof. V.M. Kostyuchenka*. 2015;2(2):46-55. (In Russ.) Митиш В. А., Усу-Вуюю О. Ю., Пасхалова Ю. С. и др. Опыт хирургического лечения хронического послеоперационного остеомиелита грудины и ребер после миниинвазивной реваскуляризации миокарда. Раны и раневые инфекции. *Журнал имени проф. В. М. Костыченка*. 2015;2(2):46-55. doi:10.17650/2408-9613-2015-2-2-46-55.
 24. Barbarash OL, Levadin YuV, Kutikhin AG, et al. Development of a scale model for predicting the risk of adverse outcome in patients operated on for dysfunction of diurexy-treated bioprostheses in the mitral position. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2020;13(4):286-93. (In Russ.) Барбараш О. Л., Левадин Ю. В., Кутихин А. Г. и др. Разработка модели шкалы прогнозирования риска неблагоприятного исхода у пациентов, оперированных по поводу дисфункции диэпоксидобработанных биопротезов в митральной позиции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(4):286-93. doi:10.17116/kardio202013041286.
 25. Tarasov RS, Kazantsev AN, Kagan ES, et al. Model of personalized choice of revascularization strategy in patients with simultaneous lesions of the carotid and coronary arteries: predicting long-term outcomes. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;60(2):133-42. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Каган Е. С. и др. Модель персонализированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с одновременным поражением каротидных и коронарных артерий: прогнозирование отдаленных исходов. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;60(2):133-42. doi:10.24022/0236-2791-2018-60-2-133142.
 26. Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. A look at the problem of choosing a strategy for revascularization of the brain and myocardium in patients with atherosclerosis of the internal carotid arteries and coronary bed: the place of personalized medicine. *Endovascular surgery*. 2018;5(2):241-9. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Иванов С. В. и др. Взгляд на проблему выбора стратегии реваскуляризации головного мозга и миокарда у пациентов с атеросклерозом внутренних сонных артерий и коронарного русла: место персонализированной медицины. *Эндоваскулярная хирургия*. 2018;5(2):241-9.
 27. Meshkauskene AI, Barkauskas EM, Gaigalaitė VB. The relationship of diabetes mellitus with other cardiovascular risk factors in patients with stenosis of the internal carotid artery. *Therapeutic archive*. 2008;80(1):49-52. (In Russ.) Мешкаускене А. И., Баркаускас Е. М., Гайгалайте В. Б. Взаимосвязь сахарного диабета с другими сердечно-сосудистыми факторами риска у больных стенозом внутренней сонной артерии. *Терапевтический архив*. 2008;80(1):49-52.
 28. Tanashyan MM, Skrylev SI, Antonova KV, Medvedev RB. Carotid revascularization in patients with type 2 diabetes mellitus. The value of chronic hyperglycemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(4):99-106. (In Russ.) Танащян М. М., Скрылев С. И., Антонова К. В., Медведев Р. Б. Каротидная реваскуляризация у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение хронической гипергликемии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(4):99-106.
 29. Kamenskaya OV, Levicheva EN, Loginova IYu, Karpenko AA. Pathophysiological aspects of the energy metabolism of the brain in the combination of systemic atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(1):60-3. (In Russ.) Каменская О. В., Левичева Е. Н., Логинова И. Ю., Карпенко А. А. Патофизиологические аспекты энергетического обмена головного мозга при сочетании системного атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012;5(1):60-3.
 30. Tanashyan MM, Antonova KV, Medvedev RB, et al. Symptomatic and asymptomatic cerebral ischemia (according to MRI data) in patients with type 2 diabetes mellitus after carotid revascularization. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1):14-24. (In Russ.) Танащян М. М., Антонова К. В., Медведев Р. Б. и др. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации. *Сахарный диабет*. 2019;22(1):14-24. doi:10.14341/DM9633.
 31. Kazakov Yul, Kasianenko AP, Sokolova NYu, et al. Long-term results of carotid endarterectomy in patients with type II diabetes mellitus. *Angiology and vascular surgery*. 2017;23(2):98-106. (In Russ.) Казаков Ю. И., Касьяненко А. П., Соколова Н. Ю. и др. Отдаленные результаты каротидной эндартерэктомии у больных с сахарным диабетом II типа. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(2):98-106.
 32. Kazantsev AN. Multicenter study: results of classical and eversion carotid endarterectomy with and without type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S7):7. (In Russ.) Казанцев А. Н. Многоцентровое исследование: результаты классической и эверсионной каротидной эндартерэктомии при наличии сахарного диабета 2 типа и без него. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S7):7. EDN: OIKKFU.
 33. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavskiy MA, et al. Dynamics of resistant arterial hypertension in the postoperative period of carotid endarterectomy with preservation of the carotid glomus and its clipping. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4253. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Чернявский М. А. и др. Динамика резистентной артериальной гипертензии в послеоперационном периоде каротидной эндартерэктомии с сохранением каротидного гломуса и с его отсечением. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4253. doi:10.15829/1560-4071-2021-4253.
 34. Nazarenko MS, Markov AV, Koroleva YuA, et al. Identification of differentially methylated genes potentially associated with atherosclerosis in humans. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10(10):42-8. (In Russ.) Назаренко М. С., Марков А. В., Королева Ю. А. и др. Идентификация дифференциально метилированных генов, потенциально связанных с атеросклерозом у человека. *Российский кардиологический журнал*. 2017;10(10):42-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-42-8.
 35. Nazarenko MS, Sleptcov AA, Lebedev IN, et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Scientific Reports*. 2017;7:41268. doi:10.1038/srep41268.
 36. Zelenina TA, Salukhov VV, Zemlyanoy AB, et al. Disturbance of microcirculatory blood flow in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1):32-44. (In Russ.) Зеленина Т. А., Салухов В. В., Земляной А. Б. и др. Нарушение микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа и кардиоваскулярной автономной нейропатией. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):32-44. doi:10.14341/DM12372.
 37. Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: molecular mechanisms, key signaling pathways and identification of biotargets for new drugs. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):364-75. (In Russ.) Дедов И. И., Ткачук В. А., Гусев Н. Б. и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):364-75. doi:10.14341/DM9730.
 38. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavskiy MA, et al. Results of various types of carotid endarterectomy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2021;24(6):536-47. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Чернявский М. А. и др. Результаты различных видов каротидной эндартерэктомии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(6):536-47. doi:10.14341/DM12722.
 39. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Erofeev AA, et al. The problem of choosing the method of revascularization in case of combined lesions of the coronary and carotid arteries. Review of current recommendations and series of articles. *Journal them. N.V. Sklifosovsky Emergency medical care*. 2022;11(1):147-57. (In Russ.) Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Ерофеев А. А. и др. Проблема выбора метода реваскуляризации при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий. Обзор действующих рекомендаций и серии статей. *Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2022;11(1):147-57. doi:10.23934/2223-9022-2022-11-1-147-157.
 40. Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in the bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3):107-12. (In Russ.) Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Борисов В. Г. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндартерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(3):107-12. doi:10.33529/ANGIO2019311.
 41. Kazantsev AN, Bogomolova AV, Burkov NN, et al. Morphology of restenosis after classical carotid endarterectomy using a patch made of diurexy-treated xenopericardium. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2020;13(1):68-71. (In Russ.) Казанцев А. Н., Богомолова А. В., Бурков Н. Н. и др. Морфология рестеноза после классической каротидной эндартерэктомии с применением заплатки из диэпоксидобработанного ксеноперикарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(1):68-71. doi:10.17116/kardio202013011168.
 42. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Zakharov YuN, et al. Prediction of restenosis after carotid endarterectomy by the method of computer modeling. *Emergency medical care*.

- Journal named after N.V. Sklifosovsky. 2021;10(2):401-7. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Захаров Ю.Н. и др. Прогнозирование рестеноза после каротидной эндактерэктомии методом компьютерного моделирования. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021;10(2):401-7. doi:10.23934/2223-9022-2021-10-2-401-407.
43. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernykh KP, et al. Methods of carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4445. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Черных К.П. и др. Методы каротидной эндактерэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4445. doi:10.15829/1560-4071-2021-4445.
 44. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Progression of precerebral atherosclerosis and predictors of ischemic complications in patients with cardiac surgery. *Surgery*. 2020;7:31-8. (In Russ.) Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Прогрессирование прецеребрального атеросклероза и предикторы ишемических осложнений у пациентов кардиохирургического профиля. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;7:31-8. doi:10.17116/hirurgia202007131.
 45. Golukhova EZ, Kuznetsova EV. Myocardial revascularization in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes mellitus: a review of modern technologies. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):406-13. (In Russ.) Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий. *Сахарный диабет*. 2016;19(5):406-13. doi:10.14341/DM8031.
 46. Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. Factors associated with hospital mortality in coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease in combination with diabetes mellitus Type 2 factors affecting outcomes CABG in these patients. *Diabetes mellitus*. 2014;17(4):25-34. (In Russ.) Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью при коронарном шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типом факторов, влияющих на исходы КШ у данных пациентов. *Сахарный диабет*. 2014;17(4):25-34. doi:10.14341/DM2014425-34.
 47. Kamyshova ES, Bobkova IN, Kutyrina IM. Current views on the role of microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers and targets of targeted therapy. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):42-50. (In Russ.) Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42-50. doi:10.14341/DM8237.
 48. Sumin AN, Bezdenezhnykh NA, Bezdenezhnykh AV, et al. The role of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in the formation of an unfavorable hospital prognosis of coronary artery bypass grafting. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):344-55. (In Russ.) Сумин А.Н., Безденежных Н.А., Безденежных А.В. и др. Роль впервые выявленного сахарного диабета 2 типа в формировании неблагоприятного госпитального прогноза коронарного шунтирования. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):344-55. doi:10.14341/DM9585.
 49. Bezdenezhnykh NA, Sumin AN. Revascularization of the myocardium in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2016;19(6):471-8. (In Russ.) Безденежных Н.А., Сумин А.Н. Реваскуляризация миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):471-8. doi:10.14341/DM7922.
 50. Lednev PV, Belov IuV, Stonogin AV, et al. Postoperative sternomediastinitis. *Khirurgiya*. 2018;4:84-9. (In Russ.) Леднев П.В., Белов Ю.В., Стоногин А.В. и др. Послеоперационный стерномедиастинит. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018;4:84-9. doi:10.17116/hirurgia2018484-89.
 51. Knyazev EA, Deynega IV, Kravchuk VN, et al. A case of successful treatment of chronic post-sternotomy sternomediastinitis, sternum osteomyelitis. *Surgeon*. 2020;9-10:62-71. (In Russ.) Князев Е.А., Дейнега И.В., Кравчук В.Н. и др. Случай успешного лечения хронического постстернотомного стерномедиастинита, остеомиелита грудины. *Хирург*. 2020;9-10:62-71. doi:10.33920/med-15-2005-06.
 52. Khubulava GG, Kravchuk VN, Knyazev EA, et al. Mini-traumatic myocardial revascularization. *Breast and cardiovascular surgery*. 2016;58(4):207-13. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Кравчук В.Н., Князев Е.А. и др. Мини-травматическая реваскуляризация миокарда. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;58(4):207-13. EDN: WMFOIX.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОКС/ЧКВ С ПОЗИЦИИ АНТИАГРЕГАНТА 1-Й ЛИНИИ¹



Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с ОКС, которым проводится ЧКВ³



Более выраженное действие по сравнению с клопидогрелом в снижении частоты первичной конечной точки (ПКТ) и вторичных конечных точек (ВКТ) с 3-го дня и до 450 дней²



Среди пациентов, которым показан прасугрел (Эффидент®) 10 мг, нет отличий от терапии клопидогрелом 75 мг по риску «больших» по классификации TIMI, не связанных с АКШ кровотечений²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ*

Состав. Прасугрел гидрохлорид 5,49/10,98 мг соответствует прасугрелу (основанию) 5,00/10,00 мг. **Показания к применению.** Для предупреждения тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): пациентам с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ); без подъема сегмента ST (ИМБПСТ), которым проводится ЧКВ. Пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМСПСТ), которым проводится первичное или отложенное ЧКВ. Для предупреждения тромбоза стента при ОКС. **Способ применения и дозы.** Внутрь, независимо от приема пищи. Недопустимо ломать таблетку перед приемом. Прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 10 мг. Пациенты с ИМБПСТ, которым проводится коронарная ангиография в течение 48 часов после госпитализации, должны принимать нагрузочную дозу только во время ЧКВ. Пациенты, принимающие прасугрел, также должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (75–325 мг). У пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, преждевременное прекращение терапии любым антиагрегантом, включая Эффидент®, может привести к повышенному риску тромбоза, ИМ или смерти вследствие основного заболевания. Рекомендуется лечение продолжительностью до 12 месяцев, если не возникнут показания для отмены препарата. Пациенты с массой тела <60 кг: прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг. Далее принимают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг. Поддерживающая доза 10 мг не рекомендуется. Пациенты в возрасте ≥75 лет: применение лекарственного препарата Эффидент®, как правило, не рекомендуется, если лечение считается необходимым, то прием начинают с однократной нагрузочной дозы 60 мг, далее назначается ежедневная поддерживающая доза 5 мг. Пациенты с почечной недостаточностью: коррекция дозы не требуется. Пациенты с печеночной недостаточностью: для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется (класс А и В по шкале Чайлд-Пью). Дети и подростки: не рекомендуется, так как данные об эффективности и безопасности недостаточны. **Противопоказания.** Установленная повышенная чувствительность к прасугрелу или к любому компоненту, входящему в состав препарата; состояния с повышенным риском кровотечения (патологические кровотечения, например при пептической язве); транзиторная ишемическая атака или инсульт в анамнезе; тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; планируемое срочное аортокоронарное шунтирование (АКШ), поскольку это связано с более высоким риском послеоперационного кровотечения. При проведении планового АКШ рекомендована предшествующая (за 7 дней до планируемой операции) отмена прасугрела. **Особые указания.** Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) может возникнуть менее чем через 2 недели после начала приема препарата. ТТП — серьезное заболевание, которое может привести к летальному исходу и требующее срочного лечения, включая плазмаферез. ТТП характеризуется тромбоцитопенией, неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Хирургические вмешательства: пациентам рекомендуется сообщать врачам, в том числе стоматологам, о применении прасугрела при планировании хирургических вмешательств или назначении новых лекарственных препаратов. Увеличение частоты кровотечений в 3 раза и их тяжести может наблюдаться у пациентов с АКШ в течение 7 дней после отмены прасугрела. Риск кровотечения: у пациентов с ИМБПСТ, принимавших нагрузочную дозу прасугрела в среднем за 4 часа перед диагностической коронарной ангиографией, увеличивался риск больших и малых кровотечений по сравнению с пациентами, принимавшими нагрузочную дозу прасугрела во время ЧКВ. Пациентов следует предупреждать о возможном увеличении времени кровотечения на фоне приема прасугрела (в комбинации с АСК) и о необходимости информировать врача о любых возникших кровотечениях. Гиперчувствительность, включая ангионевротический отек: сообщалось о случаях у пациентов, принимавших прасугрел, в том числе у пациентов с реакцией гиперчувствительности к другим тиазидопиридином в анамнезе. Лактоза. Пациент с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Варфарин: с особой осторожностью в связи с возможностью увеличения риска кровотечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): в связи с возможностью увеличения риска кровотечения применение прасугрела на фоне постоянной терапии НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) должно проводиться с особой осторожностью. Лекарственные средства, метаболизирующиеся изоферментом CYP2B6: прасугрел — слабый ингибитор изофермента CYP2B6. У здоровых субъектов прасугрел на 23% снижал эффект гидроксипропиона — метаболита бупропиона, образованного изоферментом CYP2B6. Такой эффект может быть клинически выраженным, только когда прасугрел применяется совместно с препаратами, имеющими узкое терапевтическое окно и метаболизирующимися исключительно изоферментом CYP2B6 (например, циклофосфамид или эфавиренз). Другие виды сочетанного применения препаратов: можно одновременно применять с препаратами, метаболизируемыми изоферментами цитохрома P450. Также можно одновременно применять с АСК, гепарином, дигоксидом и препаратами, повышающими pH желудочного сока, включая ингибиторы протонной помпы, и с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов. **Беременность и период грудного вскармливания.** Неизвестно, выделяется ли прасугрел с грудным молоком. В период грудного вскармливания применение препарата не рекомендовано. Прасугрел может назначаться во время беременности, только если потенциальная польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психических и физических реакций.** Не установлено. **Побочное действие.** Побочные эффекты, выявленные в ходе клинических исследований (при лечении ОКС). Кровотечения, не связанные с АКШ: «большие» кровотечения по классификации TIMI (угрожающие жизни, в том числе фатальные; клинически выраженные внутричерепные кровотечения; требующие интродных препаратов; требующие хирургического вмешательства; требующие переливания крови (>4 единиц)); «малые» кровотечения по классификации TIMI. Кровотечения, связанные с АКШ: «малые» кровотечения по классификации TIMI, большие кровотечения по классификации TIMI (фатальные, повторная операция, переливание ≥5 единиц крови, кровозаливание в мозг). Побочные реакции геморрагического характера. Часто: гематома, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, экхимозы, гематурия, гематома в месте пункции сосуда, кровотечение в месте пункции, ушиб. Нечасто: внутриглазное кровоизлияние, кровоизлияние, ректальное кровотечение, кровотечение из десен, кровавый стул (гематохезия), забрюшинное кровотечение, подкожная сыпь. Редко: тромбоцитопения. При использовании стандартных режимов дозирования прасугрела пациенты, перенесшие ранее инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеют больший риск развития инсульта или ТИА, чем пациенты с отсутствием этих заболеваний в анамнезе. Нежелательные реакции, выявленные методом сбора спонтанных сообщений. Редко: реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек. Очень редко: тромбоцитопеническая пурпура. **Передозировка.** Фармакологические свойства*. Антиагрегантное средство; является антагонистом рецепторов класса P2Y12 к аденозиндифосфату и ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. **Номер регистрационного удостоверения:** ЛП-000675.

АО «Сервье», Россия, 125196, г. Москва, Лесная ул., дом 7, этаж 7, 8, 9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
** Исследование Тритон-Тими 38.

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВКТ — вторичные конечные точки (выявленный/возможный тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, экстренная реваскуляризация целевого сосуда в течение 30 дней или повторная госпитализация по причине коронарно-ишемического события), ОКС — острый коронарный синдром, ПКТ — первичные конечные точки (нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины), ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Эффидент®
прасугрел таблетки

1. Двойная антиагрегантная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года, Российский кардиологический журнал. 2018; 23(8): 113–163. 2. Antman E. M., Wiwiot S. D., Murphy S. A. et al. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol. 2008; 51 (21): 2028–2033/Antman E. и соавт. Ранние и отдаленные преимущества прасугрела в лечении пациентов с ОКС и ЧКВ, исследование Тритон-Тими 38. Журнал Американского колледжа кардиологов. 2008; 51(21): 2028–2033. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эффидент® ЛП-000675 от 05.07.17.

Роль кардиоспецифических биомаркеров и эпикардального жира в диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Лосик Д. В.¹, Фишер Е. В.¹, Михеенко И. Л.¹, Никитин Н. А.², Минин С. М.¹, Белобородов В. В.¹, Романов А. Б.¹

Цель. Оценить уровень различных кардиоспецифических биомаркеров и объем эпикардального жировой ткани (ЭЖТ) у пациентов с различными типами хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от формы фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование было включено 69 пациентов с симптомной ФП, а также с признаками и симптомами ХСН на уровне II-III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Всем пациентам было выполнено обследование перед процедурой катетерной абляции по поводу ФП. В комплекс обследований вошли эхокардиография, компьютерная томография, двухэтапная перфузионная сцинтиграфия миокарда и иммунохимический анализ с определением кардиоспецифических биомаркеров: мозговой натрийуретический пептид (BNP), высокочувствительный тропонин I (hs-TnI), а также биохимический анализ с высокочувствительным определением С-реактивного белка (вЧСРБ). Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от формы ФП, на пароксизмальную и непароксизмальную (персистирующая и длительно-персистирующая).

Результаты. В анализ было включено 69 пациентов с различными формами ФП и симптомной ХСН. Пациентов с ХСН, подтвержденной повышенным уровнем BNP, было достоверно больше в группе с непароксизмальной формой 27 (71%) vs 5 (16%), $p < 0,00001$. Анализ сравнения показал, что в группе 2 средний уровень BNP достоверно отличался и был выше, чем в группе 1 (135,5 пг/мл [75,2;303,2] vs 40 пг/мл [20,7;56,9], соответственно, $p < 0,00001$). Уровень hs-TnI был выше в группе 2 (2,5 [1,7;5,1] vs 1,9 [0,8;3,9], соответственно, $p = 0,19$), однако достоверной разницы между группами получено не было. Уровень вЧСРБ не различался в обеих группах. В группе 1 объем ЭЖТ составил (139 [117,5;171] vs 2 группы 169 [130;209,5], $p = 0,03$).

Заключение. Форма ФП играет роль при интерпретации кардиоспецифических ферментов, и уровень BNP и объем ЭЖТ выше у пациентов с непароксизмальной формой.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, натрийуретический пептид, тропонин, эпикардальная жировая ткань, С-реактивный белок.

Отношения и деятельность. Грант "Российского научного фонда" № 17-75-20118.

¹ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск; ²Медицинский центр "Авиценна", Новосибирск, Россия.

Лосик Д. В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4886-9648, Фишер Е. В. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1518-0668, Михеенко И. Л. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-3552-7158, Никитин Н. А. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0001-5643-9109, Минин С. М. — к.м.н., врач-радиолог отделения радиотерапии, ORCID: 0000-0001-6626-6408, Белобородов В. В. — аспирант, врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1568-9472, Романов А. Б.* — д.м.н., зам. генерального директора, врач-сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6958-6690.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): abromanov@mail.ru

вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОЖТ — объем жировой ткани, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, BNP — мозговой натрийуретический пептид, hs-TnI — высокочувствительный тропонин I, hs-TnT — высокочувствительный тропонин T, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 16.02.2022

Рецензия получена 23.02.2022

Принята к публикации 04.03.2022



Для цитирования: Лосик Д. В., Фишер Е. В., Михеенко И. Л., Никитин Н. А., Минин С. М., Белобородов В. В., Романов А. Б. Роль кардиоспецифических биомаркеров и эпикардального жира в диагностике хронической сердечной недостаточности у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4882. doi:10.15829/1560-4071-2022-4882. EDN CYRLXZ

The role of cardiac biomarkers and epicardial fat in the diagnosis of heart failure in patients with various types of atrial fibrillation

Losik D. V.¹, Fisher E. V.¹, Mikheenko I. L.¹, Nikitin N. A.², Minin S. M.¹, Beloborodov V. V.¹, Romanov A. B.¹

Aim. To assess the level of various cardiac biomarkers and the volume of epicardial adipose tissue (EAT) in patients with heart failure (HF) depending on the type of atrial fibrillation (AF).

Material and methods. This prospective observational study included 69 patients with symptomatic AF, as well as with manifestations of New York Heart Association (NYHA) class II-III HF. All patients were examined before catheter ablation for AF. The following investigations were performed: echocardiography, computed tomography, myocardial perfusion scintigraphy, immunochemical analysis of cardiac biomarkers (brain natriuretic peptide (BNP), high-sensitivity troponin I (hs-TnI)), as well as biochemical analysis of high-sensitivity C reactive protein (hsCRP). Patients were divided into 2 groups, depending on the AF type, into paroxysmal and non-paroxysmal (persistent and long-standing persistent).

Results. The analysis included 69 patients with various AF types and symptomatic HF. There were significantly more patients with HF confirmed by an elevated BNP level in the group with non-paroxysmal type (27 (71%) vs 5 (16%), $p < 0,00001$). Comparison analysis showed that in group 2 the mean BNP level was significantly higher than in group 1 (135,5 pg/ml [75,2;303,2] vs 40 pg/ml [20,7;56,9], respectively, $p < 0,00001$). The hs-TnI level was higher in group 2 (2,5 [1,7;5,1] vs 1,9 [0,8;3,9], respectively, $p = 0,19$), but there was no significant difference between the groups. The level of hsCRP did not differ in both groups. In group 1, the EAT volume was 139 [117,5;171] vs 169 [130;209,5] in group 2 ($p = 0,03$).

Conclusion. The type of AF plays a role in the interpretation of cardiac specific enzymes, and BNP levels and EAT volume are higher in patients with the non-paroxysmal form.

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, natriuretic peptide, troponin, epicardial adipose tissue, C-reactive protein.

Relationships and Activities. Grant of the Russian Science Foundation № 17-75-20118.

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk; ²Avicenna Medical Center, Novosibirsk, Russia.

Losik D. V. ORCID: 0000-0003-4886-9648, Fisher E. V. ORCID: 0000-0003-1518-0668, Mikheenko I. L. ORCID: 0000-0002-3552-7158, Nikitin N. A. ORCID: 0000-0001-5643-9109, Minin S. M. ORCID: 0000-0001-6626-6408, Beloborodov V. V.

ORCID: 0000-0003-1568-9472, Romanov A. B.* ORCID: 0000-0002-6958-6690.

*Corresponding author: abromanov@mail.ru

Received: 16.02.2022 **Revision Received:** 23.02.2022 **Accepted:** 04.03.2022

For citation: Losik D. V., Fisher E. V., Mikheenko I. L., Nikitin N. A., Minin S. M., Beloborodov V. V., Romanov A. B. The role of cardiac biomarkers and epicardial fat in the diagnosis of heart failure in patients with various types of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4882. doi:10.15829/1560-4071-2022-4882. EDN CYRLXZ

Ключевые моменты

- Продемонстрирована важная роль влияния формы фибрилляции предсердий на интерпретацию натрийуретических пептидов в диагностике хронической сердечной недостаточности.
- В качестве дополнительного маркера хронической сердечной недостаточности возможна оценка объема эпикардальной жировой ткани.
- Форма фибрилляции предсердий не оказывает существенного влияния на изменение уровня высокочувствительного тропонина I и C-реактивного белка.
- Форма фибрилляции предсердий не влияет на изменения перфузии миокарда левого желудочка.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных проблем здравоохранения во многих странах мира. Точных данных о заболеваемости и распространенности различных типов ХСН в большинстве стран не существует в связи с тем, что данный синдром зачастую не является основным заболеванием и ассоциирован с другими сердечно-сосудистыми состояниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий (ФП)). По данным Фрамингемского исследования заболеваемость ХСН увеличивается с возрастом [1]. С 2016г изменилась классификация ХСН по наличию и степени систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), что еще больше усложнило диагностику данного заболевания. При этом сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) занимает значимую часть когорты пациентов, и ее лечение по-прежнему затруднительно [2]. Согласно последним клиническим рекомендациям, повышение уровня кардиоспецифических биомаркеров натрийуретических пептидов: мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)

Key messages

- The important role of the influence of atrial fibrillation type on the interpretation of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure has been demonstrated.
- Volume of epicardial adipose tissue can be used as an additional marker of heart failure.
- The type of atrial fibrillation does not significantly affect the change in the level of high-sensitivity troponin I and C-reactive protein.
- The type of atrial fibrillation does not affect changes in left ventricular myocardial perfusion.

является одним из основных критериев диагностики СНсФВ. Однако интерпретация BNP и NT-proBNP при наличии ФП затруднительна в связи с влиянием нарушений ритма на уровень биомаркеров [3]. В европейских рекомендациях по лечению пациентов с ХСН от 2021г предлагается диагностический уровень BNP >35 пг/мл для пациентов с синусовым ритмом и >105 пг/мл у пациентов с ФП, при этом ни в одном исследовании по применению и оценке натрийуретических пептидов не оговаривается форма ФП [4]. Также в последних клинических исследованиях по применению SGLT2 ингибиторов для лечения ХСН кардиоспецифические биомаркеры BNP и NT-proBNP применялись в качестве критериев включения, при этом у пациентов с ФП уровень показателей биомаркеров значительно превышался [5]. Пациенты с персистирующей и длительно-персистирующей ФП чаще имеют признаки систолической дисфункции в отличие от пароксизмальной формы и чаще отмечают симптомы ХСН [6]. Данные обстоятельства демонстрируют необходимость изучения влияния дополнительных инструментов диагностики у пациентов с ХСН в зависимости от формы ФП. Учитывая роль ишемии и воспаления в патогенезе ХСН и ФП, в данном исследовании планируется изучить влияние высокочувствительного тропонина

и С-реактивного белка у данной когорты пациентов; для поиска дополнительных методов диагностики ХСН оценить перфузию миокарда ЛЖ и объем эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ).

Целью данного исследования явилась оценка уровня различных кардиоспецифических биомаркеров и ЭЖТ в зависимости от формы ФП у пациентов с симптомами ХСН.

Материал и методы

Протокол одноцентрового проспективного наблюдательного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом учреждения в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Перед включением в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие.

В исследование было включено 69 пациентов с симптомной ФП, а также с признаками и симптомами ХСН на уровне II-III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Все пациенты проходили предоперационное обследование перед процедурой катетерной абляции по поводу ФП в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ФП [6]. Критериями исключения являлись наличие ранее выполненной катетерной абляции левого предсердия (ЛП) по поводу любой предсердной аритмии в анамнезе и застойная ХСН IV класса по NYHA. Всем пациентам было проведено инструментальное обследование, включающее эхокардиографию, компьютерную томографию (КТ) сердца, перфузионную сцинтиграфию миокарда ЛЖ. Для оценки кардиоспецифических биомаркеров выполнялся иммунохимический анализ с определением следующих показателей: уровень BNP как основной маркер ХСН и высокочувствительный тропонин I (hs-TnI) как маркер раннего повреждения кардиомиоцитов. Выполнен также биохимический анализ с высокочувствительным определением С-реактивного белка (вчСРБ) как раннего маркера воспаления. Оценка основных эхокардиографических параметров включала систолическую функцию правого и ЛЖ, диаметр ЛП и клапанную функцию. Пациенты с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\geq 50\%$ определялись как ХСНсФВ, а ФВ ЛЖ $< 50\%$ — как ХСН с систолической дисфункцией. В связи с небольшим объемом выборки пациенты с ХСН со сниженной и умеренно сниженной ФВ были объединены в одну группу.

Всем пациентам выполнялась КТ сердца для исключения тромбоза ушка ЛП и оценки объема полостей (320-рядная детекторная КТ-система Aquilion One, Toshiba, Япония) с трехмерными реконструированными изображениями, как подробно описано ранее [7]. Измерение объема ЭЖТ проводилось

на специальной рабочей станции (GE Advantage 4.7, США) одним специалистом (NN) с 5-летним опытом работы на КТ сердца, не имеющим доступа к клиническим данным пациентов. ЭЖТ определялась как жир между висцеральным слоем перикарда и поверхностью сердца [8]. ЭЖТ отделялась от перикардиального жира специалистом ручным оконтуриванием перикарда через каждые 5-10 срезов ниже начальной точки. Далее с помощью программы автоматически выделялся сегмент между выбранными срезами. Начальная точка для выделения перикарда устанавливалась на бифуркации легочного ствола, а нижняя на конце перикардиального мешка. Воксели жировой ткани в выделенных областях определялись с использованием интенсивности изображения в диапазоне от 190 до 0 единиц Хаунсфилда, что соответствует ранее опубликованному исследованию [9]. Воксели в каждом срезе суммировались для определения общего объема ЭЖТ. Затем из общего объема ЭЖТ вручную выделялся объем жировой ткани (ОЖТ) ЛП. ОЖТ ЛП, в свою очередь, рассчитывался путем удаления из общего объема ЭЖТ ОЖТ со стороны желудочка (перед митральным кольцом) и со стороны правого предсердия (перед правой верхней легочной веной), а также с нижней стороны коронарного синуса, при этом оценивался объем только ОЖТ ЛП, окружающей ЛП [10].

Оценку изменений миокардиальной перфузии миокарда ЛЖ осуществляли по данным однофотонной эмиссионной КТ с ^{99m}Tc -МИБИ (Технетрил, Диамед) до проведения радиочастотной абляции. Радиоизотопное исследование проводили по протоколу “нагрузка-покой”. В качестве нагрузочного теста использовали внутривенную инфузию аденозина в дозировке 140 мг/кг/мин в течение 4 мин, после чего вводили от 740 до 925 МБк радиофармпрепарата. Исследования выполнялись на гибридной однофотонной эмиссионной КТ/КТ системе Infinia Hawkeye (General Electric, США). Все исследования были выполнены без коррекции поглощения излучения. Обработку и анализ полученных изображений выполняли с использованием программных пакетов Quantitative Perfusion SPECT (Cedars-Sinai Medical Center, США), представленных на рабочей станции Xeleris (General Electric, США). Оценку нарушений перфузии миокарда ЛЖ выполняли в соответствии с актуальными рекомендациями Европейской Ассоциации Ядерной Медицины (EANM) [11]. Количественную оценку нарушений перфузии проводили с использованием 17 сегментарной модели ЛЖ и 5-бальной шкалы [12]. При этом рассчитывали размер дефекта перфузии в покое (SRS) и после стресс-теста (SSS) в процентах (%) как соотношение нарушения перфузии в баллах к сумме баллов во всех 17 сегментах полярной карты. Также определяли размер стресс-индуцированного нарушения

Таблица 1

Основные характеристики пациентов

Характеристика	Все пациенты, n=69	Пациенты с пароксизмальной ФП, n=31	Пациенты с непароксизмальной ФП, n=38	p value
Возраст, лет	62 [57;66]	63 [59;67]	60,5 [53,5;65]	0,09
Мужчины, n (%)	39 (57%)	12 (39%)	27 (71%)	0,007
ИМТ, кг/м ²	30,1±4,1	30,5±4,2	29,8±4,1	0,54
Гипертензия, n (%)	57 (83%)	27 (87%)	30 (79%)	0,37
Диабет, n (%)	5 (7%)	2 (6%)	3 (8%)	0,233
ИБС, n (%)	29 (42%)	13 (42%)	16 (42%)	1
Продолжительность ФП, мес.	49 [18;94]	61 [31;103]	25 [13;73]	0,12
BNP ≥105 пг/мл, n (%)	32 (46%)	5 (16%)	27 (71%)	0,00001
ФВ ЛЖ, %	62 [51;65]	63 [58;65]	49 [39,5;63]	0,002
CHADS ₂ /VASC ₂ ≥2, n (%)	62 (89,8)	29 (93,5)	33 (86,8)	0,36

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

перфузии как разность между размерами дефектов перфузии после стресс-теста и в покое. Стресс-индуцированное нарушение перфузии устанавливали при улучшении накопления радиофармпрепарата в сегменте миокарда при исследовании в покое по сравнению с исследованием после стресс-теста.

Сбор на BNP был выполнен в день проведения КТ. Концентрацию BNP измеряли с помощью иммунохимического анализа (ARCHITECT i1000SR, ABBOTT LTD, США). BNP ≥105 пг/мл был пороговым значением для ХСН у пациентов с ФП согласно последним европейским рекомендациям по ведению пациентов с ХСН [4].

Сбор на hs-TnI выполнялся дважды за госпитализацию: до оперативного лечения и после него в течение первых 3 сут. Уровень тропонина также определялся с помощью иммунохимического анализа (ARCHITECT STAT, Abbott Laboratories). У всех пациентов hs-TnI не превышал нормальное значение для нашей лаборатории, которое составляет <34,2 пг/мл для мужчин и <15,6 пг/мл для женщин.

вЧСРБ определялся однократно в течение госпитализации до оперативного вмешательства. Нормальное значение для нашей лаборатории было <1 мг/л. Уровень вЧСРБ определялся с помощью биохимического анализа (CRP LATEX CALIBR. HIGHLY SENS., Beckman Coulter)

Статистический анализ. Данные с нормальным распределением представлены как средние значения (стандартное отклонение). Переменные с асимметричным распределением выражали как медианы. Различия между двумя группами сравнивали с помощью непарного t-критерия или U-критерия Манна-Уитни. Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений (в процентах). Для сравнения категориальных данных между группами использовался точный критерий Фишера.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10 (StatSoft, США).

Результаты

В анализ было включено 69 пациентов с различными формами ФП и симптомной ХСН, из которых 39 (57%) были мужчины, средний возраст составил 62 [57;66] года. Общее количество пациентов с уровнем BNP >105 пг/мл составило 32 (46%) в исследуемой когорте. В зависимости от формы ФП согласно классификации из последних рекомендаций все пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 с пароксизмальной формой ФП и группа 2 с непароксизмальной ФП, которая объединила в себе пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей формами в связи с малым объемом выборки [5]. При этом пациентов с ХСН, подтвержденной повышением уровня BNP, было достоверно больше в группе с непароксизмальной формой (27 (71%) vs 5 (16%), $p < 0,00001$). По возрасту, индексу массы тела и наличию сопутствующей патологии группы достоверно не отличались. В группе 2 было достоверно больше мужчин, и пациенты имели более низкие показатели сократительной способности ЛЖ, ФВ составила 49 [39,5;63] vs 63 [58;65], соответственно, $p < 0,002$. Подробные исходные характеристики исследуемой когорты представлены в таблице 1.

Анализ сравнения кардиоспецифических биомаркеров показал, что в группе 2 средний уровень BNP достоверно отличался и был выше, чем в группе 1 (135,5 пг/мл [75,2;303,2] vs 40 пг/мл [20,7;56,9], соответственно, $p < 0,00001$). Уровень hs-TnI был выше в группе 2 (2,5 [1,7;5,1] vs 1,9 [0,8;3,9], соответственно, $p = 0,19$), однако достоверной разницы между группами получено не было, что, возможно, связано с малым объемом выборки. Маркер воспаления вЧСРБ в обеих группах был практически одинаковый

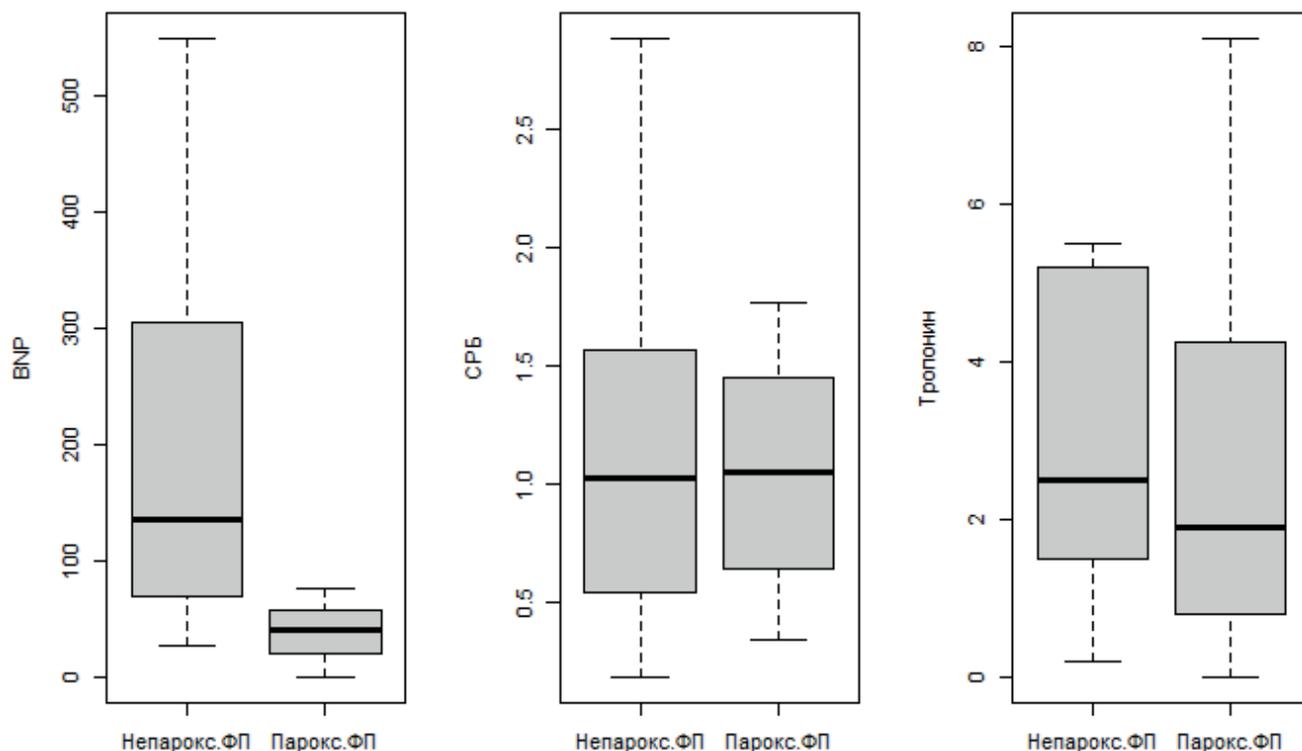


Рис. 1. Сравнение уровня BNP, hs-cTnI, вчСРБ у пациентов с пароксизмальной и непароксизмальной ФП.
Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

Характеристика кардиоспецифических биомаркеров и показателей сцинтиграфии и эпикардального жира

Характеристика	Все пациенты, n=69	Пациенты с пароксизмальной ФП, n=31	Пациенты с непароксизмальной ФП, n=38	p value
BNP, пг/мл	71,3 [40;180,7]	40 [20,7;56,9]	135,5 [75,2;303,2]	<0,00001
hs-TnI, пг/мл	2,3 [1;4,9]	1,9 [0,8;3,9]	2,5 [1,7;5,1]	0,19
вчСРБ	1,04 [0,58;1,54]	1,05 [0,65;1,44]	1,03 [0,55;1,56]	0,65
Периатриальная ЭЖТ, мл	50,7 [38,5;63,8]	43,3 [36,8;56]	52,2 [42,5;77]	0,04
Общая ЭЖТ, мл	157 [124;198]	139 [117,5;171]	169 [130;209,5]	0,03
Сцинтиграфия нагрузка, %	3 [0;7]	3 [0;7]	3 [0;3;7]	0,61
Сцинтиграфия нагрузка, баллы	2 [0;5]	2 [0;5]	2 [0;3;5]	0,65
Сцинтиграфия покой, %	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;3]	0,34
Сцинтиграфия покой, баллы	0 [0;1]	0 [0;1]	0 [0;2]	0,36
Сцинтиграфия разница, %	1 [0;5]	0 [0;5,5]	2 [0;5]	0,42
Сцинтиграфия разница, баллы	1 [0;3]	0 [0;3,5]	1,5 [0;3]	0,46

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, BNP — мозговой натрийуретический пептид, hs-TnI — высокочувствительный тропонин I.

(группа 1 — 1,05 [0,65;1,44] в сравнении с группой 2 — 1,03 [0,55;1,56], p=0,65). Сравнительный анализ всех кардиоспецифических биомаркеров представлен графически на рисунке 1.

При сравнительном анализе объемов общего ЭЖТ и ОЖТ ЛП в зависимости от формы ФП были получены достоверные различия в сторону большего объема ЭЖТ у пациентов с непароксизмальной формой ФП. В первой группе объем общей ЭЖТ соста-

вил 139 [117,5;171] vs у второй группы 169 [130;209,5], p=0,03. Объем ОЖТ ЛП в первой группе составил 43,3 [36,8;56] vs второй 52,2 [42,5;77], p=0,04.

При анализе нарушений перфузии миокарда ЛЖ достоверных отличий между 1 и 2 группами найдено не было. Для примера, при подсчете размер стресс-индуцированного нарушения перфузии как разность между размерами дефектов перфузии после стресс-теста и в покое составил 0 [0;3,5] в группе 1 vs 1,5

[0;3], что соответствует $p=0,46$. Полные данные по сравнительным данным кардиоспецифических биомаркеров и инструментальных методов исследования представлены в таблице 2.

Обсуждение

В современных клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов предлагается диагностика ХСН на основании клинических проявлений, симптомов, ФВ ЛЖ, структурных изменений сердца, а также уровня изменения натрийуретических пептидов [4, 13]. Зачастую врачи сталкиваются с проблемой диагностики ХСН у пациентов с ФП в связи с отсутствием четких указаний на взаимосвязь уровня BNP с формой аритмии. Также дополнительную сложность несет влияние на клиническое течение заболевания наличие коморбидного фона (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия и др.). Все это ведет к необходимости поиска дополнительных объективных критериев диагностики ХСН.

На основании полученных результатов можно предположить, что форма ФП играет роль при интерпретации уровня кардиоспецифических биомаркеров, и уровень BNP выше у пациентов с непароксизмальной формой ФП. Отмечается тенденция к повышению уровня hs-TnI у пациентов с непароксизмальной ФП. Уровень вЧСРБ не изменялся в зависимости от формы ФП. Форма ФП не оказывает влияния на нарушения перфузии миокарда. Объем ЭЖТ больше у пациентов с непароксизмальной формой ФП, что может являться дополнительным маркером в диагностике ХСН.

Учитывая тот факт, что натрийуретические пептиды демонстрируют наличие стресса кардиомиоцитов, и уровень растет на фоне перегрузки левых отделов сердца, можно предположить, что форма ФП оказывает влияние на этот показатель. Возможно, стресс кардиомиоцитов является ключевым в патогенезе ХСН у пациентов с более тяжелой формой нарушений ритма сердца. В исследовании Merino-Merino A, et al. показали, что пороговое значение натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН и ФП действительно выше, чем при нормальном синусовом ритме [14]. При этом длительность нарушения ритма также оказывает прямое влияние на уровень BNP. В исследовании Plitt DS, et al. показано, что продолжительность ФП, оцениваемая с помощью непрерывного амбулаторного мониторинга ритма в течение 1 нед., напрямую связана с повышением уровня BNP [15]. В связи с выше представленными данными, поиск дополнительных менее вариабельных диагностических критериев ХСН необходим. Наконец, несколько исследований подтверждают прогностическую роль BNP при ряде сердечных заболеваний, и дальнейшее изучение роли повышен-

ного BNP при бессимптомной ФП может помочь определить длительность аритмии и тактике ее лечения [3, 13].

В нашем исследовании было показано, что у пациентов с ХСН есть достоверные различия в объеме периатриального и общего ЭЖТ в зависимости от формы ФП. В связи с активным применением методов КТ в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы стали активно изучать влияние и изменения объемов ЭЖТ при различных клинических состояниях [16, 17]. Так, исследование под руководством Вейер С продемонстрировало прогностическую значимость объема ЭЖТ у пациентов после катетерной аблации по поводу ФП. Авторы продемонстрировали, что повышенный объем ЭЖТ демонстрирует частые рецидивы ФП [18]. В нашем исследовании мы также обнаружили, что повышенный объем ЭЖТ связан с формой ФП, и повышенный объем ЭЖТ был выше у пациентов с СНсФВ. Также ранее группой авторов была выявлена взаимосвязь между формой ФП и симпатической активностью [19]. Учитывая наличие достоверных различий в объеме ЭЖТ, можно предположить, что данный показатель можно применять как дополнительный критерий в диагностике ХСН у пациентов с ФП.

Высокочувствительный тропонин Т (hs-TnT) и hs-cTnI являются важными биомаркерами механического стресса и повреждения кардиомиоцитов. Однако влияние формы ФП на прогностическую эффективность этих маркеров остается неясным [20]. Учитывая тенденцию к увеличению hs-TnI у пациентов с непароксизмальной ФП, можно предположить, что помимо стресса происходит незначительное повреждение кардиомиоцитов на фоне ХСН. Ранее проведенные исследования с оценкой тропонина у пациентов с постоянной формой ФП и систолической дисфункцией продемонстрировали более высокие значения hs-TnT по сравнению с пациентами с СНсФВ [14]. Кроме того, повышение концентрации в плазме крови hs-cTnT и hs-cTnI независимо ассоциировалось с более низкой выживаемостью без событий при ФП [20]. В данном исследовании была отмечена тенденция к повышению уровня hs-cTnI, при этом из-за небольшого объема выборки достоверных различий в обеих группах получено не было.

Роль воспаления в патогенезе и прогрессировании ФП изучается давно и играет одну из ключевых ролей [21, 22]. При этом во Фрамингемском исследовании была показана зависимость вЧСРБ и BNP у пациентов с ФП, а также эти биомаркеры являлись предикторами рецидива ФП [1]. Учитывая отсутствия различий в повышении вЧСРБ, можно предположить, что воспалительный компонент не является основным в патогенезе ХСН у пациентов с ФП. Требуется дополнительные исследования для подтверждения пользы вЧСРБ у пациентов с ХСН.

Заключение

Непароксизмальная форма ФП оказывает влияние на ряд кардиоспецифических биомаркеров и должна учитываться при интерпретации у пациентов с ХСН. В патогенезе ХСН у пациентов с ФП можно предположить, что ключевую роль играет стресс кардиомиоцитов и повреждение, которые не

связаны с воспалением или нарушением перфузии. Оценка объема ЭЖТ может быть рассмотрена как дополнительный критерий в диагностике ХСН у пациентов с ФП.

Отношения и деятельность. Грант “Российского научного фонда” № 17-75-20118.

Литература/References

- Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4):A6-A13. doi:10.1016/0735-1097(93)90455-a.
- Russian Society of Cardiology (RSC) (Rsc). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- van Doorn S, Geersing G-J, Kievit RF, et al. Opportunistic screening for heart failure with natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of individual participant data of four screening studies. *Heart*. 2018;104(15):1236-7. doi:10.1136/heartjnl-2017-312781.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction. *Circulation*. 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/circulationaha.120.051783.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Romanov A, Minin S, Nikitin N, et al. The relationship between global cardiac and regional left atrial sympathetic innervation and epicardial fat in patients with atrial fibrillation. *Annals of Nuclear Medicine*. 2021;35(10):1079-88. doi:10.1007/s12149-021-01643-2.
- Choi T-Y, Ahmadi N, Sourayanezhad S, et al. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):118-123. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.003.
- Marwan M, Koenig S, Schreiber K, et al. Quantification of epicardial adipose tissue by cardiac CT: Influence of acquisition parameters and contrast enhancement. *European Journal of Radiology*. 2019;121:108732. doi:10.1016/j.ejrad.2019.108732.
- Kawasaki M, Yamada T, Furukawa Y, et al. Are cardiac sympathetic nerve activity and epicardial adipose tissue associated with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients without heart failure? *International Journal of Cardiology*. 2020;303:41-8. doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.092.
- Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015;42(12):1929-40. doi:10.1007/s00259-015-3139-x.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation*. 2002;105(4):539-42. doi:10.1161/hc0402.102975.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Merino-Merino A, Saez-Maleta R, Salgado-Aranda R, et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure with non-reduced ejection fraction: Diagnostic application and new cut-off points. *Heart & Lung*. 2020;49(4):388-92. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.02.043.
- Plitt DC, Chung EH, Mounsey JP, et al. Relation of Atrial Fibrillation Burden and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(9):1315-8. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.273.
- Losik DV, Nikitin NA, Minin SM, et al. The role of epicardial adipose tissue and autonomic nervous system in pathophysiology of cardiac arrhythmias. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2021;25(3):27-33. (In Russ.) Лосик Д. В., Никитин Н. А., Минин С. М. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани и автономной нервной системы в патогенезе нарушений ритма сердца. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021;25(3):27-33. doi:10.21688/1681-3472-2021-3-27-33.
- Losik DV, Nikitin NA, Minin SM, et al. Relationship between epicardial adipose tissue and prognosis of cardiovascular events. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2021;14(4):253-8. (In Russ.) Лосик Д. В., Никитин Н. А., Минин С. М. и др. Взаимосвязь эпикардиальной жировой ткани и прогноза сердечно-сосудистых событий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(4):2538. doi:10.17116/kardio202114041253.
- Beyer C, Tokarska L, Stühlinger M, et al. Structural Cardiac Remodeling in Atrial Fibrillation. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(11):2199-208. doi:10.1016/j.jcmg.2021.04.027.
- Nikitin NA, Losik DV, Mikheenko IL, Romanov AB. Relationship between sympathetic innervation of the heart and epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation. *Cardiothoracic radiology*. 2021;69. (In Russ.) Никитин Н. А., Лосик Д. В., Михеенко И. Л., Романов А. Б. Взаимосвязь между симпатической иннервацией сердца и эпикардиальной жировой клетчаткой у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Кардиоторакальная радиология*. 2021;69. EDN: XCYBJO.
- Tan ESJ, Chan S-P, Liew O-W, et al. Atrial Fibrillation and the Prognostic Performance of Biomarkers in Heart Failure. *Clinical Chemistry*. 2020;67(1):216-26. doi:10.1093/clinchem/hvaa287.
- Packer M. Characterization, Pathogenesis, and Clinical Implications of Inflammation-Related Atrial Myopathy as an Important Cause of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e015343. doi:10.1161/jaha.119.015343.
- Kirchhof P, Lip GYH, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options — a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2011;14(1):8-27. doi:10.1093/europace/eur241.

Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3

Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В., Беляев Ю. Г., Толмачева А. В.

Появление новых биомаркеров диктует необходимость их детального изучения у пациентов с разными фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН) в рамках персонализированного подхода к оценке тяжести течения заболевания и прогнозированию исходов.

Цель. Провести комплексную оценку активности различных нейрогормональных систем: N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и галектина-3, у пациентов с ХСН с сохраненной, промежуточной и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. Шестидесяти девяти пациентам с ХСН II-IV функционального класса по NYHA наряду с общеклиническим обследованием проведено определение уровня NT-proBNP и галектина-3 сыворотки методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) — 23 пациента, промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) — 26 пациентов и низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) — 20 пациентов. У больных ХСН уровень галектина-3 не зависел непосредственно от величины ФВ ЛЖ, но был взаимосвязан с уровнем NT-proBNP: отмечена тенденция к увеличению концентрации галектина-3 в терцильных группах NT-proBNP. При проведении корреляционного анализа выявлена значимая обратная связь ($r=-0,41$, $p<0,05$) галектина-3 и ФВ ЛЖ лишь у больных с сохраненной систолической функцией. В этой же группе больных ХСНсФВ отмечены максимальные значения показателей сывороточного галектина-3, достигающие 10,5 [6,5; 14,5] нг/мл.

Заключение. Анализ нейрогормональной активности продемонстрировал однонаправленное увеличение NT-proBNP и галектина-3 у больных ХСН, независимо от величины ФВ ЛЖ, при этом максимальные значения галектина-3 наблюдались у больных ХСНсФВ.

Ключевые слова: галектин-3, NT-proBNP, хроническая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Драгомирецкая Н. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-6531-6255, Казадаева А. В. — соискатель кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-7294-6418, Беляев Ю. Г. — аспирант кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0270-4111, Толмачева А. В. — ординатор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-6319-4162.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru

ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 19.03.2022

Рецензия получена 18.04.2022

Принята к публикации 20.04.2022



Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В., Беляев Ю. Г., Толмачева А. В. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4957. doi:10.15829/1560-4071-2022-4957. EDN C.J.WOGA

Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3

Podzolkov V. I., Dragomiretskaya N. A., Kazadaeva A. V., Belyaev Yu. G., Tolmacheva A. V.

The introduction of novel biomarkers necessitates their detailed study in patients with different heart failure (HF) phenotypes as part of a personalized approach to assessing the disease severity and predicting outcomes.

Aim. To assess the activity of following neurohormonal systems: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and galectin-3 in HF with preserved, mildly reduced and reduced ejection fraction (EF).

Material and methods. In 69 patients with NYHA class II-IV HF, along with a general clinical examination, the level of NT-proBNP and serum galectin-3 was determined by enzyme immunoassay.

Results. Patients included in the study were divided into 3 groups: preserved EF (HFpEF) — 23 patients, mildly reduced EF (HFmrEF) — 26 patients, and reduced EF (HFrfEF) — 20 patients. In patients with HF, the level of galectin-3 did not directly depend on EF, but was associated with NT-proBNP level as follows: there was a tendency to increase the concentration of galectin-3 in the tertile groups of

NT-proBNP. Correlation analysis revealed significant feedback ($r=-0,41$, $p<0,05$) between galectin-3 and left ventricular EF only in patients with preserved systolic function. In the same group of HFpEF patients, the maximum values of serum galectin-3 indices were noted, reaching 10,5 [6,5; 14,5] ng/ml.

Conclusion. Analysis of neurohormonal activity demonstrated a unidirectional increase in NT-proBNP and galectin-3 in patients with HF, regardless of left ventricular EF, while the maximum values of galectin-3 were observed in patients with HFpEF.

Keywords: galectin-3, NT-proBNP, heart failure.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V.I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Dragomiretskaya N.A.* ORCID: 0000-0002-6531-6255, Kazadaeva A.V. ORCID: 0000-0001-7294-6418, Belyaev Yu.G. ORCID: 0000-0002-0270-4111, Tolmacheva A.V. ORCID: 0000-0001-6319-4162.

*Corresponding author:
dragomiretskaya_n_a@staff.sechenov.ru

Received: 19.03.2022 Revision Received: 18.04.2022 Accepted: 20.04.2022

For citation: Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Kazadaeva A.V., Belyaev Yu.G., Tolmacheva A.V. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4957. doi:10.15829/1560-4071-2022-4957. EDN C.J.WOGA

Галектин-3 является белком семейства галектинов, связывающих β -галактозиды, который экспрессируется различными клетками организма — лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, остеокластами и фибробластами. Среди 15 типов галектинов именно галектин-3 обладает выраженными плейотропными свойствами, играя ключевую роль во многих физиологических и патологических процессах [1, 2]. В исследованиях Suthahar N, et al. было обнаружено, что галектин-3 может участвовать в пролиферации миофибробластов, фиброгенезе, ремоделировании сосудистой стенки и сердца, в процессах фиброза в печени [1]. Также было установлено, что эффекты галектина-3 во многом зависят от его локализации (интра- или экстрацеллюлярной), которая, в свою очередь, определяется пролиферативным статусом клетки [1, 2]. Так, находясь внеклеточно, галектин-3 может стимулировать гибель клеток, тогда как интрацеллюлярный (цитоплазматический) галектин-3 является ингибитором апоптоза [2, 3]. В исследованиях на животных были обнаружены повышенные уровни миокардиального галектина-3, экспрессируемого фибробластами миокарда, у крыс с прогрессирующей сердечной недостаточностью, а в эксперименте с инфузией галектина-3 в полость перикарда было отмечено его стимулирующее влияние на синтез коллагена и ремоделирование миокарда [1, 3]. Таким образом, биологические эффекты галектина-3 заключаются в стимуляции клеточного роста, дифференцировки, активации и апоптоза, играя важную роль в воспалительной реакции и развитии фиброза [1-4], органично вписываются в концепцию воспалительной теории возникновения и прогрессирования как атеросклеротических процессов, так и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [5-7].

Исследование уровня галектина-3 у больных с ХСН может иметь некоторые преимущества перед определением N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), показатели которого могут меняться под влиянием возраста, наличия хронической болезни почек, фибрилляции предсердий и ожирения, а также скорости развития симптомов недостаточности кровообращения [8-11].

Целью нашего исследования явилась оценка активности нейрогормональных и провоспалительных систем, включающих натрийуретические пепти-

ды и галектин-3, у больных с разными фенотипами ХСН.

Материал и методы

В исследование было включено 69 пациентов (40 (58%) мужчин и 29 (42%) женщин) с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA, госпитализированных в терапевтическое и кардиологическое отделения Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Средний возраст пациентов составил $71,5 \pm 13,5$ год. Диагноз ХСН был подтвержден с помощью комплексного клинико-инструментального обследования: анамнеза, данных физического обследования с использованием шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю. 2000) [7], результатов эхокардиографии и показателей NT-proBNP >125 нг/мл при поступлении.

Критериями включения пациентов в исследование являлись наличие ХСН, возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. При проведении исследования были соблюдены положения Хельсинкской декларации и принципы “Надлежащей клинической практики” (Good Clinical Practice). Проведение исследования одобрено Этическим комитетом университета. Критериями исключения из исследования были наличие у пациентов злокачественных новообразований, в т.ч. миело- и лимфопролиферативных, острого коронарного синдрома или острого нарушения мозгового кровообращения в течение 6 предшествующих мес., сахарный диабет I типа, почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа.

Всем пациентам наряду со стандартным общеклиническим обследованием проводилось определение уровня NT-proBNP методом иммуноферментного анализа BI-20852W Biomedica — мозговой натрийуретический пропептид (BNP-fragment, Австрия), и галектина-3 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, США). По результатам эхокардиографии, проводимой по стандартной методике в M- и B-режимах с помощью системы Toshiba Xario стандартным датчиком с частотой 3,74 МГц, больные, включенные в исследование, были разделены на 3 группы: с сохраненной ($>50\%$) фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНсФВ) — 23 паци-

Таблица 1

Клиническая и эхокардиографическая характеристика обследованных групп

	Все больные ХСН (n=69)	Группа 1 ХСНсФВ (N=23)	Группа 2 ХСНпФВ (N=26)	Группа 3 ХСНнФВ (N=20)
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	74 [68;80]	78 [66;84,5]	73,5 [71;79]	73 [59;79]
Пол (муж/жен, %)	59/41	52,2/47,8	61,5/38,5	60/40
ШОКС, Ме [Q25; Q75]	9 [7;10]	7 [3;8]	9,5 [7;10]	9 [6,5;10]
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	27 [25;32]	28 [25;32,5]	27 [25;31,8]	25,5 [24;28]
ФВ ЛЖ, %, Ме [Q25; Q75]	43 [38;51]	60 [55;62]	43* [40;46,5]	33* [†] [30;36]
КДР, мм, Ме [Q25; Q75]	50 [45;55]	48 [45;50]	54 [44;56]	53 [48;55]
КСР, мм, Ме [Q25; Q75]	39 [31;44,3]	30 [29,5;32]	40* [32;46]	42* [39;48]
КДО, мл, Ме [Q25; Q75]	126 [94,3;178,8]	90 [88;112,5]	154* [118;191]	140* [114;175]
КСО, мл, Ме [Q25; Q75]	75 [47;99]	39,5 [32;45,5]	88* [70;103]	97* [77,5;117]

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой 1, [†] — $p < 0,05$ при сравнении с группой 2.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ШОКС — шкала оценки клинического состояния.

Таблица 2

Концентрации биомаркеров ХСН у больных с разной степенью систолической дисфункции

Параметр	Группа 1 ХСНсФВ (N=23)	Группа 2 ХСНпФВ (N=26)	Группа 3 ХСНнФВ (N=20)
NT-proBNP, пг/мл Ме [Q25; Q75]	222 [187;462]	303* [148;460]	388* [235;685]
Галектин-3, нг/мл Ме [Q25; Q75]	10,5 [6,5;14,5]	6,9 [5,6;9,4]	9,1 [6,2;9,9]

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой 1.

Сокращения: ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

ента, промежуточной (40-50%) ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) — 26 пациентов и низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ) (<40%) — 20 пациентов.

Результаты исследования обрабатывались программой Statistica 10.0, SPSS Statistics 22.0. При статистической обработке данных для переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) \pm стандартное отклонение (σ); для переменных с ненормальным распределением — медиану, 25-й и 75-й перцентили — Ме [Q25; Q75]. Достоверность различий средних значений оценивали с помощью: t-критерия Стьюдента (p (t) — при нормальном распределении) и критерия Манна-Уитни (p (U) — для переменных с ненормальным распределением). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 по Пирсону. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона (r — при нормальном распределении признака) и ранговый коэффициент корреляции Спирмена (ρ — при ненормальном распределении признака).

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН согласно Национальным рекомендациям [1].

Все пациенты имели клинические проявления тяжелой ХСН, соответствующие преимущественно III-IV ФК (7-9,5 баллов по ШОКС). При этом группы пациентов ХСНсФВ, ХСНпФВ и ХСНнФВ были сопоставимы по половому составу, возрасту, уровню артериального давления и индексу массы тела.

В соответствии с целью нашего исследования в трех группах больных ХСН оценивались концентрации биомаркеров ХСН — NT-proBNP и галектина-3. Значения исследуемых параметров в группах представлены в таблице 2.

При анализе полученных результатов было выявлено увеличение концентрации NT-proBNP у пациентов с более выраженными нарушениями систолической функции ЛЖ. Медиана NT-proBNP — общепринятого маркера ХСН, была значимо ниже у пациентов ХСНсФВ по сравнению с больными ХСНпФВ и ХСНнФВ ($p < 0,05$),

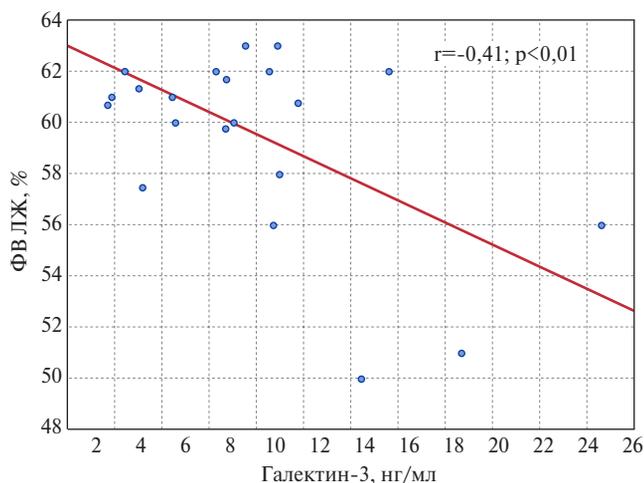


Рис. 1. Корреляционные связи галектина-3 и ФВ ЛЖ у пациентов ХСНсФВ.
Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

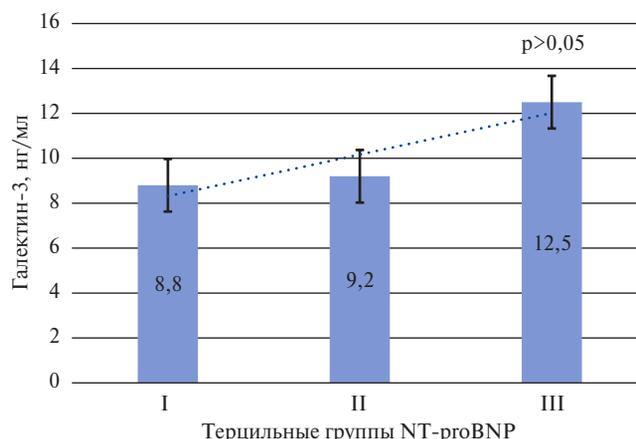


Рис. 2. Показатели уровня галектина-3 в терцильных группах NT-proBNP.
Сокращение: NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Значения уровня галектина-3 и ФВ ЛЖ в терцильных группах NT-proBNP

Таблица 3

Терцильная группа NT-proBNP	I	II	III
NT-proBNP, пг/мл Ме [Q25; Q75]	145 [132;168]	283* [263;301]	388*† [235;685]
Галектин-3, нг/мл Ме [Q25; Q75]	8,8 [6,7;10,7]	9,2 [7,1;11,5]	12,5 [7,7;14,5]
ФВ, % (M±σ)	50±11,2	41±12,5*	42±6,8*

Примечание: * — p<0,05 при сравнении с группой 1, † — p<0,05 при сравнении с группой 2.

Сокращения: ФВ — фракция выброса, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

тогда как в 2-й и 3-й группах отмечалась лишь тенденция к более высоким значениям уровня NT-proBNP при более низких показателях ФВ ЛЖ. Результаты корреляционного анализа подтвердили выявленные тренды: в общей группе больных ХСН ФВ ЛЖ обратно коррелировала с уровнями NT-proBNP ($r=-0,35, p<0,05$).

При оценке уровня галектина-3 у больных с разной степенью нарушения систолической функции ЛЖ, определяющих фенотипы ХСН, значимых различий концентраций данного биомаркера выявлено не было. Наибольшие медианные значения — 10,5 [6,5;14,5] нг/мл наблюдались у больных ХСНсФВ, наименьшие — 6,9 [5,6;9,4] нг/мл — у пациентов ХСНпФВ. Также отсутствовали значимые различия медианных уровней галектина-3 у пациентов с разными ФК по NYHA. Однако при проведении корреляционного анализа было выявлено наличие взаимосвязей умеренной силы между уровнем галектина-3 и ФВ ЛЖ у пациентов с сохраненной ФВ ($r=-0,41, p<0,01$) (рис. 1).

При этом даже при отсутствии значимых корреляций между показателями ФВ и уровнями галектина-3 в подгруппах больных ХСНпФВ и ХСНнФВ, в общей когорте обследуемых больных было выявлено наличие прямых корреляционных связей между значениями галектина-3 и некоторыми параметрами внутрисердечной гемодинамики, в частности, конеч-

ным систолическим размером ($r=0,31, p<0,05$) и конечным диастолическим объемом ($r=0,33, p<0,05$).

С целью комплексной оценки активности системы натрийуретических пептидов и показателей профибротического статуса у пациентов с ХСН нами оценивались концентрации галектина-3 в терцильных группах NT-proBNP, диагностическая и предикторная роль которого к настоящему времени хорошо изучена [7] (табл. 3).

При оценке полученных данных была выявлена тенденция к увеличению концентрации галектина-3 при более высоких показателях NT-proBNP, но при проведении корреляционного анализа значимых взаимосвязей данных биомаркеров выявить не удалось ($r=0,13, p>0,05$).

Обсуждение

Галектин-3 относится к кругу биомаркеров ХСН, чья диагностическая и прогностическая ценность, доказанная рядом научных исследований, признается специалистами в области ХСН, однако показания для его использования в клинической практике у пациентов с ХСН до сих пор не определены [7, 12].

Следует отметить, что, несмотря на довольно большое количество работ, посвященных изучению уровня галектина-3 у различных категорий больных и его взаимосвязей с другими нейрогормональ-

ми факторами, иммунновоспалительными агентами и показателями внутрисердечной гемодинамики, к настоящему времени не определены референсные значения данного маркера как для пациентов с ХСН, так и для здоровых лиц [7, 12-15]. По данным результатов ранее проведенных исследований, уровень галектина-3 в сыворотке крови здоровых людей колеблется в пределах от 0 до 2,28 нг/мл [13], а у больных ишемической болезнью сердца без ХСН от 3,7 до 11,7 нг/мл (медиана 8,6 нг/мл) [14].

Результаты наших наблюдений, а также ранее проведенные исследования Дуболазовой Ю. В. и др. (2017) [14], Курбонова А. К. и др. (2020) [15], выявляют повышение уровней галектина-3 у пациентов ХСНсФВ, что, как полагают, обусловлено фибротическими процессами, лежащими в основе диастолической миокардиальной дисфункции. В нашем исследовании именно у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ были выявлены значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем галектина-3 и ФВ ЛЖ ($r=-0,41$, $p<0,01$). Полученные результаты заставляют обратить особое внимание на пациентов ХСНсФВ как на категорию тяжелых больных, у которых высокая степень активности нейрогуморальных провоспалительных факторов лежит в основе неуклонного прогрессирования заболевания и расценивается как фактор неблагоприятного прогноза. Во многом похожие результаты, полученные в работе Дуболазовой Ю. В. и др. (2017), расцениваются как проявление более выраженного фиброза миокарда — морфологического субстрата нарушенной диастолической функции при сохраненной систолической [14].

При оценке влияния тяжести ХСН на показатели плазменной концентрации галектина-3 были получены противоречивые результаты [14-16]. В нашей работе не выявлено значимых изменений уровня галектина-3 при разной степени систолической дисфункции ЛЖ и разных показателях ФК NYHA и баллах ШОКС, в то время как в работе Щукина Ю. В. и др. [16] содержание галектина-3, в отличие от NT-proBNP, коррелировало с ФК ХСН, но не с ФВ ЛЖ, на основании чего авторами были сделаны выводы о зависимости экспрессии галектина-3, в отличие от NT-proBNP, от активности системы провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, интерлейкина-6 и окисленных липопротеидов низкой плотности, а не от факторов систолического механического стресса. Также в недавнем исследовании Курбонова А. К. и др. (2020) отмечено, что уровни

галектина-3 и других нейрогормональных факторов (матричной металлопротеазы-1 и альдостерона) у больных ХСН повышались “синхронно с ФК” и отрицательно коррелировали с величиной ФВ у больных со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ [14]. Значимые корреляционные связи уровня галектина-3 и показателей конечного диастолического размера и конечного диастолического объема ЛЖ, выявленные в нашем исследовании, не позволяют исключить роль миокардиального стресса как фактора, потенцирующего синтез галектина-3, относящегося к профибротическим биомаркерам [12] и способного стимулировать процессы миокардиального фиброза, лежащего в основе дезадаптивного ремоделирования при прогрессировании ХСН [7].

Выявленные ранее в работах Martínez-Martínez E, et al. (2019), Драпкиной О. М. и др. (2017) [9, 14], Курбонова А. В. и др. (2020) [15] взаимосвязи нескольких биомаркеров, отражающие вовлеченность различных звеньев нейрогуморальной регуляции в патогенез ХСН, в нашем исследовании подтвердились тенденцией к увеличению уровня галектина-3 при более высоких значениях NT-proBNP (рис. 2).

Заключение

У пациентов с ХСН уровень галектина-3 не зависел непосредственно от величины ФВ ЛЖ, составляя 9,1 [6,2;9,9] нг/мл при ХСНнФВ, 6,9 [5,6;9,4] нг/мл при ХСНпФВ и достигая 10,5 [6,5;14,5] нг/мл при ХСНсФВ. Высокие значения галектина-3 у больных ХСНсФВ являются отражением активности провоспалительных и профибротических механизмов развития и прогрессирования ХСН у данной группы больных. При этом у всех больных ХСН уровни галектина-3 имели прямые значимые корреляционные связи с размерами полости ЛЖ в систолу и диастолу: конечный диастолический объем ($r=-0,33$, $p<0,05$) и конечный диастолический размер ($r=-0,31$, $p<0,05$), а у больных ХСНсФВ была выявлена отрицательная умеренной силы корреляционная связь уровня галектина-3 и ФВ ЛЖ ($r=-0,41$, $p<0,05$).

Отмеченная тенденция к увеличению концентрации галектина-3 при более высоких значениях NT-proBNP отражает общую активацию различных звеньев гуморальной регуляции у больных ХСН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: An Update. *Theranostics*. 2018;8(3):593-609. doi:10.7150/thno.22196.
2. Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (Cardiotrophin-1)-Gal-3 (Galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation. *Hypertension*. 2019;73(3):602-11. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11874.
3. Slack RJ, Mills R, Mackinnon AC. The therapeutic potential of galectin-3 inhibition in fibrotic disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2021;130:105881. doi:10.1016/j.biocel.2020.105881.
4. Srejsovic IM, Lukic ML. Galectin-3 in T cell-mediated immunopathology and autoimmunity. *Immunol Lett*. 2021;233:57-67. doi:10.1016/j.imlet.2021.03.009.
5. Gao Z, Liu Z, Wang R, et al. Galectin-3 is a potential mediator for atherosclerosis. *Immunol Res*. 2020:5284728. doi:10.1155/2020/5284728.

6. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). Eurasian heart journal. 2020;(2):6-29. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6-29. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29.
7. 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(S6). (In Russ.) Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6). doi:10.18087/cardio.2475.
8. Drapkina OM, Deeva TA. Prognostic significance of galectin-3 measurement in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(5):40-7. (In Russ.) Драпкина О.М., Деева Т.А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(5):40-7. doi:10.15829/1728-8800-2015-5-40-47.
9. Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. Galectin-3 level in patients with metabolic syndrome and coronary heart disease. Russian Journal of Cardiology. 2017;(3):30-6. (In Russ.) Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Оценка уровня галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2017;(3):30-6. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-30-36.
10. Ionin VA, Listopad OV, Nifontov SE, et al. Galectin-3 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2014;20(5):462-9. (In Russ.) Ионин В.А., Листопад О.В., Нифонтов С.Е. и др. Галектин-3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия. 2014;20(5):462-9. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-5-462-469.
11. Karetnikova VN, Osokina AV, Evseeva MV. Relationship between blood serum galectin and renal dysfunction in ST elevation myocardial infarction. Kardiologiya. 2016;4:25-31. (In Russ.) Каретникова В.Н., Осокина А.В., Евсеева М.В. Связь галектина сыворотки крови и дисфункции почек при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология. 2016;4:25-31. doi:10.18565/cardio.2016.4.25-31.
12. Kozhevnikova MV, Belenkov YuN. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. Kardiologiya. 2021;61(5):4-16. (In Russ.) Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее. Кардиология. 2021;61(5):4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
13. Kovaleva VA, Zhevnerova NS, Antonova TV. The level of galectin-3 in the blood serum of patients with chronic hepatitis C. Journal of Infectology. 2016;2(8):85-91. (In Russ.) Ковалева В.А., Жевнерова Н.С., Антонова Т.В. Уровень галектина-3 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С. Журнал инфектологии. 2016;2(8):85-91.
14. Dubolazova YuV, Drapkina OM. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heartfailure decompensation. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):95-101. (In Russ.) Дуболазова Ю.В., Драпкина О.М. Применение галектина-3 и NT-проBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):95-101. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-95-101.
15. Kurbonov AK, Gadaev AG, Nurillaeva NM, et al. Galectin-3: role in the formation of various hemodynamic phenotypes of heart failure and interaction with some neurohumoral factors. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3476. (In Russ.) Курбонов А.К., Гадаев А.Г., Нуриллаева Н.М. и др. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3476. doi:10.15829/1560-4071-2020-3476.
16. Shchukin YuV, Berezin II, Medvedeva EA, et al. On the Significance of galectin-3 as marker and mediator of endogenous inflammation and redox-nitrosylating stress IN patients with chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2013;(2):45-9. (In Russ.) Щукин Ю.В., Березин И.И., Медведева Е.А. и др. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитролизующего стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2013;(2):45-9.

Персонализированный подход в терапии больных с артериальной гипертензией: фокус на прогностические биомаркеры

Лямина С. В.¹, Калиш С. В.¹, Лямина Н. П.²

Цель. Провести анализ динамики уровня циркулирующих биомаркеров фактора роста эндотелия сосудов плазмы (VEGF) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) на фоне 3-месячной терапии фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24, АО "Вертекс", Россия) и оценки гипотензивной эффективности фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24, АО "Вертекс", Россия) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), имеющих сахарный диабет (СД) 2 типа.

Материал и методы. В проспективное открытое исследование было включено 44 пациента (в возрасте от 35 до 60 лет) обоих полов с эссенциальной АГ 1-2 степени тяжести и сопутствующим СД 2 типа в стадии компенсации, не достигших целевого уровня артериального давления (АД) на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, не принимавшие антигипертензивную терапию. Всем включенным в исследование пациентам исходно выполнялся комплекс стандартных клинико-лабораторных и функциональных исследований в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с АГ и СД 2 типа, а также выполнялась оценка уровня С-реактивного белка, уровней VEGF и TNF- α . Наблюдение за пациентами и терапия препаратом Консилар-Д24 проводились в течение 3 мес.

Результаты. У 93,2% пациентов индивидуальные целевые значения АД были достигнуты в течение первых 2-4 нед. терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24), в последующий период наблюдения до 3 мес. среднесуточный уровень АД у всех пациентов находился в пределах от 129/79 мм рт.ст. до 110/70 мм рт.ст. Через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 отмечалось уменьшение микроальбуминурии: медиана значений микроальбуминурии снизилась в 2 раза, а снижение максимальных зарегистрированных значений достигло 40% от исходных показателей. Снижение средних значений TNF- α через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 составило 33% от исходных значений, при этом максимальные зарегистрированные значения в течение указанного периода снизились на 17%. Снижение медианных значений VEGF от исходных через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 составило 28%, максимальное значение снизилось на 7%, минимальное — на 8%.

Заключение. Консилар-Д24 улучшает прогноз у больных с АГ не только за счет снижения АД до целевых значений, но и за счет снижения уровня биомаркеров VEGF и TNF- α , определяющих прогрессирование эндотелиальной дисфункции, диабетической ретинопатии, микроальбуминурии.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов плазмы, фактор некроза опухоли- α , биомаркер, фиксированная комбинация рамиприла/индапамида.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ²ГАУЗ г. Москвы Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Лямина С. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, зав. лабораторией молекулярной патологии пищеварения, Институт биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0001-8300-8988, Калиш С. В. — м.н.с. лаборатории молекулярной патологии пищеварения, Институт биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0002-2781-9396, Лямина Н. П.* — профессор, д.м.н., зав. отделом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-6939-3234.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lyana_n@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИФА — иммуноферментный анализ, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, TNF- α — фактор некроза опухоли- α , VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы.

Рукопись получена 21.03.2022

Рецензия получена 14.04.2022

Принята к публикации 16.04.2022



Для цитирования: Лямина С. В., Калиш С. В., Лямина Н. П. Персонализированный подход в терапии больных с артериальной гипертензией: фокус на прогностические биомаркеры. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):5017. doi:10.15829/1560-4071-2022-5017. EDN BCGFTS

Personalized management of hypertensive patients: focus on prognostic biomarkers

Lyamina S. V.¹, Kalish S. V.¹, Lyamina N. P.²

Aim. To analyze level of circulating biomarkers of plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) during 3-month therapy with a fixed-dose combination of ramipril/indapamide (Konsilar-D24, AO Vertex, Russia), as well as to evaluate the antihypertensive efficacy of a fixed-dose combination of ramipril/indapamide (Konsilar-D24, JSC "Vertex", Russia) in hypertensive (HTN) patients with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. This prospective open-label study included 44 patients (aged 35 to 60 years) of both sexes with essential grade 1-2 HTN and concomitant compensated T2D, who did not reach the target blood pressure (BP) level using single or dual antihypertensive therapy, as well as patients who did not take antihypertensives. All patients included in the study initially underwent a set of standard clinical, laboratory and functional examinations in accordance with the clinical guidelines for the management of patients with HTN and T2D, as well as an assessment of the level of C-reactive protein, VEGF and TNF- α . Patients were monitored and treated with Konsilar-D24 for 3 months.

Results. In 93,2% of patients, individual target BP values were achieved during the first 2-4 weeks of therapy with a fixed combination of ramipril/indapamide (Konsilar-D24). In the subsequent 3-month follow-up, the average daily BP level in all patients ranged from 129/79 mm Hg to 110/70 mm Hg. Three-month Konsilar-D24 therapy showed a decrease in microalbuminuria: the median values of microalbuminuria decreased by 2 times, and the decrease in the maximum recorded values reached 40% of the baseline. Decrease in mean TNF- α values after 3-month therapy with Konsilar-D24 was 33% of the baseline values, while the maximum recorded values during the specified period decreased by 17%. Decrease in median VEGF values after 3-month Konsilar-D24 therapy was 28%, while the maximum value decreased by 7%, the minimum — by 8%.

Conclusion. Konsilar-D24 improves the prognosis in hypertensive patients not only by reducing BP to target values, but also by reducing the level of VEGF and TNF- α biomarkers that determine the progression of endothelial dysfunction, diabetic retinopathy, and microalbuminuria.

Keywords: plasma vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor- α , biomarker, ramipril/indapamide fixed-dose combination.

*Corresponding author:
lyana_n@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 21.03.2022 **Revision Received:** 14.04.2022 **Accepted:** 16.04.2022

¹Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; ²Moscow Scientific and Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia.

For citation: Lyamina S. V., Kalish S. V., Lyamina N. P. Personalized management of hypertensive patients: focus on prognostic biomarkers. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):5017. doi:10.15829/1560-4071-2022-5017. EDN BCGFTS

Lyamina S. V. ORCID: 0000-0001-8300-8988, Kalish S. V. ORCID: 0000-0002-2781-9396, Lyamina N. P.* ORCID: 0000-0001-6939-3234.

Опираясь на результаты глобальных исследований, значительная часть инвалидизации, летальных исходов, финансового бремени, связанного со здоровьем, обусловлены хроническими неинфекционными заболеваниями, в т.ч. заболеваниями сердечно-сосудистой системы и, прежде всего, артериальной гипертензией (АГ) [1]. АГ — серьезная проблема здравоохранения, поскольку является основным фактором риска развития инсульта, ишемической болезни сердца, почечной недостаточности, сердечной недостаточности и заболеваний периферических сосудов, поэтому ранняя диагностика и своевременное эффективное терапевтическое вмешательство имеют решающее значение в улучшении клинического прогноза пациентов с АГ [2]. По данным исследования ЭССЕ-РФ и Национального регистра АГ, распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа среди больных АГ составляет ~14%, что значительно выше, чем в популяции, и, по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, 5,2% лиц с повышенным артериальным давлением (АД) не знают о наличии у них СД [3, 4]. Установлено, что присутствие СД снижает вероятность достижения целевых уровней АД в 1,5 раза, а повышение систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. у больных с СД увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий на 20%. У пациентов с АГ и СД 2 типа общая смертность в 4-7 раз выше, чем у пациентов с нормальным АД без СД [5].

Как один из ключевых и распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти АГ предотвратима и тщательный контроль АД до целевых показателей, установленных текущими рекомендациями, является ключом к предотвращению и лечению возникающих нарушений и ассоциированных заболеваний [6]. Очевидно, что поддержание здоровья и профилактика заболеваний сегодня приобретают все более приоритетный характер [7].

Для оптимального использования потенциала стратегий поддержания состояния здоровья и улучшения прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях необходим анализ объективных маркеров, свидетельствующих о возможности развития повреждений. Фокус последних десятилетий на пер-

сонализацию диагностики с помощью инструментов молекулярных, мультиомикных исследований, включая данные геномики, протеомики, метаболомики, выявил множество потенциальных биомаркеров АГ и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений [8-10]. Сегодня четко определяется значительный интерес к разработке усовершенствованных инструментов и панелей как для скрининга, так и динамической оценки параметров пациентов с целью определения прогноза и вероятных осложнений с использованием различных подходов, включая как клинические и функциональные показатели, так и различные типы биомаркеров, к тому же, очевидно, предпочтение отдается наиболее воспроизводимым и простым в исполнении методикам. В настоящее время уже идентифицирован ряд циркулирующих биомаркеров крови, активно участвующих в возникновении, развитии и прогрессировании АГ и ее осложнений. Определение биомаркеров у пациентов сегодня рассматривается и как дополнительный инструмент для выделения различных фенотипов заболеваний, в т.ч. может использоваться и для реклассификации пациентов, особенно при “промежуточных позициях” в оценке риска повреждения органов-мишеней, прогрессирования заболевания и развития сердечно-сосудистых осложнений [11, 12].

Учитывая накопленные к сегодняшнему времени данные, для пациентов с АГ в качестве дополнительных циркулирующих биомаркеров для оценки сосудистого повреждения, эндотелиальной дисфункции, метаболических нарушений, инициирующих СД, повышения риска развития и прогрессирования атеросклероза предлагается рассматривать такие белки, как фактор роста эндотелия сосудов плазмы (VEGF) [13, 14] и фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [15, 16].

Выбор указанных параметров был обусловлен имеющимися данными об участии этих белков — биомаркеров в патогенезе СД и хроническом неспецифическом воспалении, связанном с дисфункцией эндотелия при АГ.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе динамики уровня циркулирующих биомаркеров VEGF и TNF- α на фоне 3 мес. терапии фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24, АО “Вертекс”, Россия) и оценки гипотензивной эф-

фективности фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24, АО “Вертекс”, Россия) у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование носило проспективный характер, было открытым. На всех этапах работы руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008) и соглашением по Надлежащей клинической практике (ICH GCP). В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 35 лет до 60 лет с АГ 1-2 степени тяжести и сопутствующим СД 2 типа, не достигшие целевого уровня АД на фоне моноили двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, не принимавшие антигипертензивную терапию. В исследование было включено 44 пациента (медиана возраста 53 года, Q_1 - Q_3 48-57 лет; min возраст 35 лет, max возраст 60 лет) обоих полов с эссенциальной АГ 1-2 степени тяжести ($n=14$ для 1 степени, $n=30$ для 2 степени) и сопутствующим СД 2 типа в стадии компенсации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с симптоматическими формами АГ, с АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне лечения гипотензивным препаратом в монотерапии или $\geq 160/100$ мм рт.ст. на фоне лечения комбинацией двух или трех гипотензивных препаратов в виде свободной или фиксированной комбинации, имевшие в анамнезе инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или нарушение мозгового кровообращения давностью < 1 года, с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса, при наличии противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и/или диуретиков, а также при наличии противопоказаний к назначению Консилар-Д24 в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Выбор препарата Консилар-Д24 был определен доказанной высокой эффективностью и безопасностью лечения у пациентов с АГ разного возраста и пола при наличии и отсутствии сопутствующих заболеваний, удобной формой приема препарата (фиксированная комбинация рамиприла и индапамида, прием 1 раз/сут.) [17].

Пациенты переводились на Консилар-Д24 по решению лечащего врача в силу недостаточной эффективности предшествующей терапии или в случае её отсутствия в соответствии с показаниями. Подбор дозы препарата Консилар-Д24 (0,625 мг/2,5 мг или 1,25 мг/5 мг) проводился с учетом действующих клинических рекомендаций и индивидуальных характеристик пациентов [18].

Все включенные в исследование пациенты получали терапию сахароснижающими препаратами

в индивидуально подобранных дозах в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [19]. Протокол исследования включал скрининговую оценку соответствия пациента критериям включения в исследование и отсутствие критериев исключения из исследования, оценку уровня АД, клинико-лабораторные исследования. Измерение уровня АД пациентам проводилось по методу Короткова в кабинете врача утром до приема очередной дозы лекарственных препаратов или через 24 ч после приема, сидя, на правой руке пациента, после 3-5 мин отдыха трижды с определением среднего АД двух последних измерений. Всем включенным в исследование пациентам исходно выполнялся комплекс стандартных функциональных исследований в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с АГ и СД 2 типа, а также лабораторные исследования, включавшие биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, липидного профиля, выполнялась оценка уровня С-реактивного белка (СРБ), микроальбуминурии, а также проводился забор крови из вены для получения сыворотки с последующим определением в ней уровней VEGF и TNF- α . Наблюдение за пациентами и терапия препаратом Консилар-Д24 проводились в течение 3 мес. В указанный период пациентами осуществлялся самоконтроль АД в домашних условиях с ведением дневников самоконтроля. У всех пациентов в течение 2-4 нед. терапии Консилар-Д24 были достигнуты целевые уровни АД. Через 3 мес. применения препарата Консилар-Д24 в подобранных дозировках всем включенным в исследование пациентам были повторно выполнены лабораторные исследования, включавшие биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы, липидного профиля, оценивался уровень СРБ, микроальбуминурии. Также был выполнен забор крови для получения сыворотки с последующим определением в ней уровня VEGF и TNF- α для оценки возможных динамических изменений показателей за период наблюдения.

Для количественного анализа биомаркеров взятие крови у пациентов проводили натощак в утренние часы из кубитальной вены с использованием систем для забора крови “Vacurette” с активатором свертывания крови и разделительным гелем. Аликвоты сыворотки крови переносили в пробирки с крышками типа “Eppendorf” объемом 1,5 мл и хранили до проведения исследования при температуре -70°C .

Определение концентрации VEGF и TNF- α проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) реактивами ЗАО “Вектор-Бест”, Новосибирск, Россия (8756- α — TNF- α — ИФА — БЕСТ; 8784 — VEGF — ИФА — БЕСТ) в соответствии с инструкцией производителя и последующей оценкой результатов на микропланшетном фотометре Bio-RAD 680 (США).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исходно

Показатели	n	M±SD/Me	95% ДИ/Q ₁ -Q ₃	Min значение	Max значение
Возраст, Me, лет	44	53	48-57	35	60
ИМТ исходно, M±SD, абс.	44	27±3	26-28	22	34
САД, Me, мм рт.ст.	44	148	143-152	135	165
ДАД, Me, мм рт.ст.	44	92	90-98	80	115
СРБ, M±SD, мг/л	44	7±4	6-8	2	18
Глюкоза, M±SD, ммоль/л	44	6±1	6-6	5	7
Микроальбуминурия, Me, мг/л	44	20	10-22	0	50

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, Me — медиана, M — среднее, SD — среднеквадратичное отклонение, Q₁-Q₃ — квартили 1-3.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов через 3 мес. терапии Консилар-Д24

Показатели	n	M±SD/Me	95% ДИ/Q ₁ -Q ₃	Min значение	Max значение
Возраст, Me, лет	44	53	48-57	35	60
ИМТ, M±SD, абс.	44	27±3	26-28	22	33
САД, Me, мм рт.ст.	44	125	122-127	117	130
ДАД, Me, мм рт.ст.	44	75	70-76	70	85
СРБ, M±SD, мг/л	44	6±3	5-6	2	11
Глюкоза, M±SD, ммоль/л	44	6±1	6-6	5	7
Микроальбуминурия, Me, мг/л	44	10	0-20	0	30

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, Me — медиана, M — среднее, SD — среднеквадратичное отклонение, Q₁-Q₃ — квартили 1-3.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Statistica v13.3 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка с учетом объема анализируемой выборки <50 человек. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

В проведенном открытом проспективном исследовании приняли участие 44 пациента с АГ 1-2 степени тяжести, имеющих СД 2 типа, обоих полов, из

них женщины составили 43,2% (n=19), мужчины — 56,8% (n=25). Средний возраст участников составил 53 года (Q₁-Q₃ 48-57 лет). Подробная клиническая характеристика пациентов при включении в исследование представлена в таблице 1.

До включения в исследование 90,9% пациентов получали лечение антигипертензивными препаратами, из них монотерапию 38,6% и 2-компонентную антигипертензивную терапию 52,3%, в т.ч. фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов 6,8%.

Продолжительность лечения пациентов, включенных в исследование, фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) составила 3 мес. Одну капсулу препарата Консилар-Д24 в дозе 2,5 мг/0,625 мг принимали 19 пациентов и одну капсулу препарата Консилар-Д24 в дозе 5 мг/1,2 мг принимали 25 пациентов. Целевые значения АД у 93,2% пациентов были достигнуты в течение первых 2-4 нед. терапии, в последующий период наблюдения до 3 мес. среднесуточный уровень АД у всех пациентов находился в пределах от 129/79 мм рт.ст. до 110/70 мм рт.ст. Через 3 мес. применения препарата Консилар-Д24 в подобранных в соответствии с индивидуальными характеристиками пациентов дозировках оценивалась клиническая характеристика пациентов с включением параметров, аналогичных исходной выполненной оценке (табл. 2).



КОНСИЛАР-Д24

рамиприл + индапамид

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА И ИНДАПАМИДА¹ ДЛЯ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ²

- ✓ Контроль АД 24 часа²
- ✓ Соответствует российским и международным рекомендациям по лечению АГ³
- ✓ Защита от сердечно-сосудистых катастроф⁴



2,5 мг рамиприла
0,625 мг индапамида



5 мг рамиприла
1,25 мг индапамида

30 и 60 капсул в упаковке

¹ Патент на изобретение №2618471.

² Инструкция по медицинскому применению.

³ Клинические рекомендации РК0 2020 Артериальная гипертензия у взрослых.

⁴ The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000 Mar;1(1):18-20. doi: 10.3317/jraas.2000.002.

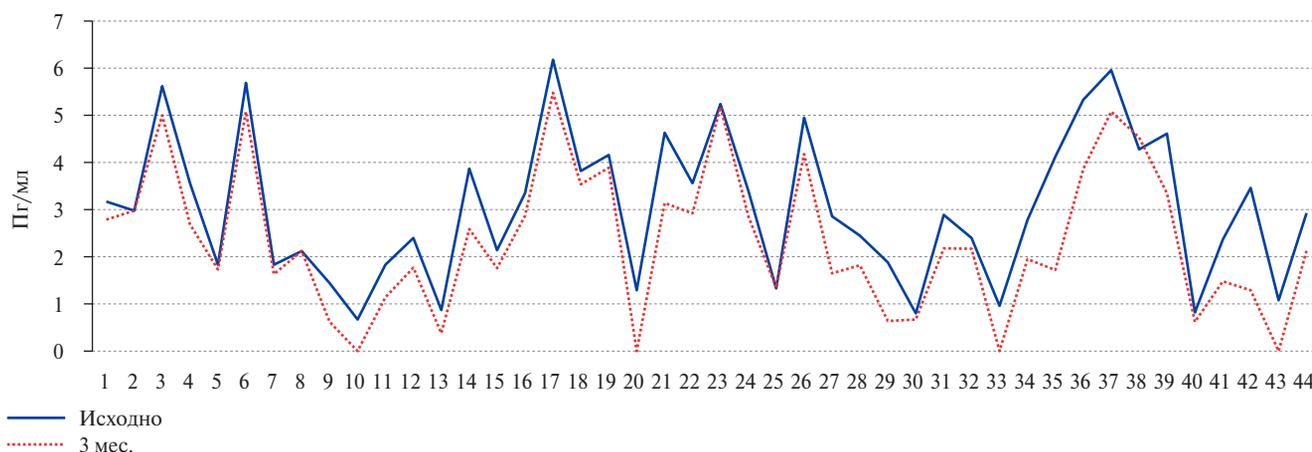


Рис. 1. Динамика изменения концентрации TNF-α (пг/мл) в сыворотке крови в течение 3 мес. на фоне применения пациентами Консилар-Д24.

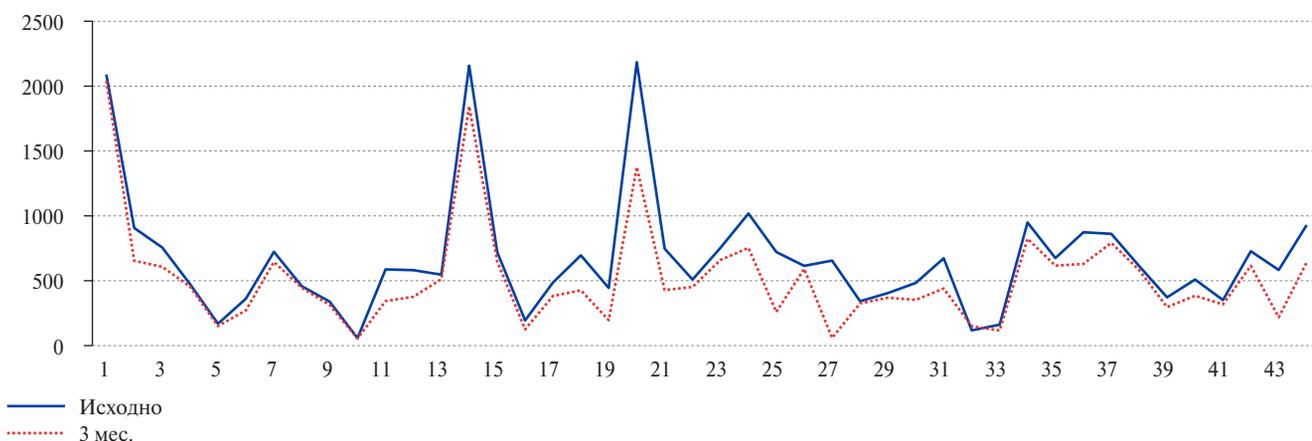


Рис. 2. Динамика изменения концентрации VEGF (пг/мл) в сыворотке крови у пациентов в течение 3 мес. на фоне приема Консилар-Д24.

Таблица 3

Динамика изменения показателей TNF-α и VEGF на фоне применения Консилар-Д24 в течение 3 мес.

Показатели	n	M±SD/Me	95% ДИ/Q ₁ -Q ₃	Min значение	Max значение	Достоверность различий, p
Исходно TNF-α, M±SD, пг/мл	44	3±2	3-4	1	6	0,034
Через 3 мес. TNF-α, M±SD, пг/мл	44	2±2	2-3	0	5	
Исходно VEGF, Me, пг/мл	44	601	435-748	58	2184	0,095
Через 3 мес. VEGF, Me, пг/мл	44	433	309-633	55	2039	

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы, Me — медиана, M — среднее, SD — среднеквадратичное отклонение, Q₁-Q₃ — квартили 1-3.

Кроме указанных показателей, исходно и через 3 мес. применения препарата у пациентов оценивалась концентрация белков-биомаркеров TNF-α (пг/мл) и VEGF (пг/мл) в сыворотке крови (рис. 1, 2).

Динамика изменения биомаркеров TNF-α и VEGF за период наблюдения и терапии препаратом Консилар-Д24 в течение 3 мес. демонстрирует снижение этих показателей (табл. 3). Снижение средних показателей TNF-α через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 составило 33% от исходных значений,

при этом максимальные зарегистрированные значения в течение указанного периода снизились на 17%. Снижение медианных значений VEGF от исходных через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 составило 28%, максимальное снизилось на 7%, минимальное — на 8%. В анализируемой выборке пациентов статистически значимое снижение за указанный временной период было достигнуто для биомаркера TNF-α.

Оценка возможных взаимосвязей между показателями TNF-α, VEGF и другими анализируемыми

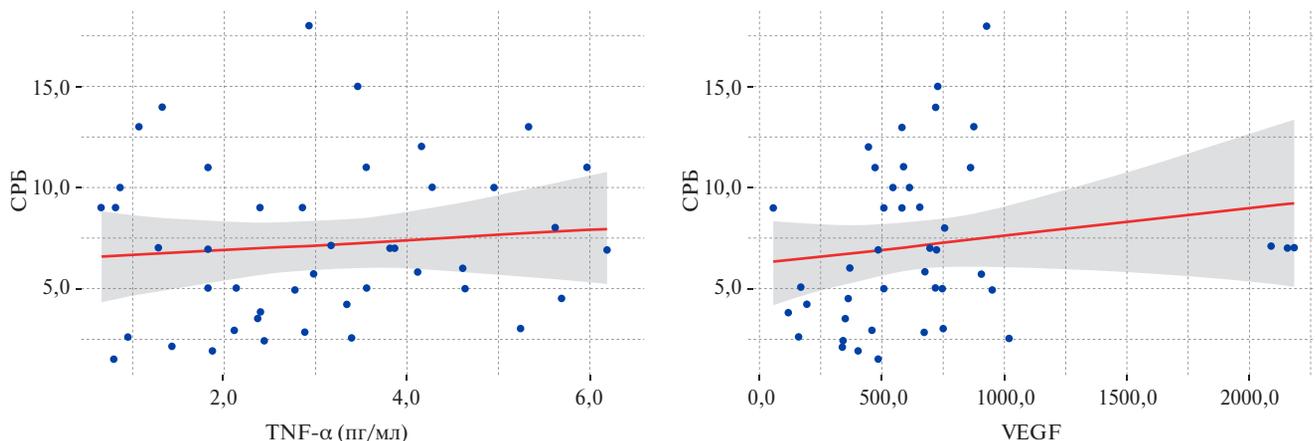


Рис. 3. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателей TNF-α и СРБ — слева, VEGF и СРБ — справа.
Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей TNF-α и СРБ и VEGF и СРБ

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
TNF-α — СРБ	0,105	Слабая	0,497
VEGF — СРБ	r_{xy}	Теснота связи по шкале Чеддока	p
	0,334	Умеренная	0,027*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, TNF-α — фактор некроза опухоли-α, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы.

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей VEGF и TNF-α

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
VEGF — TNF-α	0,311	Умеренная	0,040*

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
Сокращения: TNF-α — фактор некроза опухоли-α, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов плазмы.

лабораторными параметрами позволила выявить слабую корреляционную связь между концентрацией TNF-α и уровнем СРБ и умеренную корреляционную связь между концентрацией VEGF и уровнем СРБ (табл. 4, рис. 3).

Учитывая наличие взаимосвязи обоих показателей с уровнем СРБ, был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи исходных показателей VEGF и TNF-α (табл. 5).

Наблюдаемая зависимость показателя TNF-α от показателя VEGF описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{TNF\alpha} = 0 \times X_{VEGF} + 2,764.$$

Установленная зависимость справедлива для данной выборки и позволит прогнозировать возможные изменения концентраций данных биомаркеров у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа.

Обсуждение

Среди различных провоспалительных цитокинов TNF-α является одним из наиболее важных провоспалительных медиаторов, который критически участвует в развитии инсулинорезистентности и патогенезе СД 2 типа. Повышение уровня TNF-α непосредственно связано с развитием метавоспаления,

тканеспецифического воспаления за счет генерации активных форм кислорода и активации различных путей транскрипции. Известно, что повышенный уровень TNF-α способствует развитию метаболических нарушений, инсулинорезистентности в адипоцитах и периферических тканях, нарушая передачу сигналов инсулина через фосфорилирование серина и за счет прямого воздействия на сигнальный путь инсулина, что приводит к развитию СД 2 типа, а при его наличии — может являться неблагоприятным фактором течения и прогноза [20, 21]. Полученное в исследовании снижение уровня TNF-α у больных АГ, имеющих СД 2 типа, через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 может свидетельствовать об уменьшении на фоне данной терапии метавоспаления и более благоприятном течении СД 2 типа.

Белки семейства VEGF специфичны для эндотелия и приводят к митозам, миграции, образованию стрессовых волокон и повышенной проницаемости эндотелиальных клеток [22, 23]. Установленная тенденция к снижению уровня VEGF при приеме фиксированной комбинации индапамида/рамиприла (препарат Консилар-Д24) у больных АГ, имеющих СД 2 типа, обосновывает позитивное влияние этой фиксированной комбинации в форме Консилар-Д24 на эндотелиальную дисфункцию.

Кроме того, VEGF — основной положительный регулятор ангиогенеза при диабетической ретинопатии и атеросклерозе, а также биомаркер, который сегодня рассматривается в качестве одного из вероятных предикторов и факторов риска микроальбуминурии и зарождающейся диабетической нефропатии [24, 25]. Выявленная в исследовании у пациентов АГ с сопутствующим СД 2 типа тенденция к уменьшению VEGF после терапии в течение 3 мес. препаратом Консилар-Д24 указывает на позитивный нефропротективный эффект препарата Консилар-Д24, что подтверждалось уменьшением микроальбуминурии: медиана значений микроальбуминурии через 3 мес. терапии препаратом Консилар-Д24 снизилась в 2 раза, а снижение максимальных зарегистрированных значений достигло 40% от исходных показателей. Известно, что VEGF является основным ангиогенным фактором, активирующим фосфатидилинозитол-3-киназу/Akt (Akt — это один из белков комплекса протеинкиназы B) и выживание, пролиферацию клеток эндотелия. Akt фосфорилирует эндотелиальную синтазу NO, что приводит к стойкой кальций-независимой активации ферментов и усилению эндотелиального синтеза NO, тем самым влияя на долгосрочное регулирование роста сосудов. С учетом этих позиций, полученные данные в исследовании по уменьшению уровня VEGF при приеме препарата Консилар-Д24 могут обосновывать его позитивный ангиопротективный эффект.

Таким образом, динамическое наблюдение за концентрациями TNF- α и VEGF у лиц с АГ, имеющих СД 2 типа, в течение 3 мес. применения фиксированной комбинации рамиприла и индапамида позволило выявить общую тенденцию к снижению

уровня TNF- α у пациентов, что позволяет предполагать снижение общего уровня выраженности хронического неспецифического воспаления, снижение уровня выраженности метавоспаления и возможное позитивное влияние на течение СД 2 типа. Несмотря на слабо выраженную корреляционную связь с другим неспецифическим острофазовым показателем — уровнем СРБ, следует отметить, что в динамике у пациентов отмечено также снижение и этого показателя на фоне применения Консилар-Д24. Учитывая, что имеющиеся у пациентов с АГ и СД 2 типа изменения не являются свидетельством острых воспалительных реакций, а существуют в течение определенного времени, данный факт, очевидно, можно рассматривать как начало тренда снижения данных показателей, при этом следует отметить, что период наблюдения не является длительным и 3-мес. динамика изменений может отражать лишь начальные изменения биомаркеров.

Заключение

Консилар-Д24 у больных АГ не только снижает уровень АД, но и уменьшает уровень циркулирующих биомаркеров VEGF и TNF- α .

Консилар-Д24 улучшает прогноз у больных с АГ не только за счет снижения АД до целевых значений, но и за счет снижения уровня VEGF и TNF- α , определяющих прогрессирование эндотелиальной дисфункции, диабетической ретинопатии, микроальбуминурии, а также риск развития атеросклероза.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- WHO. World Health Statistics 2020. A Visual Summary. (2020). Available online at: <https://www.who.int/data/gho/whs-2020-visual-summary> (accessed September 21, 2020).
- Nguyen TN, Chow CK. Global and national high blood pressure burden and control. *Lancet*. 2021;398(10304):932-3. doi:10.1016/S0140-6736(21)01688-3.
- Zhernakova YV, Chazova IE, Oshchepkova EV, et al. The prevalence of diabetes mellitus in population of hypertensive patients according to ESSE RF study results. *Systemic Hypertension*. 2018;15(1):56-62. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность сахарного диабета в популяции больных артериальной гипертензией. По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2018;15(1):56-62. doi:10.26442/2075-082X_15.1.56-62.
- Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29-34. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29-34. doi:10.26442/SG29179.
- Chazova IE, Shestakova MV, Zhernakova YV, et al. Guidelines on treatment of patients with arterial hypertension comorbid with metabolic disorders and diabetes mellitus type 2. *Systemic Hypertension*. 2020;17(1):7-45. (In Russ.) Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В. и др. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. *Системные гипертензии*. 2020;17(1):7-45. doi:10.26442/2075082X.2020.1.200051.
- Peng H, Li C, Li C. New Biomarkers of Hypertension and Related Vascular Disorders. *Int J Hypertens*. 2020;2020:5075242. doi:10.1155/2020/5075242.
- WHO. Disease Prevention. (2020). Available online at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention> (accessed September 21, 2020).
- Arnett DK, Claas SA. Omics of Blood Pressure and Hypertension. *Circ Res*. 2018;122(10):1409-19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311342.
- Leon-Mimila P, Wang J, Huertas-Vazquez A. Relevance of Multi-Omics Studies in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:91. doi:10.3389/fcvm.2019.00091.
- Dichgans M, Pulit SL, Rosand J. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):587-99. doi:10.1016/S1474-4422(19)30043-2.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8.
- Bauer Y, de Bernard S, Hickey P, et al. Identifying early pulmonary arterial hypertension biomarkers in systemic sclerosis: machine learning on proteomics from the DETECT cohort. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002591. doi:10.1183/13993003.02591-2020.
- Murukesh N, Dive C, Jayson GC. Biomarkers of angiogenesis and their role in the development of VEGF inhibitors. *Br J Cancer*. 2010;102(1):8-18. doi:10.1038/sj.bjc.6605483.
- Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension*. 2018;71(2):e1-e8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
- Tsai WC, Li YH, Huang YY, et al. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(1):39-43. doi:10.1042/CS20040307.
- Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, et al. Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586.

17. Konradi AO, Galyavich AS, Kashtalap VV, et al. Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4651. (In Russ.) Конради А.О., Галаявич А.С., Кашталап В.В. и др. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4651. doi:10.15829/1560-4071-2021-4651.
18. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
19. Clinical recommendations. Type 2 diabetes mellitus in adults. 2021. (In Russ.) Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2021г. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinicheskie_rekomendacii_sd2_vzroslye_31.07.2021_final.pdf
20. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):105-10. doi:10.1002/jcb.26174.
21. Qiao YC, Chen YL, Pan YH, et al. The change of serum tumor necrosis factor alpha in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176157. doi:10.1371/journal.pone.0176157.
22. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13(1):9-22.
23. Duffy AM, Bouchier-Hayes DJ, Harmey JH. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in Non-Endothelial Cells: Autocrine Signalling by VEGF. In: *Madame Curie Bioscience Database [Internet]*. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6482>.
24. Arcadu F, Benmansour F, Maunz A, et al. Deep learning algorithm for patient-level prediction of diabetic retinopathy (DR) response to vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibition. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019;60(9):2806.
25. Hovind P, Tarnow L, Oestergaard PB, Parving HH. Elevated vascular endothelial growth factor in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl*. 2000;75:S56-61.



Клинический случай поражения периферических сосудов с развитием некроза кожи стоп и кистей у пациента с COVID-19

Шикина Е. А.¹, Земляной А. Б.¹, Казубова Е. А.¹, Уржумова Т. В.¹, Крылова Н. П.¹, Арабидзе Г. Г.²

В представленном клиническом случае у пациентки П., 1984 года рождения (36 лет), находившейся на обследовании и лечении в ревматологическом отделении, развилась тромботическая микроангиопатия и сепсис-ассоциированная новая коронавирусная инфекция (COVID-19). При обследовании в отделении выявлена наследственная тромбофилия: гетерозиготный полиморфизм в гене коагуляционного фактора 5 (фактор Лейдена). Сетчатое ливедо. Из анамнеза известно, что в октябре 2020г подтвержден диагноз COVID-19, с развитием двустороннего пневмонита по компьютерной томографии грудной клетки. При осмотре диагностирована сухая гангрена 1, 2, 4, 5 пальцев правой кисти, 2-ого пальца левой кисти, 2, 3, 4, 5-х пальцев правой и левой стоп. Некроз кончика носа. Проведено оперативное лечение с ампутацией пораженных пальцев и дистальных отделов стоп, комбинированная аутодермопластика с хорошим эффектом.

Ключевые слова: COVID-19, тромботическая микроангиопатия, тромбоз, гангрена, коагулопатия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФКУЗ Главный клинический госпиталь МВД Российской Федерации, Москва;
²ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Шикина Е. А. — к.м.н., начальник ревматологического отделения, ORCID: 0000-0003-2801-8774, Земляной А. Б. — д.м.н., профессор, врач-хирург отде-

ления гнойной хирургии, ORCID: 0000-0002-5438-0075, Казубова Е. А. — врач-ревматолог ревматологического отделения, ORCID: 0000-0003-4146-2650, Уржумова Т. В. — к.м.н., зам. начальника ревматологического отделения, ORCID: 0000-0002-1218-4842, Крылова Н. П. — врач отделения ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-6679-6385, Арабидзе Г. Г.* — д.м.н., зав. кафедрой терапии и подростковой медицины, ORCID: 0000-0003-3370-3506.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arabidze@mail.ru

КТ — компьютерная томография, ТФ — тканевый фактор, ЭК — эндотелиальные клетки, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 05.03.2022

Рецензия получена 11.03.2022

Принята к публикации 14.03.2022



Для цитирования: Шикина Е. А., Земляной А. Б., Казубова Е. А., Уржумова Т. В., Крылова Н. П., Арабидзе Г. Г. Клинический случай поражения периферических сосудов с развитием некроза кожи стоп и кистей у пациента с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4928. doi:10.15829/1560-4071-2022-4928. EDN JUMNMR

Peripheral vascular lesions with the development of hand and foot skin necrosis in a patient with COVID-19: a case report

Shikina E. A.¹, Zemlyanoy A. B.¹, Kazubova E. A.¹, Urzhumova T. V.¹, Krylova N. P.¹, Arabidze G. G.²

In the presented case report, 36-year-old female patient, who was hospitalized in the rheumatology department, developed thrombotic microangiopathy and sepsis-related coronavirus disease 2019 (COVID-19). In the department, hereditary thrombophilia was revealed: heterozygous polymorphism in the coagulation factor 5 gene (Factor V Leiden). Livedo reticularis. It is known that in October 2020, the patient had COVID-19 with bilateral pneumonitis on chest computed tomography. On examination, dry gangrene of 1, 2, 4, 5 fingers of the right hand, 2 finger of the left hand, as well as 2, 3, 4, 5 fingers of the right and left feet were diagnosed. Necrosis of the nasal tip. Surgery was performed with amputation of the affected fingers and distal feet with autodermplasty.

Keywords: COVID-19, thrombotic microangiopathy, thrombosis, gangrene, coagulopathy.

Relationships and Activities: none.

¹Central Clinical Hospital of the Russian Ministry of Internal Affairs, Moscow, ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Shikina E. A. ORCID: 0000-0003-2801-8774, Zemlyanoy A. B. ORCID: 0000-0002-5438-0075, Kazubova E. A. ORCID: 0000-0003-4146-2650, Urzhumova T. V. ORCID: 0000-0002-1218-4842, Krylova N. P. ORCID: 0000-0002-6679-6385, Arabidze G. G.* ORCID: 0000-0003-3370-3506.

*Corresponding author: arabidze@mail.ru

Received: 05.03.2022 **Revision Received:** 11.03.2022 **Accepted:** 14.03.2022

For citation: Shikina E. A., Zemlyanoy A. B., Kazubova E. A., Urzhumova T. V., Krylova N. P., Arabidze G. G. Peripheral vascular lesions with the development of hand and foot skin necrosis in a patient with COVID-19: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4928. doi:10.15829/1560-4071-2022-4928. EDN JUMNMR

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, достигла масштабов пандемии после первого зарегистрированного случая в Ухане, Китай [1]. Число случаев смерти превысило 2 млн во всем мире, при этом только в США в 2020г было зарегистрировано >400

тыс. случаев смерти, и, к сожалению, это число, по всей видимости, только возрастет. Уровень летальности COVID-19 зависит от многих факторов и колеблется от 0,3 смертей на 1 тыс. случаев до 304,9 смертей на 1 тыс. случаев у пациентов в возрасте 5-17 лет и ≥85 лет в США, соответственно. Среди пациентов,

госпитализированных в реанимацию, число погибших достигает 40%. SARS-CoV-2 очень заразен и распространяется преимущественно воздушно-капельным путем. Клинические проявления разнообразны, начиная от бессимптомной инфекции до полиорганной недостаточности и смерти. Большинство пациентов с симптомами жалуются на гриппоподобное заболевание, состоящее из лихорадки, кашля, заложенности носа, утомляемости и миалгии. У небольшого процента пациентов развиваются более серьезные симптомы, затрагивающие несколько систем и органов. Рефрактерный тромбоз, тромботическая микроангиопатия, инсульт, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность и инфаркт миокарда — хорошо описанные осложнения COVID-19, но возникают у меньшинства пациентов. COVID-19-ассоциированная коагулопатия является особенностью COVID-19, что и может привести к различным тромботическим осложнениям и смерти.

У многих пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдаются нарушения свертываемости крови, а у значительной части пациентов развиваются венозные и артериальные тромбозомболические осложнения [2, 3].

Вирус поражает эндотелий сосудов [4] с развитием протромботического заболевания, поскольку инфекция стимулирует синтез и поверхностную экспрессию тканевого фактора (ТФ) в эндотелиальных клетках (ЭК). ТФ является наиболее мощным прокоагулянтным веществом в организме: он инициирует реакцию протромбинового времени и, *in vivo*, он образует комплекс с фактором VIIa, катализируя протеолитическую активацию фактора X, что в конечном итоге приводит к отложению фибрина в сосудах с низким кровотоком, таких как капилляры и вены. Вирус активирует альтернативную систему комплемента [5], что приводит к отложению комплемента на клетках крови и ЭК, а это приводит к активации лейкоцитов и повреждению ЭК. Активированные лейкоциты связываются и активируют ЭК, а мембран-атакующий комплекс комплемента повреждает ЭК. В обоих случаях ответ ЭК — экспрессия ТФ. Роль системы комплемента в патогенезе COVID-19 предполагалась на основании сходства с клиническими проявлениями и результатами аутопсии, наблюдаемыми при тромботических микроангиопатиях: пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичном гемолитическом уремическом синдроме и катастрофическом антифосфолипидном синдроме, в котором альтернативный путь активации играет ключевую роль [6, 7]. Вирус также стимулирует системный воспалительный цитокиновый шторм, который напрямую влияет на ЭК, поскольку воспалительные цитокины, связывающиеся с их рецепторами на ЭК, стимулируют синтез и поверхностную экспрессию ТФ. Обширное

повреждение эндотелия сосудов и активация тромбоцитов цитокиновым штормом приводят к дисфункции свертывания крови, тромбозу и тромбозомболии. С другой стороны, чрезмерная активация Т-лимфоцитов ускоряет истощение иммунных клеток, снижает количество лимфоцитов и создает риск сопутствующей инфекции, что, в свою очередь, может усугубить нарушение коагуляции [8].

Клинический случай

19.11.2020г в отделение ревматологии ФКУЗ ГКГ МВД России поступила пациентка П., 1984 г. р., с жалобами на почернение пальцев кистей и стоп; боль, онемение и покалывание в кистях, стопах; наличие фиолетовых пятен, рубчиков на коже кистей, стоп; боль, припухание, покраснение и тугоподвижность в пальцах правой кисти; эпизоды субфебрильной температуры тела до 37,2° С.

При активном расспросе выяснилось, что сама считает себя больной с 03.10.2020г, когда на фоне полного благополучия появилась тошнота к которой на следующий день присоединился жидкий стул до 5 раз в сутки без примеси крови и слизи, появилось повышение температуры тела до 39,5° С, снижение артериального давления до 60/- мм рт.ст., онемение, покалывание кистей, стоп. Данное состояние связала с отравлением (принимала в пищу рыбные консервы).

04.10.2020г доставлена в ОГБУЗ БОКБ им. Святителя Иосифа по месту жительства, где находилась на лечении до 30.10.2020г с диагнозом: Пневмококковый сепсис, молниеносное течение. Бактериальный эндокардит с поражением митрального клапана, абсцесс корня аорты, регресс на фоне антибиотикотерапии. Геморрагический васкулит. Некрозы концевых фаланг 1, 2, 4, 5 пальцев правой кисти, фаланги 2-го пальца левой кисти, пальцев ног. Некроз кончика носа. На этапе поступления в стационар обращали на себя внимание не только картина инфекционно-токсического шока, но и потемнения пальцев кистей, стоп, кончика носа при отсутствии болевого синдрома, сливные геморрагические пятна на переносице, щеках с последующим образованием корок. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до $36,0 \times 10^9/\text{л}$, по данным полимеразной цепной реакции крови был выделен *Streptococcus pneumoniae*. Для исключения легочной патологии 17.10.2020г выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, на которой выявлен двусторонний пневмонит (уплотнения по типу “матового стекла” в S6 справа до 12×25 мм, S9 справа 15×12 мм, слева на границе S6-S8 18×11 мм с регрессом на мультиспиральной компьютерной томографии от 20.10.2020г. Также в анамнезе умеренная легочная гипертензия (38-40 мм рт.ст.), миоцит (повышение креатинфосфокиназы до 1826,3



Рис. 1. На 45-е сут. от начала заболевания (1-е сут. при поступлении). Вид левой стопы.



Рис. 2. На 45-е сут. от начала заболевания (1-е сут. при поступлении). Вид левой стопы при поступлении.



Рис. 3. На 45-е сут. от начала заболевания (1-е сут. при поступлении). Вид кистей при поступлении.

ЕД/л, миоглобин 1053,2 мкг/л), реактивный гепатит (аспартатаминотрансфераза 76,8 ЕД/л, аланинаминотрансфераза до 69,4 ЕД/л), остеоартрит проксимальной фаланги 3-го пальца правой кисти. Тромбоцитопения до $20-34 \times 10^9$ /л. Анемия.

На фоне лечения нормализовалась температура тела, улучшились лабораторные показатели, мазок из ротоглотки и носоглотки на COVID-19 от 17.10.2020г — отрицательный, но в связи с сохраняющимися некрозами пальцев кистей, стоп была госпитализирована в ревматологическое отделение ФКУЗ ГКГ МВД России для уточнения диагноза, выработки дальнейшей тактики лечения.

При поступлении в ревматологическое отделение состояние средней степени тяжести. Дыхание через нос, свободное. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 78 в 1 мин. Артериальное давление 100/80 мм рт.ст. Язык — влажный, слегка обложен по спинке белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги, ориентиры по Курлову $9 \times 8 \times 7$ см, край печени закругленный, безболезненный, поверхность гладкая. Дизурии нет.

При осмотре диагностирован сухой некроз (гангрена) 1, 2, 4, 5-го пальцев правой кисти на уровне ногтевых и средних фаланг, сухая гангрена ногтевой и средней фаланг 2-го пальца левой кисти, сухая гангрена 2-5-го пальцев правой стопы, сухая гангрена 1-5-го пальцев левой стопы с переходом на стопу до уровня основания плюсневых костей. Некрозы сухие, черного цвета, пальцы кистей и стоп мумифицированы, истончены. Температура тела до $36,6^\circ$ С, гемодинамически стабильна (рис. 1-3).

При обследовании выявлен повышенный Д-димер 2898 нг/мл от 20.11.2020г, в анализе крови на антитела к SARS-CoV-2 от 20.11.2020: SARS-CoV-2 IgM (ИФА БЕСТ) положительно, КП=5,4; SARS-CoV-2 IgG (ИФА БЕСТ) положительно, КП-13,5.

На КТ органов грудной клетки от 19.11.2020г: в S6 правого легкого парамедиастинально отмечается фокус слабоинтенсивного уплотнения паренхимы по типу матового стекла. На границе S6/S9 левого легкого участок линейного уплотнения паренхимы не более 15 мм.

Проводимое стационарное лечение включало: Омепразол 20 мг \times 2 р.д. (утро, вечер); Ацетилсалициловая кислота 50 мг (вечер); Фраксипарин 0,3 п/к \times 2 р.д.; Актовегин 400 мг в/в капельно; Октолипен 600 мг в/в капельно; Иломедин 20 мкг/мл 1,0 мл на 250 мл NaCl 0,9% в/в капельно; ГБО № 10.

В процессе обследования были исключены менингококковая инфекция, системные заболевания соединительной ткани (системная склеродермия, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системный васкулит, узелковый полиартериит).

Учитывая выраженность тромботических изменений, способствовавших развитию тяжёлых изменений в виде сухой гангрены кистей и стоп, пациентка консультирована гематологом. В молекулярно-генетическом анализе полиморфизма генов свертывающей системы крови от 24.11.2020г выявлена мутация в генах коагуляционного фактора 5 (фактора Лейдена) G/A.

В результате обследования сформулирован окончательный **диагноз основного заболевания**: “Тромбо-

тическая ангиопатия, COVID-19, сепсис-ассоциированная. Наследственная тромбофилия: Гетерозиготный полиморфизм в гене коагуляционного фактора 5 (фактор Лейдена). COVID-19-ассоциированная коагулопатия с формированием сетчатого ливедо и акральные некрозы. Перенесенный COVID-19 в октябре 2020г, разрешение с двусторонним пневмонитом. Перенесенный пневмококковый сепсис. Окклюзивный тромбоз *v. basilica* справа в анамнезе”.

Осложнение основного заболевания. Сухая гангрена 1, 2, 4, 5 пальцев правой кисти, 2-ого пальца левой кисти, 2, 3, 4, 5-х пальцев правой и левой стоп. Некроз кончика носа.

Клинический анализ крови 20.11.2020: лейкоц. $5,74 \cdot 10^9$ /мл (N 4,0-9,0), эр $3,67 \cdot 10^9$ /мл (N 3,9-5,3), Hb 109 г/л (N 120-170), Ht 36,6% (N 36-48), тромб. $273 \cdot 10^9$ /мл (N 150-380), нейтр. 51,2 (N 40-74), п/я 2%, (N 1-5), лимф. 33,1% (N 18-42), моно 10,9% (N 2,0-11,0), эоз 1,4% (N 0,5-5,0), базо 0,4% (N 0-1,0), СОЭ 31 мм/ч.

Ревмопробы 20.11.2020: СРБ 4,33 мг/л (N до 3), ревматоидный фактор $<8,38$ МЕ/мл (N до 15), Антистрептолизин 0 — 34,3 (N <200 МЕ/мл), АС ДНКазы В — 92,8 (N <200 МЕ/мл), Антитела к нативной ДНК — отрицательно;

от 07.12.2020: СРБ 0,376 мг/л.

Коагулограмма 20.11.2020: АЧТВ 29 сек (26-40), ПТИ 95%, МНО 1,0, фибриноген 3,1 г/л (1,75-3,5 г/л), тромбиновое время 14 (14-21 сек), антитромбин-3 — 78 (75-125%), Д-димер 2898 (N до 555 мкг/л).

Анализ крови на иммуноглобулины 20.11.2020: IgG: 23,1 г/л (N 7,0-16,0), IgM — 0,729 (N 0,4-2,3), IgA — 7,32 (N 0,7-4,0), IgE $<17,8$ МЕ/мл (N <100).

Анализ крови на криоглобулины 24.11.2020: отрицательно.

Иммуноблот 24.11.2020: SSA/Ro-52 +, Jo-1 отрицательно, Sm отрицательно, RNP/Sm отрицательно, RoSS-A +++, LaSS-B отрицательно, PM-Scl отрицательно, PCNA отрицательно, CENT-B отрицательно, dsDNA отрицательно, Histones отрицательно, Nucleosomes отрицательно, Rib.P-protein отрицательно, AMA-M2 отрицательно, Scl-70 отрицательно.

Анализ крови на АНФ (Нер-2) 24.11.2020: 1:160.

Анализ крови на ANCA p,c 24.11.2020: $<1:40$.

Антиядерные АТ (ANA) колич. 24.11.2020: 4,01 ЕД/мл (N <1 — отрицательный; 1,0 — 1,2 — серая зона; $>1,2$ — положительный).

АТ к 2-спиральной ДНК колич. 24.01.2020: 7,38 МЕ/мл (N <25 МЕ/мл).

Анализ крови на Волчаночный антикоагулянт 24.11.2020: 0,76 (N $<1,2$ — отрицательно, $>1,2$ — положительно).

Анализ крови на АТ к кардиолипину — IgA/IgM/IgG 24.11.2020: 3,69 (N <10 Ед/мл).

Анализ крови на АТ к бета-2-гликопротеину — IgA/IgM/IgG 24.11.2020: 3,95 (N <10 Ед/мл).

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов свертывающей системы крови 24.11.2020: выявил мутации в генотипе пациентки гомозиготного (присутствует в каждом из аллелей пары) варианта в гене коагуляционного фактора 12 и гетерозиготных (присутствуют только в одном аллеле пары) вариантов в генах коагуляционного фактора 5 (фактора Лейдена), ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, фибриногена, метионин-синтетазы редуктазы, коагуляционного фактора 12 и коагуляционного фактора 13.

Анализ крови на C3-C4 компоненты комплемента 24.11.2020: C3 компонент комплемента — 1,22 г/л (N 0,90-1,80 г/л); C4 компонент комплемента 0,20 г/л (N 0,10-0,40 г/л).

Анализ крови на пресепсин 20.11.2020: $<0,5$ нг/мл.

МРТ головного мозга 02.12.2020: МР-картина единичных очагов неясного генеза (последствия перенесенного сепсиса, васкулита? демиелинизации?), без признаков нарушения проницаемости гемато-энцефалического барьера.

УЗДГ артерий верхних конечностей 27.11.2020: На уровне поверхностной ладонной дуги, а также на уровне общих ладонных пальцевых артерий и собственных пальцевых артерий на правой и левой в/к кровотоков симметричный, но магистрально-измененный, как в проекции неизмененных пальцев, так и в проекции измененных фаланг — как проявление функционального ангиоспазма (в норме должен быть магистральный). При этом на левой кисти в проекции общих и собственных пальцевых артерий в проекции неизмененных пальцев кровотоков резко снижен, выражено “спазмированного” вида, низкоскоростной, магистральный, как проявление выраженной спастической реакции (ангиоспазм). На правой кисти кровотоков более скомпенсирован по скоростям (отмечается разница температуры кожи — левая ладонь более прохладная).

УЗДГ аорты и ее ветвей, артерий нижних конечностей 01.12.2020

Сосуды проходимы, комплекс интима-медиа не изменен. При этом кровотоков по артериям нижних конечностей магистральный до уровня средней трети голени с двух сторон, где кровотоков меняется с магистрального на магистрально-измененный по ПББА и ЗББА, за счет ангиоспазма, вероятно, функционального характера. Ниже, на уровне артерий тыла стоп, в зонах доступных для исследований, в частности, на левой нижней конечности, кровотоков резко снижен до 15 мм в сек, магистрально-измененного характера с резко уменьшенным по диаметру сосудом (левая стопа более выражено изменена в связи с некрозом сухой гангреной стопы). На правой стопе кровотоков в зоне доступной для исследования магистрально-измененный, с хорошими скоростными характеристиками и с ЛСК =40 см в сек.



Рис. 4. На 14-е сут. после операции (22.12.20). Вид ран стоп.



Рис. 5. На 12-е сут. после операции (16.12.20). Вид кистей.



Рис. 6. На 14-е сут. после операции 21.01.21. Вид правой стопы.



Рис. 7. На 8-е сут. после операции 20.02.21. Вид левой стопы.

УЗДГ вен нижних конечностей 01.12.2020: Сосуды в зонах доступных для визуализации, а также подкожные вены проходимы, сжимаемы, признаков тромботического поражения нет. По сосудам портальной системы и притокам нижней полой вены, а именно, по почечным венам, данных за нарушение венозного кровотока нет.

УЗДГ вен верхних конечностей 27.11.2020: При исследовании глубоких и подкожных вен верхних конечностей данных за тромботическое поражение не получено. Сосуды сжимаемы и проходимы. Ранее тромбированная медиальная подкожная вена в данном исследовании реканализирована.

УЗДГ магистральных артерий головы от 25.11.2020: Заключение: Гемодинамически значимых изменений не выявлено.

Гистологическое исследование некротических тканей пальцев левой и правой кисти, дистальных отделов стоп от 16.12.2020: В исследуемых участках 2 пальца левой кисти, 1, 2, 4 и 5 пальцев правой кисти морфологическая картина сухой гангрены. В исследуемых участках правой и левой стопы морфологическая картина сухой гангрены.

Выполнены операции:

16.12.2020. Ампутация 1, 2, 4, 5 пальцев правой кисти, 2-ого пальца левой кисти по линии демаркации на уровне головок пястных костей. Дистальная ампутация обеих стоп на уровне среднего отдела.

22.12.2020. Повторная хирургическая обработка некротических ран культей обеих стоп (рис. 4, 5).

- Комбинированная аутодермопластика ран правой стопы от 21.01.21.

- Комбинированная аутодермопластика раны культи левой стопы от 20.02.21 (рис. 6, 7).

Послеоперационные раны культей пальцев обеих кистей зажили первичным натяжением. Рана культи правой и левой стоп — полное приживление трансплантатов.

Результат лечения. Гнойно-воспалительный процесс купирован. После этапных операций п/о раны культей пальцев кистей зажили первичным натяжением; гранулирующие раны обеих стоп после операций аутодермопластики эпителизовались. Пациентка выписывается в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения хирургом (травматологом-ортопедом), терапевтом, эндокри-

нологом, ЛОР, офтальмологом, стоматологом, дерматологом поликлиники по месту жительства.

Обсуждение

Коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, характеризуется легкой тромбоцитопенией, незначительным удлинением протромбинового времени, высоким уровнем D-димера и повышенным уровнем фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда. Уровни D-димера, продукта распада сшитого фибрина, коррелируют с тяжестью заболевания и предсказывают риск тромбоза, потребность в искусственной вентиляции легких и смертность [9-11]. Неэффективная диагностика или недостаточное лечение гиперкоагуляции могут объяснить высокую частоту смертности от COVID-19. Она может быть связана с потенциально предотвратимыми микрососудистыми и макрососудистыми тромбозами и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, включая повреждение миокарда и инфаркт.

Изначально COVID-19 не связывали с возможностью тромбоза, однако при проведении ультразвуковых исследований почти у 60% пациентов были обнаружены тромбы в сосудах легких. При дальнейших исследованиях была установлена прямая связь между тромбозами и COVID-19 [9]. Это существенно изменило тактику лечения больных новой коронавирусной инфекцией. Использование достаточно высоких доз антикоагулянтных препаратов под постоянным контролем уровня свертываемости крови показали весьма позитивные результаты. После приема антикоагулянта смертность снизилась с 39,12% до 3,85%. Лечение антикоагулянтными препаратами также оказывало положительное влияние на функции почек и печени. Все же повышенная свертываемость крови является в основном проблемой у тяжелых больных, применение антикоагулянтов значительно снижает летальность [10, 11].

COVID-19-ассоциированный некроз конечностей — редкое, но тяжелое осложнение. Ливедоидные изменения являются одними из наименее распространенных кожных проявлений, о которых сообщалось во время пандемии COVID-19. Только 6-7,7% пациентов с подтвержденным COVID-19 имели некрозы различной степени. Наиболее тяжелое осложнение COVID-19 акральные некротические поражения. Патогенез их развития требует отдельного глубокого изучения. Наиболее вероятная причина, это артериальный и микроциркуляторный коагулопатический тромбоз [12]. В 2020г сходные данные по клиническому наблюдению были опубликованы несколькими авторами в британском журнале [13]. Было сообщено о трех пациентах без предшествующего анамнеза окклюзий периферических артерий, госпитализированных по поводу тяжелой формы COVID-19 с острой ишемией конечностей и бедрен-

но-подколенной окклюзией, связанной с внутриаортальным тромбом. В резецированных сегментах артерии выявлены воспалительные инфильтраты и эндотелиальная пролиферация по всей стенке артерии. В первом случае у 63-летней женщины ангиограмма подтвердила подколенную окклюзию с нарушением кровоснабжения стопы. Ампутация выше колена была выполнена после безуспешного эндоваскулярного лечения с проведением механической чрескожной тромбэктомии подколенной артерии, тромболитической терапии и баллонной ангиопластики. Выявлен окклюзионный тромбоз с эндотелиальной пролиферацией как в тромбах, так и во всех слоях сосудистой стенки, также миофибробластную пролиферацию интимы и отложение коллагена в интимае. Воспалительная инфильтрация полиморфноядерных клеток и макрофагов была выявлена также в интимае. В тромбе наблюдались микроабсцессы полиморфноядерных клеток, гистиоцитарные агрегаты с эпителиоидной морфологией и многоядерные гигантские клетки.

Второй случай представлен у женщины 74 лет, поступившей по поводу пневмонии и критических признаков острой ишемии нижних конечностей. КТ-ангиография показала частичный тромбоз грудной аорты, преокклюзионный тромбоз общих подвздошных/гипогастральных артерий и бедренно-подколенную окклюзию с интактной дистальной передней большеберцовой артерией. Проводилась антикоагулянтная терапия в максимальной дозировке низкомолекулярного гепарина. Полный лизис тромба подвздошных артерий наблюдался через 3 нед. с сохранением окклюзии бедренно-подколенной артерии. Пациентке было проведено бедренно-тибиальное шунтирование аутовеной в связи с клиническим ухудшением в виде ишемических язв на правой стопе. Патоморфологическое исследование показало аналогичные данные с развитием организованного окклюзионного тромбоза и очаговой эндотелиальной пролиферацией с инфильтрацией Т-лимфоцитов.

В третьем случае у 72-летней женщины, обратившейся за помощью по поводу лихорадки, одышки и с признаками артериальной ишемии левой конечности, ангио-КТ показала обширную двустороннюю пневмонию, частичный тромбоз просвета аорты и обширный тромбоз подколенной артерии с интактными дистальными сосудами. Введение полной дозы низкомолекулярного гепарина дало хороший клинический ответ. Операции не потребовалось. Во всех представленных случаях отсутствовали лабораторные данные в период течения заболевания, нет данных и о возможных наследственных и генетических мутациях, связанных с тромбофилией.

Torrealba JI, et al. в свое время сообщали о значительно худшем исходе для пациентов с перифе-

рическим тромбозом с диагностированными нарушениями гиперкоагуляции [14]. В другом исследовании, опубликованном авторами из Италии [15], представлены данные наблюдения за 20 пациентами (18 мужчинами и 2 женщинами) с острой ишемией конечностей на фоне диагностированной инфекции COVID-19, в возрасте 75 ± 9 лет (от 62 до 95 лет). Оперативное лечение проведено 17 пациентам (85%). Реваскуляризация прошла успешно у 12 из 17 (70,6%) пациентов. Трём пациентам (15%) реваскуляризация не выполнялась. У этих пациентов была тяжелая пневмония, связанная с COVID-19, и вмешательство не проводилось ввиду их тяжелого состояния (среднее давление PO_2 47 мм рт.ст.; средний балл SVS 8,3; III стадия по Резерфорду (у 2 пациентов)). В целом возможность сохранить конечность была достигнута у 14 из 15 пациентов (93,3%). Высокая ампутация потребовалась одному пациенту, 81-летнему мужчине, который был переведен в данное учреждение через 450 мин после появления симптомов и у которого попытка реваскуляризации оказалась безуспешной. Ни один пациент, получавший внутривенный гепарин, не нуждался в повторном оперативном вмешательстве. Из 20 пациентов 8 (40%) скончались в больнице. Умершие пациенты были значительно старше (81 ± 10 лет vs 71 ± 5 лет; $P=0,008$) выживших. Использование непрерывной послеоперационной системной инфузии гепарина было значимо связано с выживаемостью пациентов (0% vs 57,1%; $P=0,042$).

Литература/References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:727-33. doi:10.1056/NEJMoa20010171.
- Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi:10.1111/jth.14817.
- Thachil J, Wada H, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. doi:10.1111/jth.14810.
- Al-Samkari H, Leaf RSK, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500. doi:10.1182/blood.2020006520.
- Yu J, Yuan X, Chen H, et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood.* 2020;136(18):2080-9. doi:10.1182/blood.2020008248.
- Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight.* 2020;5(15):e140711. doi:10.1172/jci.insight.140711.
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-6. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
- van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(7):407-20. doi:10.1038/nri.2017.36.
- Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2033-44. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314514.
- von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv.* 2021;5(3):756-9. doi:10.1182/bloodadvances.2020003968.
- von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;5(1):132-41. doi:10.1002/rth.212462.
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jul;183(1):71-7. doi:10.1111/bjd.19163.
- Gonzalez Cañas E, Gimenez Gaibar A, Rodriguez Lorenzo L, et al. Acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19. Role of endothelial inflammation. *Br J Surg.* 2020;107(10):e444-e445. doi:10.1002/bjs.11904.
- Torrealla JI, Osman M, Kelso R. Hypercoagulability predicts worse outcomes in young patients undergoing lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2019;70(1):175-80. doi:10.1016/j.jvs.2018.09.062.
- Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg.* 2020;72(6):1864-72. doi:10.1016/j.jvs.2020.04.483.
- Piffaretti G, Angrisano A, Franchin M, et al. Risk factors analysis of thromboembolism for acute thromboembolic lower extremity ischemia in native arteries. *J Cardiovasc Surg.* 2018;59:810-6. doi:10.23736/S0021-9509.16.09673-7.

Авторы полагают, что пациенты с положительным результатом теста на COVID-19 испытывают состояние гиперкоагуляции, которое может увеличить частоту и распространение первичной артериальной окклюзии. По данным авторов успешная реваскуляризация была разочаровывающе низкой у пациентов с COVID-19 по сравнению с ранее описанными наблюдениями [16].

Авторы также оценили как значительно большее количество пациентов с первичной острой периферической окклюзией по сравнению с тем же периодом 2019г до COVID-19.

Таким образом, в патогенезе осложнений COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбоемболов, т.к. тромбоемболия легочной артерии также характерна для COVID-19. Тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки), описана также гангрена конечностей. Это отличает изменения при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1 и других коронавирусных инфекциях.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.



Мультиагонисты “инкретиновой оси” как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения

Дружилов М. А.¹, Кузнецова Т. Ю.¹, Чумакова Г. А.^{2,3}

В настоящее время в мире отмечается рост распространенности ожирения, следствием чего становится увеличение частоты заболеваний, в этиопатогенезе которых оно выступает одним из лидирующих факторов, в первую очередь сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии, что ограничивает эффективность системы профилактических мероприятий и определяет необходимость внедрения более эффективных подходов. Доказательства ключевой роли пептидных гормонов кишечника (инкретинов) в нормализации веса тела и метаболических процессов после бариатрических вмешательств стали основанием для изучения фармакологических методов коррекции ожирения и ассоциированных осложнений, направленных на “инкретиновую ось”. Для достижения большей эффективности по сравнению с монотерапией агонистами глюкагоноподобного пептида первого типа (ГПП-1) проводятся исследования унимолекулярных мультиагонистов, разрабатываемых на основе агонистов рецепторов ГПП-1 и позволяющих оказывать фармакологическое действие на различные компоненты “инкретиновой оси” путем конкурентной активации многочисленных рецепторов, в первую очередь, рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагона. В данном обзоре анализируются результаты клинических исследований и обсуждаются перспективы внедрения мультиагонистов “инкретиновой оси” в клиническую практику ведения пациентов с синдромом висцерального ожирения.

Ключевые слова: синдром висцерального ожирения, кардиометаболический риск, глюкагоноподобный пептид первого типа, мультиагонисты.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; ²ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; ³ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Multiagonists of the “incretin axis” as a promising tool for managing cardiometabolic risk in visceral obesity

Druzhilov M. A.¹, Kuznetsova T. Yu.¹, Chumakova G. A.^{2,3}

Currently, the world experiences an increase in obesity prevalence, resulting in an increase in the incidence of diseases in which it is one of the leading factors, primarily type 2 diabetes and cardiovascular disease. This limits the effectiveness of preventive measures and determines the need to introduce more effective approaches. Evidence of the key role of intestinal peptide hormones (incretins) in the normalization of body weight and metabolic processes after bariatric interventions became the basis for studying pharmacological methods for treating obesity and related complications aimed at the “incretin axis”. In order to achieve greater efficacy compared to monotherapy with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists, studies are performed on unimolecular multiagonists developing on the basis of GLP-1 agonists and effecting on various components of the “incretin axis” by competitive activation of numerous receptors, in first of all, receptors for glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon. This review analyzes the results of clinical trials and discusses the prospects for introduction of “incretin axis” multi-agonists for patients with visceral obesity syndrome.

Keywords: visceral obesity syndrome, cardiometabolic risk, glucagon-like peptide-1, multiagonists.

Дружилов М. А.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-3147-9056, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, в.н.с. отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drmark1982@mail.ru

ГИП — глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид первого типа, ИМТ — индекс массы тела, КМР — кардиометаболический риск, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 02.11.2021

Рецензия получена 29.11.2021

Принята к публикации 11.12.2021



Для цитирования: Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А. Мультиагонисты “инкретиновой оси” как перспективный инструмент управления кардиометаболическим риском при синдроме висцерального ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4755. doi:10.15829/1560-4071-2022-4755. EDN CBKLPА

Relationships and Activities: none.

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ²Altai State Medical University, Barnaul; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Druzhilov M. A.* ORCID: 0000-0002-3147-9056, Kuznetsova T. Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

*Corresponding author: drmark1982@mail.ru

Received: 02.11.2021 **Revision Received:** 29.11.2021 **Accepted:** 11.12.2021

For citation: Druzhilov M. A., Kuznetsova T. Yu., Chumakova G. A. Multiagonists of the “incretin axis” as a promising tool for managing cardiometabolic risk in visceral obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4755. doi:10.15829/1560-4071-2022-4755. EDN CBKLPА

Ключевые моменты

- Рост распространенности ожирения и ассоциированных с ним состояний и заболеваний определяет необходимость внедрения более эффективных терапевтических подходов.
- Ключевая роль пептидных гормонов кишечника в нормализации веса тела и метаболических процессов определяет актуальность изучения фармакологических методов, направленных на “инкретиновую ось”.
- Результаты доклинических и клинических исследований демонстрируют значительный терапевтический потенциал унимолекулярных двойных и тройных мультиагонистов “инкретиновой оси”, одновременно активирующих рецепторы глюкагоноподобного пептида первого типа, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагона.

На протяжении последних десятилетий в подавляющем большинстве стран мира отмечается рост распространенности избыточного веса и ожирения [1], ключевыми драйверами которого являются паттерн питания, адаптированный к гедонистическим запросам, и снижение физической активности, лежащие в основе дисбаланса энергопотребления и энерготрат, а также генетические и эпигенетические факторы, определяющие восприимчивость к увеличению индекса массы тела (ИМТ) и развитию ассоциированных осложнений [2].

Следствием данного тренда, в свою очередь, становится рост распространенности состояний и заболеваний, в этиопатогенезе которых ожирение выступает одним из лидирующих факторов риска, в первую очередь сахарного диабета (СД) 2 типа и сердечно-сосудистой патологии [3]. В конечном результате существенным образом снижается эффективность всей системы профилактических мероприятий, что определяет необходимость внедрения более новых и эффективных подходов, направленных как на снижение в популяции доли лиц с избыточным весом и ожирением, так и на многофакторную коррекцию синдрома висцерального ожирения, являющегося основой формирования высокого кардио-метаболического риска (КМР) [4]. При этом внедрению в практическое здравоохранение какого-либо из методов терапевтического воздействия для данных пациентов должны предшествовать доказательства наличия положительного или, по меньшей мере, нейтрального влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и показатели сердечно-сосудистой и общей смертности [5, 6].

Key messages

- An increase in the prevalence of obesity and related conditions and diseases necessitates the introduction of more effective therapeutic approaches.
- The key role of intestinal peptide hormones in the normalization of body weight and metabolic processes rationalize studying pharmacological methods aimed at the “incretin axis”.
- The results of preclinical and clinical studies demonstrate the significant therapeutic potential of unimolecular dual and triple multiagonists of the “incretin axis”, simultaneously activating the receptors of glucagon-like peptide-1, glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon.

В арсенале имеющихся на сегодняшний день терапевтических стратегий в отношении пациентов с избыточным весом и ожирением базовые позиции продолжают занимать мероприятия по изменению образа жизни со смещением акцента на диетические паттерны с доказанным влиянием на факторы КМР, аэробные и силовые физические тренировки и увеличение кардиореспираторного фитнеса [6, 7]. Несмотря на ограниченную эффективность данных подходов ввиду низкой долгосрочной приверженности пациентов и контррегуляторных механизмов, препятствующих поддержанию отрицательного энергобаланса, был показан их благоприятный эффект в отношении снижения риска развития ССО и смерти [8].

С другой стороны, максимальным влиянием на КМР характеризуются различные варианты бариатрических вмешательств [9, 10], которые согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой профилактике 2021г должны рассматриваться у пациентов с ожирением и высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском при отсутствии устойчивого снижения веса тела на фоне мероприятий по изменению образа жизни [7]. Однако инвазивный характер, различные послеоперационные осложнения, ограниченные возможности индивидуализации варианта вмешательства, отсутствие необходимого количества медицинских учреждений и соответствующих специалистов являются существенными препятствиями для широкого использования бариатрических операций в клинической практике при ведении пациентов с ожирением [11].

Вместе с тем, доказательства ключевой роли пептидных гормонов кишечника или инкретинов в нормализации метаболических процессов у лиц, под-

вергнутых бариатрическим вмешательствам [12], стали основанием для изучения фармакологических методов коррекции ожирения и ассоциированных осложнений, направленных на “инкретиновую ось” [13]. В настоящее время среди зарегистрированных в Российской Федерации препаратов с показанием “для лечения ожирения” лираглутид, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида первого типа (ГПП-1), является препаратом выбора у пациентов с синдромом висцерального ожирения, особенно в случае наличия ассоциированных дизгликемических состояний, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Расширение показаний для лираглутида, первоначально одобренного для лечения пациентов с СД 2 типа, было основано на результатах многочисленных исследований, продемонстрировавших стойкое снижение ИМТ через ограничение поступления калорий посредством различных механизмов местного и центрального действия. Более того, была доказана способность препарата оказывать многофакторное влияние на структурно-функциональные характеристики висцеральной жировой ткани в абдоминальном и экстраабдоминальных висцеральных жировых депо, уровни адипоцитокинов и различные компоненты синдрома висцерального ожирения [14, 15].

Возможность управления сердечно-сосудистым риском и влияния на показатели сердечно-сосудистой и общей смертности с помощью агонистов рецепторов ГПП-1, продемонстрированная для пациентов с СД 2 типа [16], была частично доказана в отношении лираглутида для пациентов с ожирением без СД 2 типа [17] и продолжает анализироваться в исследованиях с семаглутидом [18, 19], на фоне терапии которым отмечается более выраженная динамика снижения веса [20].

При этом следует указать ряд ограничений фармакологической коррекции ожирения и ассоциированных осложнений с помощью агонистов рецепторов ГПП-1. К ним относятся, в частности, частые побочные эффекты в виде желудочно-кишечной диспепсии на фоне назначения более высоких доз препарата по сравнению с дозами, применяемыми для коррекции гипергликемии у пациентов с СД 2 типа, являющиеся причиной ее прекращения. Кроме того, развитие контррегуляторных механизмов, направленных на снижение энергозатрат организма, сопровождается снижением с течением времени эффективности данной терапии [21].

Для преодоления данных ограничений и достижения большей эффективности, сопоставимой с терапевтической эффективностью бариатрических вмешательств, в настоящее время проводятся доклинические и клинические исследования унимолекулярных мультиагонистов. Данные препараты разрабатываются на основе агонистов рецепторов ГПП-1

и позволяют оказывать фармакологическое действие на различные компоненты “инкретиновой оси” путем конкурентной активации многочисленных рецепторов, в первую очередь рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и глюкагона [13, 22].

В данном обзоре приводится анализ имеющихся на сегодняшний день результатов клинических исследований с мультиагонистами “инкретиновой оси” и обсуждаются перспективы их внедрения в клиническую практику ведения пациентов с синдромом висцерального ожирения.

Двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и ГИП

ГИП, состоящий из 42 аминокислотных остатков и секретируемый нейроэндокринными k-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки в ответ на поступление питательных веществ, стимулирует секрецию инсулина в большей степени по сравнению с ГПП-1, связываясь с соответствующими рецепторами β -клеток поджелудочной железы, а также разнонаправленно влияет на секрецию глюкагона в зависимости от текущего уровня гликемии [23]. Несмотря на то, что в отдельных клинических исследованиях было отмечено нарушение инсулинотропного действия ГИП при высоких уровнях гипергликемии, одновременная активация рецепторов ГПП-1 и ГИП и в этом случае будет обладать большей способностью в отношении коррекции гипергликемических состояний, поскольку эффекты ГПП-1 создадут основу для осуществления нормогликемического влияния ГИП [24]. Среди других благоприятных эффектов ГИП отмечена способность подавления резорбции костной ткани, увеличения активности липопротеинлипазы [25], кроме того, не исключается аппетит-подавляющее действие ГИП посредством активации рецепторов нейронов гипоталамуса, доказанное в доклинических исследованиях на моделях лабораторных животных [26].

В настоящее время доступны для анализа результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с унимолекулярными двойными агонистами рецепторов ГПП-1 и ГИП NNC0090-2746 [27] и LY3298176 [28] у пациентов с СД 2 типа.

NNC0090-2746, характеризующийся сбалансированной активностью в отношении рецепторов ГПП-1 и ГИП, назначался ежедневно подкожно в дозе 1,8 мг на протяжении 12 нед. пациентам, не достигшим целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на фоне терапии метформином ($n=73$, 54,6% женщины, средний возраст 54,8 лет, средний уровень HbA_{1c} 8,3%, средний ИМТ 33,0 кг/м²). В открытой контрольной группе ($n=35$) пациенты получали лираглутид в дозе 1,8 мг в сут. На фоне терапии NNC0090-2746 по сравнению с плацебо отмеча-

лось снижение уровня HbA_{1c} на 0,96% (0,56-1,36%, $p < 0,001$) и веса тела на 1,67% (-3,43-0,09%, $p = 0,06$), а также уровней общего холестерина и лептина крови, в среднем на 8% и 22%, соответственно ($p < 0,05$). По сравнению с группой, получавшей лираглутид, степень снижения уровня HbA_{1c} была аналогичной, а снижение веса тела более выраженным. В целом терапия NNC0090-2746 была безопасной и хорошо переносилась, а частота развития побочных эффектов не превышала таковую при назначении агониста рецепторов ГПП-1 [27]. Результаты вторичного анализа, проведенного в подгруппах в зависимости от величины исходного уровня HbA_{1c}, показали наибольшую эффективность NNC0090-2746 у пациентов с величиной показателя $< 8,5\%$, в т.ч. в отношении снижения веса тела: 3,38% (1,0-5,76%) vs 0,27% (-2,83-2,29%) в подгруппе лиц с уровнем показателя $\geq 8,5\%$ [27].

LY3298176 или тирзепатид, активность которого более выражена в отношении рецепторов ГИП, назначался еженедельно подкожно в различных дозах (1, 5, 10 и 15 мг) в течение 26 нед. ($n = 316$, 47% женщины, средний возраст 57 лет, средний уровень HbA_{1c} 8,1%, средний ИМТ 32,6 кг/м²). В открытой контрольной группе пациенты получали дулаглутид в дозе 1,5 мг еженедельно. Степень снижения уровня HbA_{1c} в основной группе была дозозависимой (1,06%, 1,73%, 1,89% и 1,94%), в группах плацебо и дулаглутида составила 0,06% и 1,21%, соответственно, при этом 33-90% пациентов на фоне терапии тирзепатидом, 52% пациентов на фоне терапии дулаглутидом и 12% пациентов в группе плацебо достигали целевого уровня HbA_{1c} $< 7,0\%$. Снижение веса тела в основной группе носило также дозозависимый характер, в среднем 1,96 кг, 4,62 кг, 6,88 кг и 8,67 кг, соответственно, и было более выраженным по сравнению с группами, получавшими дулаглутид (2,7 кг) и плацебо (0,4 кг). Снижение веса на 5% от исходного отмечалось у 14-71% пациентов основной группы и у 22% пациентов на фоне терапии дулаглутидом. Кроме того, изменялся показатель окружности талии, уменьшаясь в основной группе на 2,1-10,2 см и на 2,5 см в группе открытого сравнения, что может косвенно свидетельствовать о редукции абдоминальной висцеральной жировой ткани. Частота побочных явлений в виде желудочно-кишечной диспепсии на фоне терапии тирзепатидом возрастала с увеличением дозы препарата (23,1%, 32,7%, 51,0%, 66,0%, соответственно) и в целом была сопоставимой с аналогичной в группе терапии дулаглутидом (42,6%) [28].

Результаты вторичного анализа данных продемонстрировали дозозависимую и достоверно большую по сравнению с дулаглутидом способность тирзепатида снижать уровни триглицеридов, аполипопротеина С-III и аполипопротеина В [29]. Кроме

того, на фоне терапии препаратом отмечена положительная динамика биомаркеров неалкогольного стеатогепатита и уровня адипонектина [30].

Анализируя данные двух вышеуказанных исследований, включивших сопоставимые по исходным характеристикам группы пациентов, можно сделать вывод о большей эффективности тирзепатида по сравнению с NNC0090-2746 в отношении снижения уровня HbA_{1c} и веса тела, которая наблюдалась уже через 12 нед. терапии. Объяснением этому в первую очередь могут служить различия химической структуры, аффинности и баланса активности препаратов в отношении рецепторов ГПП-1 и ГИП [31].

Результаты исследования второй фазы послужили основанием для начала клинических программ с тирзепатидом третьей фазы у пациентов с СД 2 типа SURPASS и у пациентов с ожирением как с наличием, так и без СД 2 типа SURMOUNT [32].

В исследовании SURPASS-1 оценивались эффективность и безопасность тирзепатида, назначаемого пациентам с СД 2 типа в трех различных дозах (5 мг, 10 мг и 15 мг еженедельно подкожно на протяжении 40 нед.) в качестве монотерапии, по сравнению с плацебо ($n = 478$, средний возраст 54,1 лет, 48% женщины, средний уровень HbA_{1c} 7,9%, средний ИМТ 31,9 кг/м²). Снижение уровня HbA_{1c} было дозозависимым, в среднем на 1,87%, 1,89% и 2,07%, соответственно, по сравнению с плацебо (+0,04%, $p < 0,00001$), снижение веса тела составило от 7,0 до 9,5 кг в группе активной терапии. Случаев тяжелой гипогликемии не было выявлено, а частота транзиторной желудочно-кишечной диспепсии соответствовала аналогичной при терапии агонистами рецепторов ГПП-1 [33].

В исследовании SURPASS-2 тирзепатид в тех же дозах сравнивался с агонистом рецепторов ГПП-1 семаглутидом в дозе 1 мг еженедельно в течение 40 нед. ($n = 1879$, средний возраст 56,6 лет, 53% женщины, средний уровень HbA_{1c} 8,28%, средний ИМТ 34,2 кг/м²). Констатировано снижение уровня HbA_{1c} на 2,01%, 2,24% и 2,30% в соответствии с дозой тирзепатида, на фоне терапии семаглутидом — на 1,86%. Тирзепатид в дозе 15 мг приводил к достоверно большему снижению уровня показателя по сравнению с агонистом рецепторов ГПП-1 (в среднем на 0,45%, 0,32-0,57%, $p < 0,001$), а также к значительному большему снижению веса тела (в среднем на 5,5 кг, 4,6-6,4 кг, $p < 0,001$). Отмечена тенденция в сторону большей отрицательной динамики уровней триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности на фоне терапии тирзепатидом. Частота серьезных нежелательных явлений в основной группе составила 5-7%, в группе контроля 3% [34].

В исследовании SURPASS-3 ($n = 1437$, средний уровень HbA_{1c} 8,17%, средний ИМТ 33,6 кг/м²) тирзепатид, назначаемый в аналогичных дозах в течение

52 нед., превосходил терапию инсулином деглудеком в отношении редукции уровня HbA_{1c} и приводил к значительному дозозависимому снижению веса тела (на 7,51-12,9 кг), при значительно меньшей частоте развития гипогликемических состояний [35].

Продолжается исследование SURPASS-CVOT (NCT04255433, n=12500, предполагаемая дата окончания — октябрь 2024г), включившее пациентов с ожирением и СД 2 типа, с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, целью которого является оценка влияния тирзепатида по сравнению с дулаглутидом на частоту развития нефатальных инфаркта миокарда и инсульта головного мозга и сердечно-сосудистой смерти [32].

В клиническое исследование третьей фазы SURMOUNT-1 (NCT04184622) включены пациенты с ожирением или избыточным весом (ИМТ ≥ 27 кг/м²) в сочетании с каким-либо ассоциированным осложнением, без СД 2 типа (n=2400, предполагаемая дата окончания — май 2024г) с целью оценки динамики веса тела на фоне терапии тирзепатидом в различных дозах по сравнению с плацебо. Запланированы и другие исследования данной программы с общим числом пациентов 5811 человек (NCT04657003, NCT04657016, NCT04660643) [32].

Двойные агонисты рецепторов ГПП-1 и глюкагона и тройные мультиагонисты “инкретиновой оси”

Глюкагон, секретируемый α -клетками поджелудочной железы из проглюкагона, стимулирует липолиз триглицеридов в жировой ткани, катаболизм гликогена, процессы глюконеогенеза и кетогенеза в печени, проявляя таким образом контринсулярные эффекты, что с точки зрения классической физиологии должно препятствовать включению агонизма рецепторов глюкагона в терапевтические стратегии при ведении пациентов с синдромом висцерального ожирения и СД 2 типа, в частности [25]. Вместе с тем, как показали недавно проведенные исследования, глюкагон в патофизиологических условиях приобретает инсулиноподобные эффекты, в т.ч. посредством активации рецепторов ГПП-1, способствует увеличению энерготрат и подавлению аппетита, оказывает влияние на метаболические процессы путем индукции экспрессии гепатоцитами рецептора фарнезоида X и фактора роста фибробластов 21-го типа, что открывает возможный терапевтический потенциал унимолекулярных двойных агонистов рецепторов ГПП-1 и глюкагона [36, 37].

В краткосрочном клиническом исследовании у пациентов с ожирением и СД 2 типа оксинтомодулин, естественный унимолекулярный агонист рецепторов ГПП-1 и глюкагона, приводил к улучшению секреции инсулина и снижению веса тела, однако короткий период его полувыведения вследствие бы-

строго почечного клиренса препятствовал его дальнейшему изучению [38].

На данный момент времени имеются результаты клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований второй фазы у пациентов с ожирением и СД 2 типа с различными двойными агонистами рецепторов ГПП-1 и глюкагона, отличающимися балансом аффинности.

MEDI0382 или котадутид, активность которого сбалансирована в одинаковой степени в отношении активации рецепторов ГПП-1 и глюкагона, назначаемый ежедневно подкожно в дозах 100-200 мкг в течение 41 сут., значительно улучшал гликемический профиль, в первую очередь, уровни постпрандиальной гликемии, и приводил к снижению веса в среднем на 3,84 кг vs -1,7 кг в группе плацебо (p=0,0008) при сопоставимой частоте развития побочных явлений с агонистом рецепторов ГПП-1 [39]. Аналогичные результаты получены в других клинических исследованиях второй фазы с котадутидом, назначаемым в течение 7 нед. в дозах от 50-100 мкг до 300 мкг в сут. [40, 41]. Кроме того, котадутид изучается у пациентов с СД 2 типа и неалкогольным стеатогепатитом. В клиническом исследовании второй фазы (n=834, ИМТ ≥ 25 кг/м², уровень HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ на фоне терапии метформином, длительность наблюдения 54 нед.) котадутид в дозах 100-300 мкг в сут. сравнивался с плацебо и лираглутидом в дозе 1,8 мг в сут. Отмечено значимое снижение уровней аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, n-терминального пропептида коллагена III типа, показателей липидного спектра крови, индекса фиброза печени FIB-4 при назначении котадутида в дозе 300 мкг в сут. и отсутствие достоверных изменений показателей на фоне терапии лираглутидом при сопоставимом снижении веса тела и уровня HbA_{1c} [42].

Другой унимолекулярный агонист рецепторов ГПП-1 и глюкагона SAR425899, показавший в клиническом исследовании первой фазы у пациентов с ожирением и СД 2 типа способность снижать уровень HbA_{1c} и веса тела максимально на 0,59% и 5,46 кг, соответственно [43], в исследовании второй фазы (n=70, длительность 26 нед.) в дозах 0,12 мг, 0,16 мг и 0,20 мг ежедневно подкожно по сравнению с лираглутидом в дозе 1,8 мг продемонстрировал аналогичное влияние на постпрандиальную гликемию и более значимое улучшение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы [44].

Результаты доклинических и клинических исследований с двойными агонистами стали основанием для разработки унимолекулярных тройных агонистов “инкретиновой оси”, способных одновременно проявлять фармакологическое действие в отношении рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона (рис. 1)

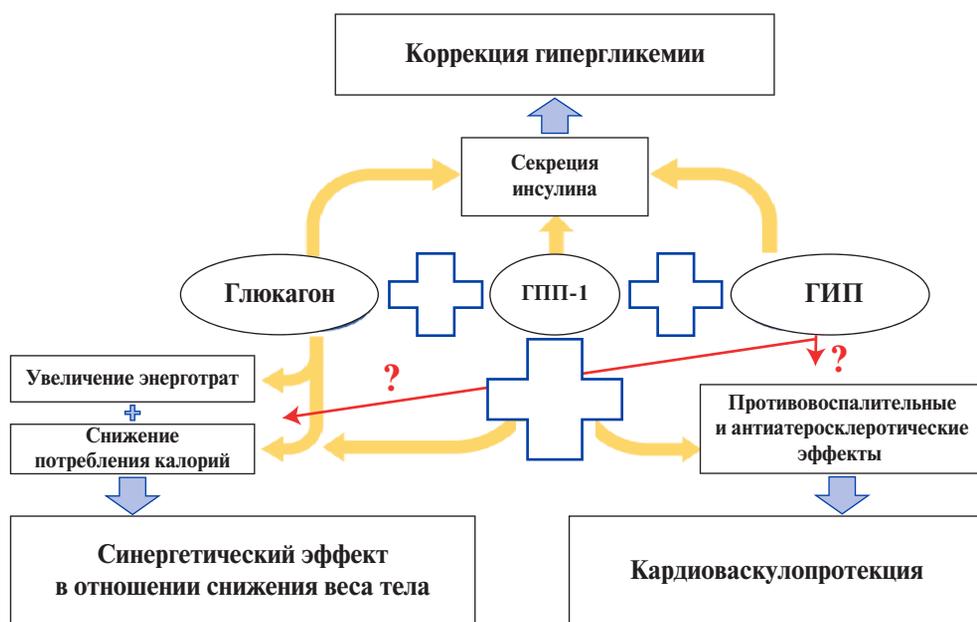


Рис. 1. Терапевтические эффекты сочетанной активации рецепторов ГПП-1, ГИП и глюкагона (адаптировано с изменениями [45]).

Примечание: ? — эффекты, требующие подтверждения в клинических исследованиях.

Сокращения: ГИП — глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид первого типа.

[13, 22, 45]. Вполне возможно, что их одновременная активация позволит достичь сопоставимого терапевтического эффекта бариатрических вмешательств как в отношении долгосрочного снижения веса тела, так и по степени влияния на ассоциированные состояния/заболевания и КМР в целом [45].

В настоящее время проводится исследование второй фазы с тройным агонистом NM15211 у пациентов с гистологически подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом (NCT04505436), в клинических исследованиях первой фазы изучается тройной агонист LY3437943 у пациентов с СД 2 типа (NCT04143802) и у пациентов с избыточным весом и ожирением без СД (NCT04881760) [13].

Перспективы применения мультиагонистов “инкретиновой оси” при ведении пациентов с синдромом висцерального ожирения

Управление КМР путем многофакторной коррекции всех составляющих синдрома висцерального ожирения, прежде всего, с точки зрения его этиопатогенеза, нормализации количества и структурно-функциональных характеристик висцеральной жировой ткани является основной целью терапевтических и профилактических стратегий при ведении данных пациентов [4, 6]. В полной мере это относится и к лицам с СД 2 типа, развивающимся в большинстве случаев на фоне избыточного веса и ожирения [7], доказательством чему является достижение стойкой ремиссии заболевания в достаточно большом проценте случаев после выполнения бариатрических вмешательств [9, 10].

Потому разработка и проведение клинических исследований с лекарственными препаратами для пациентов с ожирением, способными оказывать многофакторное воздействие и приводить к значимому снижению риска сердечно-сосудистых событий и смерти без ускользания эффекта в течение длительного времени, становится одним из ведущих направлений деятельности большого числа фармацевтических компаний. При этом наибольшее внимание в настоящее время уделяется анализу возможностей комбинированной терапии, представленной как сочетанием отдельных препаратов с различным механизмом действия, так и унимолекулярными субстанциями, способными проявлять агонизм в отношении многочисленных рецепторов [5, 13, 45].

Анализируемые в данном обзоре мультиагонисты “инкретиновой оси” являются эволюционным развитием агонистов рецепторов ГПП-1, занимающих сегодня лидирующее положение среди препаратов для лечения ожирения и СД 2 типа [6, 46], что диктует необходимость получения доказательств в клинических исследованиях для новых молекул, кроме более значимого влияния на показатели углеводного обмена и динамику веса тела, способности снижения КМР и частоты ССО и смерти как минимум non-inferiority по сравнению с предшественниками при сопоставимой безопасности их длительного применения и частоте развития нежелательных явлений [22].

Крайне важным аспектом является также достижение оптимального баланса активности унимолекулярных агонистов в отношении рецепторов ГПП-1/

ГИП, ГПП-1/глюкагона, ГПП-1/ГИП/глюкагона для достижения необходимых целей и уменьшения выраженности побочных эффектов, при этом наличие препаратов с различной степенью аффинности к тем или иным рецепторам может стать в последующем основой для индивидуализации терапии пациентов с синдромом висцерального ожирения в зависимости от превалирующих метаболических нарушений и ассоциированных заболеваний [22]. В частности, можно предположить, что для получения более значимых результатов в отношении снижения веса тела у пациента с ожирением без СД 2 типа потребуются более выраженный агонизм рецепторов глюкагона [25].

Отдельное значение будет иметь и стоимость внедрения мультиагонистов “инкретиновой оси” в клиническую практику для национальной системы здравоохранения. Ключевым аспектом при анализе экономической эффективности у пациентов с ожирением без СД 2 типа окажется необходимая длительность применения препарата для достижения долгосрочных эффектов. В данном контексте целесообразно также решение вопроса о предпочтительном назначении лекарственной терапии при наличии показаний на фоне мероприятий по изменению образа жизни сразу на первом этапе ведения пациента с синдромом висцерального ожирения [21, 22].

Литература/References

- Marie N, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384:766–81. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, et al. Obesity: a preventable, treatable, but relapsing disease. *Nutrition*. 2020;71:110615. doi:10.1016/j.nut.2019.110615.
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377:13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362.
- Kuznetsova TY, Druzhilov MA, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2019;(4):61–7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Дружиллов М.А., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(4):61–7. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TY, Chumakova GA. Promising areas of pharmacotherapy for obesity. *Russ J Cardiol*. 2021;26(3):4279. (In Russ.) Дружиллов М.А., Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А. Перспективные направления фармакотерапии ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4279. doi:10.15829/1560-4071-2021-4279.
- Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russ.) Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. doi:10.14341/OMET2018153-70.
- Visseren F, Mach F, Smulders Y, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4849. doi:10.1136/bmj.j4849.
- Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1223–32. doi:10.1111/dom.12922.
- Moussa O, Ardissino M, Heaton T, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(28):2660–7. doi:10.1093/eurheartj/ehaa069.
- Gulliford M, Charlton J, Prevost T, et al. Costs and outcomes of increasing access to bariatric surgery: cohort study and cost-effectiveness analysis using electronic health records. *Value Health*. 2017;20(1):85–92. doi:10.1016/j.jval.2016.08.734.
- Meek C, Lewis H, Reimann F, et al. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides*. 2016;77:28–37. doi:10.1016/j.peptides.2015.08.013.
- Hasib A. Multiagonist Unimolecular Peptides for Obesity and Type 2 Diabetes: Current Advances and Future Directions. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. 2020;13:1–8. doi:10.1177/1179551420905844.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373:11–22. doi:10.1056/NEJMoa1411892.
- Andersen A, Lund A, Knop F, et al. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):390–403. doi:10.1038/s41574-018-0016-2.
- Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal*. 2020;41:3346–58. doi:10.1093/eurheartj/ehaa082.
- Davies M, Aronne L, Caterson I, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: a post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20:734–9. doi:10.1111/dom.13125.
- Ryan D, Lingvay I, Colhoun H, et al. Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People With Overweight or Obesity (SELECT) rationale and design. *American Heart Journal*. 2020;229:61–9. doi:10.1016/j.ahj.2020.07.008.
- Kushner R, Calanna S, Davies M, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050–61. doi:10.1002/oby.22794.
- O’Neil P, Birkenfeld A, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:637–49. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2.

Заключение

Наблюдаемый рост распространенности ассоциированных с избыточным весом и ожирением метаболических нарушений, СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний определяет необходимость интенсификации профилактических мероприятий и разработки более эффективных терапевтических стратегий.

Эволюцией фармакологического подхода, основанного на агонизме рецепторов ГПП-1, является изучение различных унимолекулярных двойных и тройных мультиагонистов “инкретиновой оси”, способных одновременно активировать рецепторы ГПП-1, ГИП и глюкагона.

Результаты доклинических и клинических исследований продемонстрировали огромный терапевтический потенциал данных препаратов, что, наиболее вероятно, позволит отдельным представителям в ближайшее десятилетие быть зарегистрированным с показаниями “для лечения СД 2 типа” и/или “для лечения ожирения”. Вместе с тем этому событию должны предшествовать доказательства их положительного влияния на КМР и частоту ССО и смерти, а также долгосрочной безопасности их применения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

21. Tak Y, Lee S. Anti-Obesity Drugs: Long-Term Efficacy and Safety: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2021;39(2):208-21. doi:10.5534/wjmh.200010.
22. Khoo B, Tan T. Combination gut hormones: prospects and questions for the future of obesity and diabetes therapy. *Journal of Endocrinology*. 2020;246:65-74. doi:10.1530/JOE-20-0119.
23. Holst J, Rosenkilde M. GIP as a Therapeutic Target in Diabetes and Obesity: Insight From Incretin Co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2710-6. doi:10.1210/clinem/dgaa327.
24. Gasbjerg L, Helsted M, Hartmann B, et al. Separate and combined glucometabolic effects of endogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide 1 in healthy individuals. *Diabetes*. 2019;68:906-17. doi:10.2337/db18-1123.
25. Baggio L, Drucker D. Glucagon-like peptide-1 receptor co-agonists for treating metabolic disease. *Mol Metab*. 2021;46:101090. doi:10.1016/j.molmet.2020.101090.
26. Adriaenssens A, Biggs E, Darwish T, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor-expressing cells in the hypothalamus regulate food intake. *Cell Metabolism*. 2019;30(5):987-96. doi:10.1016/j.cmet.2019.07.013.
27. Frias J, Bastyr E, Vignati L, et al. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2017;26(2):343-52. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.011.
28. Frias J, Nauck M, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo controlled and active comparator controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392:2180-93. doi:10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
29. Wilson J, Nikoioenejad A, Robins D, et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(12):2451-9. doi:10.1111/dom.14174.
30. Hartman M, Sanyal A, Loomba R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1352-5. doi:10.2337/dc19-1892.
31. Bastin M, Andreev F. Dual GIP–GLP1-Receptor Agonists In The Treatment Of Type 2 Diabetes: A Short Review On Emerging Data And Therapeutic Potential. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1973-85. doi:10.2147/DMSO.S191438.
32. Medicine Matters diabetes. A quick guide to the SURPASS and SURMOUNT trials. <https://diabetes.medicinematters.com/tirzepatide/type-2-diabetes/a-quick-guide-to-the-surpass-and-surmount-trials/18478154>. (14 October 2020).
33. Rosenstock J, Wysham C, Frias J, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):143-55. doi:10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
34. Frias J, Davies M, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385:503-15. doi:10.1056/NEJMoa2107519.
35. Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10300):583-98. doi:10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
36. Finan B, Capozzi M, Campbell J. Repositioning glucagon action in the physiology and pharmacology of diabetes. *Diabetes*. 2020;69(4):532-41. doi:10.2337/dbi19-0004.
37. Kim T, Nason S, Holleman C, et al. Glucagon receptor signaling regulates energy metabolism via hepatic farnesoid X receptor and fibroblast growth factor 21. *Diabetes*. 2018;67(9):1773-82. doi:10.2337/db17-1502.
38. Shankar S, Shankar R, Mixson L, et al. Native oxyntomodulin has significant glucoregulatory effects independent of weight loss in obese humans with and without type 2 diabetes. *Diabetes*. 2018;67(6):1105-12. doi:10.2337/db17-1331.
39. Ambery P, Parker V, Stumvoll M, et al. MEDI0382, A GLP-1 and glucagon receptor dual agonist, in obese or overweight patients with type 2 diabetes: a randomised, controlled, double-blind, ascending dose and phase 2a study. *Lancet*. 2018;391(10140):2607-18. doi:10.1016/S0140-6736(18)30726-8.
40. Parker V, Robertson D, Wang T, et al. Efficacy, safety, and mechanistic insights of cotadutide, a dual receptor glucagon-like peptide-1 and glucagon agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:803-20. doi:10.1210/clinem/dgz047.
41. Asano M, Sekikawa A, Kim H. Pharmacokinetics, safety, tolerability and efficacy of cotadutide, a glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor dual agonist, in phase 1 and 2 trials in overweight or obese participants of Asian descent with or without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1859-67. doi:10.1111/dom.14412.
42. Nahra R, Wang T, Gadde K, et al. Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1433-42. doi:10.2337/dc20-2151.
43. Tillner J, Posch M, Wagner F, et al. A novel dual glucagon-like peptide and glucagon receptor agonist SAR425899: results of randomized, placebo-controlled first-in-human and first-in-patient trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(1):120-8. doi:10.1111/dom.13494.
44. Schiavon M, Visentin R, Göbel B, et al. Improved postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes by the dual glucagon-like peptide-1/glucagon receptor agonist SAR425899 in comparison with liraglutide. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1795-805. doi:10.1111/dom.14394.
45. Alexiadou K, Tan T. Gastrointestinal Peptides as Therapeutic Targets to Mitigate Obesity and Metabolic Syndrome. *Curr Diab Rep*. 2020;20(7):26. doi:10.1007/s11892-020-01309-9.
46. Buse J, Wexler D, Tsapas A, 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;63:221-8. doi:10.1007/s00125-019-05039-w.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович



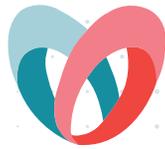
ПОСЕЩАЕМОСТЬ SCARDIO.RU: ПРОСМОТРЫ



более
40 000
пользователей

более
60
специальностей

14 000 кардиология
12 100 терапия
5 500 неврология
4 800 эндокринология
3 800 функциональная диагностика
2 200 педиатрия
1 540 сердечно-сосудистая хирургия
1 500 анестезиология и реаниматология
а также: акушерство и гинекология, психиатрия, скорая медицинская помощь, клиническая лабораторная диагностика и другие



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



27–28 МАЯ 2022 ГОДА | РЯЗАНЬ

10 ИЮНЯ 2022 ГОДА | ИРКУТСК

7–8 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ