

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Эффективность физической реабилитации
пациентов с ХСН после перенесенного ИМ

Временная механическая циркуляторная поддержка
трансаортальным устройством с пульсирующим
кровотоком iVAC 2L при ЧКВ высокого риска

Мультипараметрическое УЗИ печени
у пациентов кардиологического профиля
с избыточной массой тела

Оценка факторов кардиометаболического риска
у женщин с раком молочной железы до и после
химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

Эффективность АСК с содержанием буфера
и АСК в кишечнорастворимой оболочке
по воздействию на агрегацию тромбоцитов (КАСКАД)

Применение фиксированной комбинации
телмисартана и индапамида для лечения АГ.
Резолюция Совета Экспертов

Гипертриглицеридемии — современное состояние
вопроса

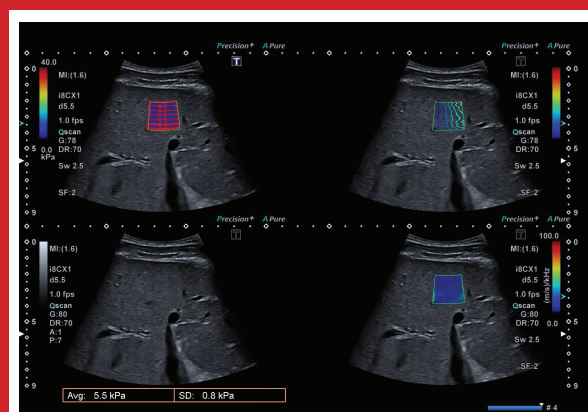


Рис. 2. Правила проведения ультразвуковой эластографии печени.
См. на стр. 53.



В ФОКУСЕ:

Современные достижения в кардиологии

ПОВЫШЕННОЕ СОДЕРЖАНИЕ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В КРОВИ – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ¹

ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИИ:



Всем лицам старше 40 лет рекомендуется скрининг, включающий анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (липидный профиль) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE-2



Определение ХС не-ЛВП рекомендовано всем пациентам для дополнительной оценки риска в системе SCORE-2



Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень

ТГ 1,7 ммоль/л

Класс	Уровень
IIa	C

АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Категория пациентов	Высокого и очень высокого риска, достигшим на терапии статинами уровня ТГ 1,7–2,3 ммоль/л	С уровнем ТГ > 2,3 ммоль/л на терапии статинами	С уровнем ТГ > 5,0 ммоль/л
Рекомендация	➔ ➕ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 грамм 2 раза в день	➔ ФЕНОФИБРАТ ФЕНОФИБРАТ + СТАТИН предпочтительно в одной таблетке* — ИЛИ — ➕ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день	➔ ФЕНОФИБРАТ И ➕ Лекарственный препарат ПНЖК ОМЕГА-3 доза: до 2 г 2 раза в день
Класс	IIa	IIa	IIa
Уровень	B	B	B



Достижение и удержание целевого уровня ХС ЛНП, ТГ является ключевым фактором, влияющим на прогноз и улучшающим сердечно-сосудистые исходы у пациентов как с ССЗ, так и с СД

ВАЖНЫМИ ЦЕЛЯМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ЯВЛЯЮТСЯ:



максимальное снижение риска развития ССО и смертельных исходов;



коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, избыточная масса тела, ожирение, гипергликемия, АГ).

1. Nordestgaard B. G. (2016). Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. Circulation research, 118(4), 547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>. * Зарегистрирован розувастатин+фенофибрат; ЦУ – целевой уровень; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛНП – холестерин липопротеинов невысокой плотности; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; СД – сахарный диабет; ССО - сердечно-сосудистые осложнения; АГ - артериальная гипертензия. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023, https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/752_1, Дата доступа: 16.06.2023.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз»
Информация предоставлена исключительно для медицинских и фармацевтических работников



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 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, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

Подписано в печать: 14.02.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 30 (1) 2025

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) 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
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
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

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

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.*

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. 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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.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,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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.rosocardio.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

№ 30 (1) 2025

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobayakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

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)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

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

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, ИНФАРКТ МИОКАРДА

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.
Эффективность физической реабилитации пациентов
с хронической сердечной недостаточностью после
перенесенного инфаркта миокарда

7

CORONARY HEART DISEASE, MYOCARDIAL INFARCTION

Aronov D. M., Bubnova M. G.
Efficiency of physical rehabilitation of patients with heart
failure after myocardial infarction

КАРДИОХИРУРГИЯ

Аветисян Э. А., Дорогун О. Б., Красноперова Е. В.,
Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Баев А. Е., Шестакова Л. Г.,
Полонецкий О. Л., Базылев В. В., Евдокимов М. Е.,
Шматов М. Г., Певзнер Д. В.

Временная механическая циркуляторная поддержка
трансаортальным устройством с пульсирующим
кровотоком iVAC 2L при чрескожном коронарном
вмешательстве высокого риска — многоцентровой опыт

16

CARDIAC SURGERY

Avetisyan E. A., Dorogun O. B., Krasnoperova E. V.,
Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Baev A. E., Shestakova L. G.,
Polonetsky O. L., Bazylev V. V., Evdokimov M. E.,
Shmatkov M. G., Pevzner D. V.

Temporary mechanical circulatory support
with the iVAC 2L transaortic device in high-risk
percutaneous coronary intervention —
a multicenter experience

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ДИАГНОСТИКА

Малинова Л. И., Елебергенев В. Н., Толстов С. Н.,
Дудаков В. А., Денисова Т. П.

Клиническое значение осмолярности плазмы крови
при острой сердечной недостаточности у больных
инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

25

Malinova L. I., Elebergenev V. N., Tolstov S. N.,
Dudakov V. A., Denisova T. P.

Clinical significance of plasma osmolality in acute heart failure
in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В.,
Савинова Е. В.

Особенности простых маркеров воспаления в оценке
уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов
с острым коронарным синдромом

33

Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V.,
Savinova E. V.

Features of simple inflammation markers in assessing
the plaque vulnerability in patients with acute coronary
syndrome

Шошина А. А., Аншелес А. А., Насонова С. Н., Жиров И. В.,
Сергиенко В. Б., Терещенко С. Н.

Роль сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-пирофосфатом
в оценке эффективности терапии тафамидисом
на примере серии клинических случаев

41

Shoshina A. A., Ansheles A. A., Nasonova S. N., Zhiron I. V.,
Sergienko V. B., Tereshchenko S. N.

Role of ^{99m}Tc-pyrophosphate myocardial scintigraphy
in assessing the efficiency of tafamidis therapy:
a case series

Шестакова Д. Ю., Борсуков А. В., Скутарь А. И.,
Ахмедова А. Р.

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование
печени у пациентов кардиологического профиля
с избыточной массой тела: определение причины
фиброза и выраженности стеатоза

50

Shestakova D. Yu., Borsukov A. V., Skutar A. I.,
Akhmedova A. R.

Multiparametric ultrasound liver examination in cardiological
overweight patients: determining the cause of fibrosis
and severity of steatosis

ФАКТОРЫ РИСКА

Бродская Т. А., Саталкина Т. С., Гельцер Б. И.,
Котельников В. Н.

Оценка факторов кардиометаболического риска
у женщин с раком молочной железы до и после
химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

58

RISK FACTORS

Brodskaya T. A., Satalkina T. S., Geltser B. I.,
Kotelnikov V. N.

Evaluation of cardiometabolic risk factors in women
with breast cancer before and after chemotherapy
with doxorubicin and cyclophosphamide

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Э. С., Амирова А. Н., Корнейчук А. Д., Павликов Г. С., Бурханова Л. Р., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): обоснование и дизайн одноцентрового наблюдательного сравнительного исследования

Малев Э. Г., Реева С. В., Омельченко М. Ю., Митрофанова Л. Б., Тимофеев Е. В., Парфенова Н. Н., Лунева Е. Б.

Патогенетическая терапия пролапса митрального клапана

67

Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Filkova A. A., Tukhsanboev E. S., Amirova A. N., Korneichuk A. D., Pavlikov G. S., Burkhanova L. R., Meray I. A., Panteleev M. A., Sveshnikova A. N.

Efficacy of buffered and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes (CASCADE): rationale and design of a single-center observational comparative study

79

Malev E. G., Reeva S. V., Omelchenko M. Yu., Mitrofanova L. B., Timofeev E. V., Parfenova N. N., Luneva E. B.

Pathogenetic therapy of mitral valve prolapse

ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

EXPERT CONSENSUS

Конради А. О., Агеев Ф. Т., Галявич А. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ткачева О. Н.

Клиническое применение фиксированной комбинации телмисартана и индапамида для лечения артериальной гипертензии. Резолюция Совета Экспертов

88

Konradi A. O., Ageyev F. T., Galyavich A. S., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Tkacheva O. N.

Clinical use of a fixed-dose combination of telmisartan and indapamide in hypertension. Expert Council resolution

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

LIPID METABOLISM DISORDERS

Неешпапа А. Г., Каретникова В. Н., Кривошапова К. Е., Карпова Е. И., Коков А. Н., Барбараш О. Л.

Динапенсия и пресаркопения у пациентов с коронарным атеросклерозом: клинические предикторы и структурно-функциональные особенности сердца

92

Neeshpapa A. G., Karetnikova V. N., Krivoshapova K. E., Karpova E. I., Kokov A. N., Barbarash O. L.

Dynapenia and presarcopenia in patients with coronary atherosclerosis: clinical predictors and cardiac structural and functional features

Корнева В. А., Кузнецова Т. Ю.

Анализ факторов риска аортального стеноза у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

101

Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu.

Analysis of risk factors for aortic stenosis in patients with familial hypercholesterolemia

Семенкин А. А., Мешков А. Н., Ежов М. В.

Гипертриглицеридемия — современное состояние вопроса. Часть I: риски, физиология и патофизиологические аспекты, классификация и проблемы диагностики

107

Semenkin A. A., Meshkov A. N., Yezhov M. V.

Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part I: risks, physiology and pathophysiological aspects, classification and diagnostic problems

Эффективность физической реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда

Аронов Д. М., Бубнова М. Г.

Цель. Изучение эффективности 6-мес. программы физических тренировок (ФТ) больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Включались больные (n=40) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <45% после перенесенного ИМ. Больные рандомизированы в основную ("О") группу (n=20) с выполнением ФТ на фоне медикаментозной терапии и контрольную ("К") группу (n=20) с приемом только медикаментозной терапии. Длительность ФТ и наблюдения составила 6 мес.

Результаты. По данным велоэргометрической (ВЭМ) пробы через 6 мес. у больных "О" группы достоверно увеличилась мощность (на 16,4%, $p<0,01$) и продолжительность (на 21,3%, $p<0,01$) физической нагрузки (ФН) против уменьшения этих параметров у больных "К" группы (на 13,9%, $p<0,01$ и 20,4%, $p<0,01$, соответственно). Только у тренировавшихся больных через 6 мес. увеличилась ФВ ЛЖ (на 6,5%, $p=0,03$) против ее уменьшения (на 8,6%, $p=0,024$) у больных "К" группы. Общее периферическое сопротивление сосудов на фоне ФТ через 6 мес. уменьшилось на 180 ± 64 дин $\cdot$ с $\cdot$ см⁻⁵ ($p=0,001$) и не изменялось в "К" группе. Показатели качества жизни (КЖ), оцениваемые по Миннесотскому опроснику, через 6 мес. улучшались на фоне ФТ (на $28,4\pm3,8\%$, $p=0,001$) и ухудшались при их отсутствии (на $26,9\pm3,6\%$, $p=0,001$). На фоне ФТ сократилось количество приступов стенокардии (на 31,1%, $p=0,022$), жалобы на одышку (на 15%, $p=0,044$) и утомляемость мышц при ФН (на 21,6%, $p=0,039$). В группе "К" эти показатели не изменились.

Заключение. 6-мес. программа ФТ больных ХСН II-III ФК по НУНА содействовала уменьшению выраженности клинических симптомов, улучшению переносимости ФН, параметров эхокардиографии и КЖ. Больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ целесообразно вовлекать в кардиореабилитационные программы, основанные на ФТ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиореабилитация, физические тренировки.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Аронов Д. М. — д.м.н., г.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-0484-9805, Бубнова М. Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mbubnova@gnicpm.ru

АД — артериальное давление, ВЭМ-проба — велоэргометрическая проба, ИМ — инфаркт миокарда, "К" группа — контрольная группы, КЖ — качество жизни, КР — кардиореабилитация, ЛЖ — левый желудочек, "О" группа — основная группа, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ФРС — физическая работоспособность, ФТ — физические тренировки, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиограмма, НУНА — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 13.05.2024

Рецензия получена 03.06.2024

Принята к публикации 10.09.2024



Для цитирования: Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Эффективность физической реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5950. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5950. EDN MGSEBV

Efficiency of physical rehabilitation of patients with heart failure after myocardial infarction

Aronov D. M., Bubnova M. G.

Aim. To study the effectiveness of a 6-month training program in patients with New York Heart Association (NYHA) class II-III heart failure (HF) after myocardial infarction (MI).

Material and methods. Patients (n=40) with left ventricular (LV) ejection fraction (EF) <45% after MI were included. Patients were randomized into the main group (n=20) with training and drug therapy and the control group (n=20) with therapy only. Training program and follow-up lasted 6 months.

Results. According to the bicycle ergometry after 6 months, the main group patients demonstrated a significant increase in the intensity (by 16,4%, $p<0,01$) and duration (by 21,3%, $p<0,01$) of physical activity (PA) against a decrease in these parameters in patients of control group (by 13,9%, $p<0,01$ and 20,4%, $p<0,01$, respectively). Only in the trained patients, LVEF increased after 6 months (by 6,5%, $p=0,03$) versus decrease (by 8,6%, $p=0,024$) in the control group. Systemic vascular resistance (SVR) against the background of physical training after 6 months decreased by 180 ± 64 dyn $\cdot$ s $\cdot$ cm⁻⁵ ($p=0,001$) and did not change in the control group. Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire parameters improved after 6 months with PA (by $28,4\pm3,8\%$, $p=0,001$) and worsened without it (by $26,9\pm3,6\%$, $p=0,001$). With the training program, there was a decrease in the number of angina attacks (by

31,1%, $p=0,022$), complaints of dyspnea (by 15%, $p=0,044$) and muscle fatigue (by 21,6%, $p=0,039$). In the control group, these indicators did not change.

Conclusion. The 6-month training program for patients with NYHA class II-III HF contributed to a decrease in the severity of clinical symptoms, improved tolerance to PT, echocardiography parameters and quality of life. It is advisable to involve patients with HF and reduced LVEF in cardiac rehabilitation programs based on physical training.

Keywords: heart failure, coronary artery disease, cardiac rehabilitation, physical training.

Relationships and Activities: none.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Bubnova M. G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942.

*Corresponding author: mbubnova@gnicpm.ru

Received: 13.05.2024 Revision Received: 03.06.2024 Accepted: 10.09.2024

For citation: Aronov D. M., Bubnova M. G. Efficiency of physical rehabilitation of patients with heart failure after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5950. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5950. EDN MGSEBV

Ключевые моменты

- Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) после перенесенного инфаркта миокарда существенно ухудшает переносимость физической нагрузки, качество жизни и выживаемость больных.
- Прогноз пациентов с ХСН — один из самых неблагоприятных, несмотря на внедрение в клиническую практику эффективных медикаментозных и аппаратных методов лечения.
- Вовлечение больных ХСН в программы кардиореабилитации, основанные на физических тренировках, приводит к повышению переносимости пороговой физической нагрузки, улучшению клинических симптомов и качества жизни уже через 3 мес. с нарастанием благоприятного эффекта через 6 мес.

Key messages

- The development of heart failure (CHF) after myocardial infarction significantly worsens exercise tolerance, quality of life and survival of patients.
- The prognosis of patients with HF is one of the most unfavorable, despite the introduction of effective treatment methods into practice.
- Involvement of patients with HF in cardiac rehabilitation programs based on physical training leads to an increase in exercise tolerance, improvement of clinical symptoms and quality of life after 3 months with an effect increase after 6 months.

В последнее десятилетие внимание кардиологов всего мира приковано к проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН). Количество пациентов с этим заболеванием постоянно увеличивается, особенно с возрастом [1]. В России за последние 10 лет их число практически удвоилось и достигло 12 млн, преимущественно за счет низких (III и IV) функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) [2]. Прогноз пациентов с ХСН — один из наиболее неблагоприятных, несмотря на внедрение в клиническую практику эффективных медикаментозных и аппаратных методов лечения. Среднегодовая смертность пациентов с ХСН в России составила 6%, что в 10 раз превышает ее уровень в общей популяции [2].

В этиологии ХСН важная роль отводится ишемической болезни сердца. По данным проспективного исследования "ПРИОРИТЕТ-ХСН" ишемическая болезнь сердца была причиной развития ХСН у 48,5% пациентов и у 2/3 пациентов — это систолическая ХСН [3]. Пятилетняя выживаемость (по данным российских регистров) больных ХСН после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) составила 58,5%, а при низкой фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — 37,4% [4].

Развитие ХСН резко ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов и переносимость физических нагрузок (ФН) [5]. Переносимость ФН — важная характеристика больных ХСН и более строгий предиктор

прогноза, чем ФВ ЛЖ и мозговой натрийуретический пептид [6].

В последние годы обсуждается вопрос вовлечения больных с ХСН в мультидисциплинарные программы кардиореабилитации (КР), включающие физические тренировки (ФТ), образовательную школу и психологическую поддержку [7]. Программа ФТ при ХСН нацелена на стабилизацию центральных гемодинамических параметров, улучшение периферического кровообращения, повышение выносливости и метаболической активности скелетной мускулатуры, уменьшение выраженности симптомов заболевания, повышение переносимости нагрузок и КЖ.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности 6-мес. программы ФТ у больных ХСН II-III ФК по НУНА, развившейся после перенесенного ИМ.

Материал и методы

В исследование было включено 40 мужчин в возрасте от 39 до 60 лет (средний возраст $54,9 \pm 4$ года) через 6 мес. и более после перенесенного ИМ, осложненного развитием ХСН II-III ФК по НУНА (с ФВ ЛЖ $<45\%$). Все больные перенесли передний трансмуральный или крупноочаговый ИМ в среднем от 1 до 10 лет назад. У 21 (52,5%) больного имелась хроническая аневризма сердца. В исследование не включались больные: с неконтролируемой артериальной гипертензией, ИМ давностью <6 мес., нестабильной стенокардией, со сложными нарушениями ритма и проводимости, планируемым чрескожным коронарным вмешательством или аортокоронарным шунтированием (или перенесшие их менее чем 6 мес.

Таблица 1
Основная характеристика больных ХСН,
включенных в исследование

Показатели	Группы	
	"О" (n=20)	"К" (n=20)
Возраст, лет (M±σ)	55,4±4	54,9±3,8
Вес, кг (M±σ)	78,6±2,4	76,5±1,8
Индекс массы тела, кг/м ² (M±σ)	26,6±1,4	25,9±0,9
ИМ в анамнезе, n (%)	20 (100)	20 (100)
Аневризма ЛЖ, n (%)	12 (60)	9 (45)
Коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	4 (20)	4 (20)
Больные с ХСН II ФК по NYHA, n (%)	13 (65)	14 (70)
Больные с ХСН III ФК по NYHA, n (%)	7 (35)	6 (30)
Нарушения ритма сердца, n (%)	9 (45)	8 (40)
Мощность переносимой нагрузки, Вт (M±σ)	66,5±4,3	69,0±3,5
ФВ ЛЖ, % (M±σ)	38,5±1,5	39,1±1,0
Артериальная гипертония, n (%)	4 (20)	5 (25)
Систолическое АД, мм рт.ст. (M±σ)	121,0±18	124,5±16,3
Диастолическое АД, мм рт.ст. (M±σ)	75,8±11,0	78,1±10,8
Больные с высшим образованием, n (%)	16 (80)	14 (70)
Больные с инвалидностью, n (%)	14 (70)	13 (65)

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

назад) и сопутствующими заболеваниями, угрожающими жизни.

До начала исследования все больные подписали информированное согласие на участие в нем. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации; протокол его был одобрен локальным этическим комитетом. На момент исследования все больные были компенсированы по симптомам сердечной и коронарной недостаточности, находились на оптимальной медикаментозной терапии, которая была подобрана за месяц до начала исследования.

Выполнено рандомизированное клиническое исследование (РКИ). После рандомизации (методом конвертов) пациенты распределялись в основную "О" группу и контрольную "К" группу по 20 человек в каждой. Больные "О" группы в дополнение к медикаментозной терапии включались в 6-мес. программу ФТ, специально разработанную для больных ХСН. Клинико-функциональная характеристика больных двух групп представлена в таблице 1.

Протокол обследования больных предусматривал: стандартный опрос; физикальное обследование; регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в состоянии покоя, лежа на спине, в 12 стандартных отведениях; мониторинг ЭКГ в течение 24 ч по общепринятой методике. Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялось по стандартной методике (на приборе фирмы "Acuson-128 XP", США) с определением линейных

и объемных показателей сердца (ФВ ЛЖ оценивалась по методу Симпсона).

Велоэргометрическая (ВЭМ) нагрузочная проба (на велоэргометре фирмы "Elema-Siemens-380", Швеция) проводилась на фоне медикаментозного лечения по методике, адаптированной для больных ХСН. Применялась ступенчатая, непрерывно возрастающая нагрузка. Начальная ступень составляла 30 Вт с увеличением на 10 Вт каждую минуту нагрузки; скорость педалирования — 60 оборотов в мин. Мощность ФН увеличивалась до появления клинических и/или ЭКГ критериев прекращения нагрузки (Всемирная организация здравоохранения, 1973, Аронов Д. М., 1995), или до субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по Andersen KL (1971). ЭКГ регистрировалось до, во время и после ВЭМ-пробы (через 30 сек 1, 2, 3, 4, 5, 7-10 мин. отдыха и далее до исчезновения патологических изменений, вызванных ФН). Артериальное давление (АД) и ЧСС регистрировали до, в конце каждой минуты ВЭМ-пробы и восстановительном периоде. "Двойное произведение" (в условных единицах, усл. ед.) на высоте ВЭМ-пробы вычислялось как максимальное ЧСС × систолическое АД, деленные на 100.

Для оценки КЖ пациентов использовался Миннесотский опросник (MLHFQ — Minnesota living with heart failure questionnaire), разработанный T. Rector, J. Cohn в 1987г специально для больных с ХСН. Он содержит 21 вопрос, ответы на которые позволяют определить, насколько имеющаяся ХСН в течение последнего месяца жизни ограничивала физические и социально-экономические возможности, а также снижала положительное восприятие жизни у этих больных. Больные самостоятельно заполняют опросник. Общая сумма баллов может быть от 0 до 105, где наихудший показатель КЖ — 105 баллов и наилучший — 0 баллов.

Обследование больных в исследовании выполнялось исходно, через 3 и 6 мес.

Методика ФТ. Исходно формировались две тренировочные группы больных: "слабая" и "сильная". В "слабую" группу вошли больные ХСН III ФК с ФВ ЛЖ <35%; в "сильную" группу — больные ХСН II ФК с ФВ ЛЖ от 35% до 45%. В ходе каждого тренировочного занятия за больными осуществлялся медицинский контроль. Перед каждой тренировкой с больными проводилось собеседование и осмотр (аускультация сердца и легких, измерение АД, ЧСС и веса тела). У больных с нарушениями ритма сердца перед каждым занятием и после него регистрировалась ЭКГ. К занятию допускались только больные со стабильным клиническим состоянием и отсутствием изменений со стороны показателей сердечно-сосудистой системы. Уровни АД и ЧСС также измерялись в течение каждого тренировочного занятия и после его окончания.

Таблица 2

Динамика показателей ФРС по данным ВЭМ-пробы у больных ХСН за период ФТ и наблюдения

Показатели (M±σ)	"О" группа			"К" группа		
	Исходно (n=20)	3 мес. (n=20)	6 мес. (n=19)	Исходно (n=20)	3 мес. (n=18)	6 мес. (n=17)
Мощность ФН, Вт	66,5±4,3	73,5±3,7*	77,4±4**	69,0±3,5	63,3±3,2*##	59,4±3,2*##
Продолжительность ФН, мин	4,7±0,4	5,3±0,4*	5,7±0,4**	4,9±0,3	4,3±0,3*##	3,9±0,3*##
ЧСС на пике ФН, уд./мин	110,1±3,4	109,0±3,5	105,3±4,0	114,0±3,7	102,0±3,5*	105,1±3,7*
САД на пике ФН, мм рт.ст.	153,7±5,5	155,1±5,3	151,0±5,6	153,1±4,9	148,2±5,0	152,0±6,9
ДАД на пике ФН, мм рт.ст.	94,2±2,7	95,2±2,9	94,1±3,3	92,5±2,5	89,1±3,2	90,2±3,2
Двойное произведение на пике ФН, усл. ед.	171,0±10,5	171,2±10,0	160,0±11	176,0±9,5	153,0±9,1*	159,7±12,3*

Примечание: достоверность различий: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — по сравнению с показателем "исходно"; ## — $p < 0,01$ — сравнение между показателями основной и контрольной групп в точках "исходно-исходно", "через 3 мес. — 3 мес." и "через 6 мес. — 6 мес."

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ФН — физическая нагрузка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Критерии отстранения от занятий включали: приступ стенокардии во время ФТ, потребовавший прием нитроглицерина; появление одышки, чувства нехватки воздуха, цианоза, холодного пота, кашля (или других признаков усугубления левожелудочковой недостаточности), нарушения ритма сердца, резкое снижение или повышение ($>180/100$ мм рт.ст.) АД; наличие или возникновение во время ФТ головной боли, головокружения, пошатывания, слабости; травму пациента во время тренировки.

Комплекс ФТ состоял из дыхательной и общеукрепляющей гимнастики, упражнений на велотренажерах и силовых тренажерах. Объем и интенсивность тренирующей нагрузки увеличивались постепенно до достижения уровня интенсивности, необходимой для обеспечения оздоровительного воздействия. Этот уровень не превышал 50% в "слабой" группе и 75% в "сильной" группе от их индивидуальной пороговой мощности ФН при ВЭМ-пробе. В тренировочную программу включались и специально подобранные физические упражнения с влиянием на моторно-висцеральные рефлексы сегментов спинного мозга на уровне С3-С4 и Д1-Д8, иннервирующих сердце и стимулирующих механизмы компенсации как центрального, так и периферического звена кровообращения.

Программа тренировочного занятия разделялась на три периода, продолжительность каждого определялась количеством тренировочных занятий: 1) вводно-адаптационный или подготовительный период (до 28 занятий) с выполнением упражнений в щадящем режиме (напряжение-расслабление) 3 раза в нед., продолжительность первых 6-8 занятий составляла 20-25 мин и в дальнейшем возрастала до 45 мин; 2) основной период (до 40 занятий) с присоединением к гимнастическим упражнениям вело- и силовых тренажеров в щадяще-тренирующем режиме и продолжительностью тренировочных занятий до 60 мин; 3) далее поддерживающий период с переходом на тренирующий режим и возможной

продолжительностью ФТ до 90 мин. Общая длительность программы ФТ и наблюдения составила 6 мес.

Статистический анализ результатов исследования проводили в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis System, США). Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определяли интервал вариации (минимум и максимум) и рассчитывали среднегрупповое значение (M), среднее квадратическое отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (σ). Для всех показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале (наличие побочных явлений и пр.), оценивали соответствующие частоты выявления различных градаций показателя в процентах. Статистическую достоверность различий между значениями количественных показателей в разных группах больных вычисляли с помощью модифицированного t-критерия Стьюдента для независимых выборок (с учетом проверки на равенство или неравенство среднеквадратических отклонений показателя для сравниваемых выборок), а ранговых показателей — по χ^2 критерию Фишера. Аналогично, сравнение частотных показателей (в %) выполняли в соответствии с предназначенной для этого формулой по t-критерию Стьюдента. Связи между количественными показателями оценивали по величине коэффициентов линейной корреляции, а достоверность корреляционных коэффициентов — по соответствующим формулам для t-критерия Стьюдента. Дополнительно были рассчитаны корреляционные матрицы, связывающие между собой характер и выраженность динамики разных показателей за время наблюдения больных. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты

Больные обеих групп в период наблюдения получали стандартную медикаментозную терапию: все

Таблица 3

Динамика мощности ФН по данным ВЭМ-пробы у больных ХСН разных ФК по NYHA за период ФТ и наблюдения

ФК ХСН по NYHA	Мощность ФН, Вт ($M \pm \sigma$)					
	"О" группа			"К" группа		
	Исходно	3 мес.	6 мес.	Исходно	3 мес.	6 мес.
II ФК	73,2 $\pm$ 5,2 (n=13)	80,3 $\pm$ 4,1* (n=13)	83,7 $\pm$ 5,4* (n=12)	72,2 $\pm$ 4,5 (n=14)	66,3 $\pm$ 4,3** (n=12)	63,5 $\pm$ 5,1*** (n=11)
III ФК	54,1 $\pm$ 4,3 (n=7)	60,2 $\pm$ 3,0* (n=7)	67,5 $\pm$ 2,8** (n=7)	61,6 $\pm$ 3,1 (n=6)	58,3 $\pm$ 4,1 (n=6)	53,1 $\pm$ 4,2*** (n=6)

Примечание: достоверность различий: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — по сравнению с показателем "исходно"; # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$ — сравнение между показателями основной и контрольной групп в точках "исходно-исходно", "через 3 мес. — 3 мес." и "через 6 мес. — 6 мес."

Сокращения: ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и диуретики, бета-адреноблокаторы — 17 (85%) больных "О" группы и 15 (75%) больных "К" группы, нитраты длительного действия для профилактики приступов стенокардии — 16 (80%) больных и 15 (75%) больных, соответственно, амиодарон — 3 (15%) больных и 5 (25%) больных, соответственно. Ацетилсалициловую кислоту не получал ни один больной из "К" группы из-за противопоказаний. Достоверных различий в частоте приема препаратов между группами не было (во всех случаях $p > 0,05$).

Динамика показателей физической работоспособности

Больные ХСН обеих групп исходно не различались по показателям физической работоспособности (ФРС). Результаты ВЭМ-пробы исходно, через 3 и 6 мес. представляются в таблице 2. Под влиянием ФТ у больных произошло достоверное повышение пороговой мощности ФН уже к 3 мес. (на 10,2%) с её ростом (на 16,4% от исходного) к 6 мес. В "К" группе, напротив, пороговая мощность к ФН снижалась через 3 (на 8,3%) и 6 мес. (на 13,9% от исходного). Продолжительность ФН на фоне ФТ увеличилась (от исходного на 12,8% через 3 мес. и на 21,3% через 6 мес.), но достоверно снижалась в "К" группе (на 12,2% и 20,4%, соответственно). Таким образом, 6-мес. программа ФТ оказывала благоприятное воздействие на показатели ФРС больных ХСН.

В исследовании участвовали больные ХСН разных ФК по NYHA. У больных II ФК обеих групп толерантность к ФН за весь период наблюдения была достоверно выше, чем у больных III ФК (табл. 3). У тренировавшихся больных мощность ФН при ВЭМ-пробе достоверно возросла через 3 мес. (при II ФК на 9,7 $\pm$ 1,9% и III ФК на 11,3 $\pm$ 2,3%, $p > 0,05$ между подгруппами) и через 6 мес. (на 14,4 $\pm$ 2,2% и 24,8 $\pm$ 3,1%, соответственно, $p = 0,039$ между подгруппами). В "К" группе, напротив, имелась отрицательная динамика: мощность ФН при II ФК снижалась (от исходного) через 3 мес. на 8,2 $\pm$ 2,1% и 6 мес. на 12,1 $\pm$ 3,2%, при III ФК через 3 мес. оставалась на исходно низком значении со снижением на 14,1 $\pm$ 4,7% к 6 мес. наблюдения.

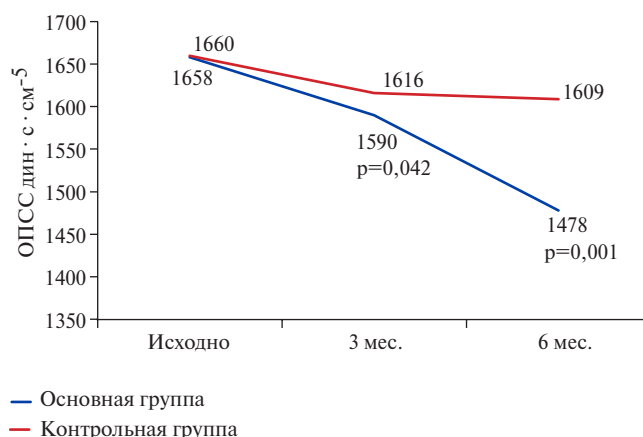


Рис. 1. Динамика ОПСС у больных ХСН "О" и "К" групп за период ФТ и наблюдения.

Сокращение: ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов.

Динамика параметров ЭхоКГ

Исходно больные ХСН "О" и "К" групп не различались по размеру левого предсердия (4,1 $\pm$ 0,1 см и 3,9 $\pm$ 0,1 см, соответственно), конечно-диастолическому (6,2 $\pm$ 0,1 и 5,9 $\pm$ 0,1 см) и конечно-систолическому (5,0 $\pm$ 0,2 и 4,8 $\pm$ 0,1 см) размерам ЛЖ, ФВ ЛЖ (38,5 $\pm$ 1,5 и 39,1 $\pm$ 1,0%) и минутному объему (5,1 $\pm$ 0,2 и 5,0 $\pm$ 0,3 л). За 6-мес. период наблюдения достоверных изменений параметров ЭхоКГ в обеих группах не произошло. В то же время ФВ ЛЖ через 6 мес. у больных "О" группы достоверно было несколько выше, чем в "К" группе (39,6 $\pm$ 1,4% vs 38,1 $\pm$ 1,3%, $p = 0,042$). Наиболее наглядные изменения ФВ ЛЖ через 6 мес. произошли у больных III ФК: она возрастала (на 6,5%, $p = 0,03$) в "О" группе и снижалась (на 8,6%, $p = 0,024$) в "К" группе.

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) на фоне ФТ уменьшалось через 3 мес. (на 68 $\pm$ 41 дин · с · см⁻⁵, $p = 0,042$) и через 6 мес. (на 180 $\pm$ 64 дин · с · см⁻⁵, $p = 0,001$), но не изменялось в "К" группе (рис. 1). Следует отметить, что у больных более тяжелого III ФК исходное ОПСС было выше как в "О" группе (1885,2 $\pm$ 91,1 vs 1536,1 $\pm$ 98 дин · с · см⁻⁵ при II ФК, $p = 0,043$), так и в "К" группе (1903,3 $\pm$ 86,4

Таблица 4

Динамика суммарного показателя КЖ у больных ХСН разных ФК по NYHA за период ФТ и наблюдения

ФК ХСН по NYHA	КЖ, баллы (M±σ)					
	"О" группа			"К" группа		
	Исходно	3 мес.	6 мес.	Исходно	3 мес.	6 мес.
II ФК	29,6±3,0	22,1±3,5*	18,5±3,4**	22,4±3,5	26,5±4,5 [#]	31,0±4,2* ^{##}
III ФК	55,2±5,1	48,0±5,1*	42,2±3,9**	54,3±7,6	57,4±6,4	64,2±7,1**

Примечание: 0 баллов — хорошее, 100 баллов — очень плохое; достоверность различий: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$ — по сравнению с показателем "исходно"; [#] — $p<0,05$, ^{##} — $p<0,01$ — сравнение между показателями основной и контрольной групп в точках "исходно-исходно", "через 3 мес. — 3 мес." и "через 6 мес. — 6 мес."

Сокращения: КЖ — качество жизни, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5

Основные субъективные причины снижения КЖ у больных ХСН за период ФТ и наблюдения

Причины снижения КЖ, n (%)	"О" группа			"К" группа		
	Исходно (n=20)	3 мес. (n=20)	6 мес. (n=19)	Исходно (n=20)	3 мес. (n=18)	6 мес. (n=17)
Мешала ли Вам сердечная недостаточность жить так, как хотелось бы, в течение последнего месяца, из-за:						
необходимости лежать в больнице	15 (75)	12 (60)	8 (42)*	12 (60)	12 (66)	15 (88)
необходимости отдыхать днем	12 (60)	10 (50)	8 (42)	12 (60)	12 (66)	14 (82)
трудности работать по дому	16 (80)	12 (60)	10 (53)*	16 (80)	16 (88)	15 (88)
трудности общения с близкими или друзьями	12 (60)	10 (50)	7 (37)*	9 (45)	12 (66)	14 (82)*
трудности получения заработка	10 (50)	10 (50)	9 (47)	8 (40)	8 (44)	10 (58)
невозможности заниматься спортом, хобби	10 (50)	8 (40)	6 (32)	6 (30)	8 (44)	9 (53)
нарушений сексуальной активности	14 (70)	12 (60)	11 (58)	10 (50)	12 (66)	12 (71)
ограничений в питании	6 (30)	4 (20)	3 (16)	4 (20)	5 (28)	5 (29)
появления чувства тревоги, депрессии	14 (70)	8 (40)	6 (32)*	9 (45)	12 (66)	13 (76)*
затрат на медицинскую помощь	17 (85)	17 (85)	17 (84)	16 (80)	16 (88)	15 (88)
побочного действия лекарств	6 (30)	2 (10)	1 (5,3)*	4 (20)	6 (33)	6 (35)
трудности сосредоточиться или запомнить	7 (35)	7 (35)	8 (40)	6 (30)	7 (41)	7 (41)
ощущения потери самоконтроля	13 (65)	12 (60)	10 (52)	12 (60)	11 (61)	11 (64)
трудности с поездками и посещениями мест вне дома	7 (35)	6 (30)	4 (21)	7 (35)	8 (44)	9 (53)

Примечание: достоверность различий * — $p<0,05$ — по сравнению с исходным уровнем внутри групп.

Сокращение: КЖ — качество жизни.

vs $1556,4 \pm 76,5$, соответственно, $p=0,041$). Через 6 мес. в "О" группе ОПСС достоверно уменьшилось при II ФК на 12,1% ($p=0,001$) и при III ФК на 10,1% ($p=0,034$), но в "К" группе оно не изменилось.

Динамика показателей КЖ

У больных с ХСН показатели КЖ оценивались по Миннесотскому опроснику, где наименьшее количество баллов соответствует наилучшему результату. КЖ у больных ХСН исходно было низкое: $38,4 \pm 4,3$ баллов в "О" группе и $32,1 \pm 5,0$ в "К" группе ($p>0,05$). Этот показатель достоверно улучшился (от исходного) на фоне ФТ: через 3 мес. на $18,1 \pm 2,4\%$ ($p=0,002$) и 6 мес. на $28,4 \pm 3,8\%$ ($p=0,001$). Напротив, в "К" группе КЖ снижалось (от исходного): через 3 мес. на $11,1 \pm 1,8\%$ ($p=0,031$) и 6 мес. на $26,9 \pm 3,6\%$ ($p=0,001$).

Наихудшие показатели КЖ исходно регистрировались при III ФК ХСН как в "О" ($55,2 \pm 5,1$ vs $29,6 \pm 3,0$ баллов при II ФК, $p=0,02$), так и "К" ($54,3 \pm 7,6$ vs $22,4 \pm 3,5$ баллов при II ФК, $p=0,022$)

группах. Такая направленность различий сохранялась в течение 6-мес. наблюдения. На фоне ФТ показатели КЖ достоверно улучшились (от исходного): у больных II ФК через 3 мес. на 25,3% и 6 мес. на 37,5%, а у больных III ФК — на 13,0% и 23,6%, соответственно (табл. 4). В "К" группе произошло достоверное ухудшение КЖ.

Основные причины снижения КЖ у больных обеих групп представлены в таблице 5. Наибольший процент больных ХСН "О" и "К" групп жаловались на трудности, связанные с выполнением работы по дому (80% и 80%, соответственно), необходимость тратить деньги на медицинскую помощь (85% и 80%) и проходить лечение в условиях стационара (75% и 60%). Больше половины больных "О" и "К" групп нуждались в дневном отдыхе (60% и 60%, соответственно), имели ограничения в сексуальной активности (70% и 50%), ощущали потерю самоконтроля (65% и 60%), жаловались на сложности во взаимоотноше-

ниях с близкими или друзьями (60% и 45%), тревогу и депрессию (70% и 45%). От 30 до 50% больных обеих групп ограничили свою трудовую деятельность, испытывали трудности в занятии любимым делом и хобби, указывали на невозможность удаления от дома из-за симптомов болезни, отмечали ухудшение памяти и невозможность сосредотачиваться.

Через 6 мес. ФТ уменьшилось число больных с жалобами на необходимость лечения в условиях стационара (на 44%), указывающих на трудности выполнения работы по дому (на 33,8%), испытывающих сложности во взаимоотношениях с близкими или друзьями (на 38,3%), страдающих от тревоги и депрессии (на 54,3%) (табл. 5). У больных "К" группы достоверного улучшения большинства параметров КЖ не произошло. Напротив, достоверно вырос процент больных с коммуникативными сложностями в отношении близких или друзей (на 55,6%), а также с симптомами тревоги и депрессии (на 44,4%).

Если исходно жалобы на побочные действия препаратов предъявлял каждый третий больной ХСН из "О" группы и каждый пятый из "К" группы, то через 6 мес. ФТ больные "О" группы стали лучше переносить терапию в отличие от больных "К" группы.

Динамика клинического состояния и течения заболевания

Все тренировавшиеся больные ХСН хорошо перенесли программу ФТ. Из "О" группы за период наблюдения (через 4 мес. от начала ФТ) выбыл только 1 (5%) больной по причине фибрилляции предсердий, приступ которой развился в домашних условиях и потребовал его госпитализации. Из "К" группы были 3 (15%) больных: один умер вследствие острого ИМ, у 2-го развилась нестабильная стенокардия, потребовавшая оперативного лечения, и 3-й скончался от некоронарогенной патологии (рак печени).

В целом стабильное течение заболевания фиксировалось у 95% больных "О" группы и у 85% больных "К" группы. Общее количество госпитализированных больных за 6-мес. наблюдение составило в "О" группе 5% (один больной с длительностью госпитализации 14 дней) и в "К" группе 25% (четверо больных со средней длительностью госпитализации $14,6 \pm 6,4$ дней).

Частота приступов стенокардии в неделю исходно была $6,1 \pm 0,9$ в "О" группе и $5,3 \pm 0,6$ в "К" группе. Через 6 мес. под влиянием ФТ она достоверно сократилась до $4,2 \pm 0,5$ (на 31,1%, $p=0,022$) и не изменилась в "К" группе ($5,5 \pm 0,6$). Уровни АД находились в пределах рекомендуемых значений исходно и через 6 мес.: в "О" группе $121,1 \pm 4,2/75,8 \pm 2,4$ мм рт.ст. и $124,8 \pm 4,0/76,5 \pm 3,1$ мм рт.ст., соответственно и в "К" группе $124,5 \pm 3,9/76,3 \pm 2,4$ мм рт.ст. и $124,7 \pm 4,1/74,6 \pm 3,3$ мм рт.ст. На одышку при ФН жаловалось исходно по 95% больных в обеих груп-

пах. Через 6 мес. на фоне ФТ их количество сократилось (до 80%, $p=0,044$) и не изменилось в "К" группе. Быстрая утомляемость при ФН беспокоила 90% больных "О" и 95% больных "К" групп, но через 6 мес. этот симптом встречался у 68,4% ($p=0,039$ к исходному) и 95% больных, соответственно. Больные обеих групп за период наблюдения не предъявляли жалобы на отеки нижних конечностей.

Обсуждение

Особенностью выполненного исследования было включение в программу КР, основанную на ФТ, больных ХСН в т.ч. и более тяжелых (III) ФК по NYHA. Серьезной проблемой для больных ХСН является плохая переносимость ФН [7]. В основе ее развития лежат мультифакторные патофизиологические механизмы, связанные с нарушением центральной гемодинамики, расстройствами периферического кровообращения и патологическим ремоделированием скелетных мышц [8, 9]. У больных ХСН при выполнении ФН отмечается малый прирост сердечного выброса, заметное повышение регионарного сосудистого сопротивления и венозного тонуса с парадоксальным снижением перфузии работающих скелетных мышц в ответ на чрезмерный вазоконстрикторный ответ [8, 10]. Это приводит к раннему сдвигу в сторону анаэробного метаболизма с накоплением лактата в крови и быстрым развитием мышечной усталости.

В ответ на механические (структурные) и метаболические изменения в работающих скелетных мышцах активируются механорецепторы ("механорефлекс") и метаборецепторы ("метаборефлекс") [9, 10]. Это повышает активность эргорецепторов (механизм "эргорефлекса"), что, в свою очередь, стимулирует симпатическую регуляцию, вызывает дисфункцию эндотелия сосудов с чрезмерной вазоконстрикцией и усиливает вентиляцию легких в ответ на ФН [10, 11]. Гиперактивность "эргорефлекса" (включая метабо- и механорефлексы) рассматривается в качестве независимого предиктора максимального потребления кислорода и вентиляционного эквивалента VE/VCO_2 (отношения вентиляции легких к продукции CO_2) и связывается со сниженной мышечной массой, что укладывается в известную "мышечную гипотезу" ("*muscle hypothesis*") ХСН [9, 10].

Клинические исследования и ряд метаанализов демонстрируют положительное влияние ФТ на повышение переносимости ФН, стабилизацию клинического статуса и улучшение КЖ у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [12-15].

В нашем РКИ у больных с ХСН после программы ФТ показатели ФРС достоверно увеличивались уже к 3 мес. с нарастанием благоприятного эффекта к 6 мес. В целом пороговая мощность нагрузки при ВЭМ-пробе через 6 мес. ФТ выросла на 16,4% (или

на 10,9 Вт) с более заметным эффектом у больных тяжелого III ФК (на 24,8% или на 13,4 Вт). В "К" группе ФРС постепенно снижалась. Это согласуется с данными метаанализа van Tol BAF, et al. (2006), включавшего 35 РКИ, где мощность нагрузки при ВЭМ-пробе у больных ХСН после ФТ увеличивалась в среднем на 14,3 Вт [12]. Данные метаанализа Tegegne TK, et al. (2022) также подтверждают повышение ФРС при ХСН и улучшение ФК ХСН по NYHA у 30% пациентов после курса ФТ [15]. Разумно предположить, что повышение толерантности к ФН под влиянием аэробных ФТ у больных ХСН в определенной степени есть следствие восстановления симпато-вагусного баланса и снижения гиперактивности "эргорефлекса" и "механорефлекса" через разные механизмы их действия [16, 17]. Все больше доказательств подтверждают позицию, что ФТ — это единственный признанный метод снижения гиперактивности "эргорефлекса" [10]. Повышение ФРС при ХСН напрямую связывают и со способностью ФТ предотвращать потерю мышечной массы, улучшать их структуру и функцию скелетных мышц уже через 6 нед. независимо от исходного объема потери мышечной массы [10, 11].

Метаанализы РКИ демонстрируют хотя и мало, но достоверную способность аэробной ФТ улучшать ФВ ЛЖ и сокращать объемы сердца у пациентов с ХСН. По данным нашего исследования аэробные ФТ за 6-мес. период отрицательно не влияли на параметры ЭхоКГ, напротив, ФВ ЛЖ у тренировавшихся была несколько выше. У больных с III ФК ХСН через 6 мес. ФТ произошло наглядное увеличение ФВ ЛЖ. Полученные результаты перекликаются с данными метаанализа Tucker WJ, et al. (2019), указывающими на умеренное увеличение сократительной способности миокарда при низкой ФВ ЛЖ только на фоне более длительных (от 6 мес. и более) ФТ [18]. Следует отметить, что улучшение ФВ ЛЖ — не обязательное условие для получения клинической пользы от ФТ при ХСН. У большинства пациентов с ХСН и низкой ФВ ЛЖ повышение переносимости ФН происходит и без достоверного улучшения сократительной способности сердца (ФВ ЛЖ) [19].

Снижение ОПСС в результате ФТ уже через 3 мес. с усилением этого эффекта через 6 мес. следует рассматривать как важное звено в доказательстве положительного воздействия тренирующей нагрузки на изменения периферического кровообращения при ХСН (в "К" группе — без изменений). Это согласуется с позицией о реализации положительного эффекта ФТ преимущественно за счет периферической адаптации, приводящей к большей экстракции кислорода скелетной мускулатурой, и в меньшей степени за счет изменений сократительной способности сердца.

У больных ХСН показатели КЖ в большей степени зависят от выраженности симптомов (быстрой

утомляемости, одышки, тревожности, депрессии, непереносимости ФН) [7]. У включенных в исследование больных снижение КЖ происходило по мере увеличения тяжести симптомов ХСН с наихудшими показателями при III ФК. На фоне ФТ заметное улучшение КЖ было уже в первые 3 мес. с большей выраженностью через 6 мес. По данным ряда метаанализов у пациентов с ХСН после ФТ можно ожидать улучшение показателей КЖ, определяемых по Миннесотскому опроснику, от 9,7 баллов до 10,38 баллов [12, 15]. В нашем исследовании улучшение КЖ на фоне ФТ в среднем составило 10,9 балла против его ухудшения (на 8,9 балла) при их отсутствии. Важно отметить, что улучшение КЖ у больных ХСН происходило во взаимосвязи с повышением порога переносимости ФН. Данные систематических обзоров и метаанализов подтверждают факт, что ожидать повышения толерантности к ФН можно только на фоне улучшения показателей КЖ [12-15].

Улучшение КЖ после курса ФТ напрямую было связано с уменьшением клинических симптомов ХСН и сокращением количества больных с жалобами на одышку, быструю утомляемость, тревожность и депрессию, сниженную повседневную физическую активность и коммуникативные трудности.

Улучшение переносимости ФН и показателей КЖ при ХСН может ассоциироваться с повышением выживаемости больных и снижением частоты госпитализаций, особенно при отдаленном наблюдении за больными ХСН, прошедшими курс физической реабилитации [14, 20, 21]. Так, повышение ФРС у больных с ХСН на 5% к должному значению сопровождалось снижением на 10% риска госпитализации по сердечно-сосудистой причине или всех случаев смерти в течение 2,5 лет после реабилитации [22]. В то же время вопрос влияния ФТ на показатели смертности при ХСН остается открытым, поскольку результаты некоторых метаанализов не показали достоверного изменения смертности.

В нашем РКИ за период 6-мес. наблюдения тренировавшиеся пациенты реже госпитализировались, чем пациенты "К" группы, и у них сократилось (на 31,1%) количество приступов стенокардии в неделю. В настоящее время накоплена достаточная доказательная база о безопасности физической реабилитации для больных ХСН, что хорошо продемонстрировало и наше исследование.

Ограничения исследования. В представленном исследовании эффективность ФТ на фоне медикаментозной терапии оценивалась только в группе мужчин, имеющих ограничения по возрасту. Это были лица только трудоспособного возраста. ХСН у включенных в исследование больных была ишемического генеза и развивалась после перенесенного ИМ. Период наблюдения за больными был ограничен продолжительностью активного применения курса ФТ.

Заключение

КР — неотъемлемая часть комплексного лечения пациентов с ХСН. При этом специальная программа ФТ, индивидуально адаптированная к каждому пациенту, есть важный действенный инструмент оптимизации эффективности медикаментозной терапии, повышения ФРС, стабилизации сократительной способности сердца, улучшения КЖ и клинического состояния больных ХСН, в т.ч. после перенесенного ИМ.

Улучшение функциональной способности больных ХСН под влиянием дозированных аэробных ФТ имеет огромное значение и для них, и в целом для общества. У больных появляется возможность более активно осуществлять свою повседневную деятельность, заниматься любимым делом, частично восстанавливать трудовую деятельность, улучшать восприятие

своего состояния, уровень благополучия и удовлетворенности жизнью. Однако участие пациентов с ХСН в программах КР недостаточное и составляет в разных странах от 10 до 20% [19]. Даже в клиническом исследовании HF-ACTION (Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), где максимально прилагались все усилия для сохранения высокой приверженности к выполнению программ КР, она составляла <30%. В последующие годы важной задачей должно стать более широкое вовлечение пациентов с ХСН в программы многокомплексной КР, основанной на ФТ.

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

Литература/References

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023;118(17):3272-87. doi:10.1093/cvr/cvac013.
2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
3. Shlyakhto EV, Belenkov YuN, Boytsov SA, et al. Interim analysis of a prospective observational multicenter registry study of patients with chronic heart failure in the Russian Federation "PRIORITET-CHF": initial characteristics and treatment of the first included patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5593. (In Russ.) Шляхто Е. В., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А. и др. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации "ПРИОРИТЕТ-ХСН": исходные характеристики и лечение первых включенных пациентов. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(10):5593. doi:10.15829/1560-4071-2023-5593. EDN AMDHTV.
4. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(6):4490. (In Russ.) Дракпина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
5. van den Berge JC, van Vark LC, Postmus D, et al. Determinants of quality of life in acute heart failure patients with and without comorbidities: a prospective, observational study. *Eur J Cardiovascular Nursing.* 2022;21:205-12. doi:10.1093/eurcn/zvab061.
6. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, et al. Variables measured during cardiopulmonary exercise testing as predictors of mortality in chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:780-9. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.050.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Buono MGD, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2209-25.
9. Piepoli MF, Crisafulli A. Pathophysiology of human heart failure: importance of skeletal muscle myopathy and reflexes. *Experimental Physiology.* 2014;99(4):609-15. doi:10.1113/expphysiol.2013.074310.
10. Aimo A, Saccaro LF, Borrelli C, et al. The ergoreflex: how the skeletal muscle modulates ventilation and cardiovascular function in health and disease. *Eur J Heart Failure.* 2021;23:1458-67. doi:10.1002/ehfj.2298.
11. Passantini A, Vecchia LAD, Corrà U, et al. The Future of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:709898. doi:10.3389/fcvm.2021.709898.
12. van Tol BAF, Huijsmans RJ, Kroon DW, et al. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: A meta-analysis. *Eur J Heart Failure.* 2006;8:841-50. doi:10.1016/j.ejheart.2006.02.013.
13. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise rehabilitation on exercise capacity and quality-of-life in heart failure: individual participant meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1430-43. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.072.
14. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2015;2(1):e000163. doi:10.1136/openhrt-2014-00016.
15. Tegegne TK, Rawstorn JC, Nourse RA, et al. Effects of exercise-based cardiac rehabilitation delivery modes on exercise capacity and health-related quality of life in heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Open Heart.* 2022;9:e001949. doi:10.1136/openhrt-2021-001949.
16. Antunes-Correa LM, Nobre TS, Groehs RV, et al. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307:1655-66. doi:10.1152/ajpheart.00136.2014.
17. Lelyavina TA, Sitnikova MYu, Galenko VL, et al. The role of muscle tissue in the pathogenesis of chronic heart failure — the potential of exposure (FORMA study). *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(10):58-65. (In Russ.) Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л. и др. Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности — возможности воздействия (исследование "ФОРМА"). *Российский кардиологический журнал.* 2019;(10):58-65. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-58-65.
18. Tucker WJ, Beaudry RI, Liang Y, et al. Metaanalysis of exercise training on left ventricular ejection fraction in heart failure with reduced ejection fraction: a 10-year update. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62:163-71. doi:10.1016/j.pcad.2018.08.006.
19. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure. *JACC Expert Panel. J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1454-69. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.030.
20. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1735-43. doi:10.1002/ehfj.1311.
21. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, et al., HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:1451-9. doi:10.1001/jama.2009.457.
22. Sabbag A, Mazin I, Rott D, et al. The prognostic significance of improvement in exercise capacity in heart failure patients who participate in cardiac rehabilitation programme. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:354-61. doi:10.1177/2047487317750427.



Временная механическая циркуляторная поддержка трансортальным устройством с пульсирующим кровотоком iVAC 2L при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска — многоцентровой опыт

Аветисян Э. А.¹, Дорогун О. Б.¹, Красноперова Е. В.¹, Тарасов Р. С.², Ганюков В. И.², Баев А. Е.³, Шестакова Л. Г.⁴, Полонецкий О. Л.⁴, Базылев В. В.⁵, Евдокимов М. Е.⁵, Шматков М. Г.⁵, Певзнер Д. В.¹

Цель. Провести анализ многоцентрового международного опыта процедур защищенного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) высокого риска с применением устройства временной механической циркуляторной поддержки (МЦП) трансортальным устройством с пульсирующим кровотоком iVAC 2L (PulseCath B. V., Нидерланды).

Материал и методы. В пилотное проспективно-ретроспективное международное многоцентровое наблюдательное исследование включались пациенты с многососудистым и/или комплексным поражением коронарного русла, показаниями к коронарной реваскуляризации и отказом кардио-команды от операции коронарного шунтирования и незащищенного ЧКВ ввиду высокого риска осложнений. ЧКВ проводилось с одномоментной временной МЦП устройством iVAC 2L в пяти клиниках России и Белоруссии.

Результаты. С февраля 2023г по февраль 2024г в исследование включено 24 пациента. Медиана возраста составила 69,0 лет (интерквартильный размах (ИКР): 63,5-71,8), 87,5% были мужчины. 20 пациентам (83,3%) проведено плановое ЧКВ и 4 пациентам (16,7%) при остром коронарном синдроме (ОКС): 3 с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и 1 с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Пациенту с ИМпST ЧКВ проводилось на фоне острой сердечной недостаточности (ОСН). Медиана времени МЦП составила 66,0 мин (ИКР: 43,0-98,0). Технический успех ЧКВ был достигнут у 100% пациентов. Медиана исходной и резидуальной оценки по шкале SYNTAX составили 35,0 баллов (ИКР: 25,6-41,4) и 8,0 баллов (ИКР: 5,0-17,5), соответственно. Медиана фракции выброса левого желудочка до ЧКВ и через 7 дней после составила 44,0% (ИКР: 31,0-54,0) и 48,0% (ИКР: 36,5-53,5), соответственно. В двух случаях (8,3%) отмечалось развитие крупных кровотечений из места доступа устройства МЦП. Наблюдалось 2 летальных исхода: во время планового ЧКВ в результате прогрессирования острой левожелудочковой недостаточности и в отсроченном периоде в результате септического шока после экстренного ЧКВ.

Заключение. ЧКВ с одномоментной МЦП устройством iVAC 2L является приемимой и относительно безопасной тактикой коронарной реваскуляризации у пациентов с высоким риском осложнений, в т.ч. в условиях ОКС и ОСН.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство высокого риска, механическая циркуляторная поддержка, острый коронарный синдром, iVAC 2L, острая сердечная недостаточность.

Отношения и деятельность: нет.

"Кардиология" Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь; ⁵ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Пенза, Россия.

Аветисян Э. А. — врач-кардиолог блока интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0331-2179, Дорогун О. Б.* — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-2586-4820, Красноперова Е. В. — ординатор отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-6673-5822, Тарасов Р. С. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией рентгенэндоваскулярной и реконструктивной хирургии сердца и сосудов отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3882-709X, Ганюков В. И. — д.м.н., зав. отделом хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-9704-7678, Баев А. Е. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8308-6254, Шестакова Л. Г. — д.м.н., профессор, зав. отделом экстракорпоральной поддержки жизни, ORCID: 0009-0004-3705-1829, Полонецкий О. Л. — к.м.н., зав. отделением рентген-эндоваскулярной хирургии, ORCID: 0009-0006-8989-8938, Базылев В. В. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0001-6089-9722, Евдокимов М. Е. — к.м.н., зав. отделением анестезиологии-реанимации, ORCID: 0000-0002-2434-7266, Шматков М. Г. — к.м.н., зав. отделением рентген-эндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-3553-4075, Певзнер Д. В. — д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
oleg.dorogun@gmail.com

ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИКР — интерквартильный размах, ЛЖ — левый желудочек, МЦП — механическая циркуляторная поддержка, ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 01.05.2024

Рецензия получена 20.06.2024

Принята к публикации 23.07.2024



¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Министерства науки и высшего образования России, Кемерово, Россия; ³Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ⁴ГУ Республиканский научно-практический центр

Для цитирования: Аветисян Э. А., Дорогун О. Б., Красноперова Е. В., Тарасов Р. С., Ганюков В. И., Баев А. Е., Шестакова Л. Г., Полонецкий О. Л., Базылев В. В., Евдокимов М. Е., Шматков М. Г., Певзнер Д. В. Временная механическая циркуляторная поддержка трансортальным устройством с пульсирующим кровотоком iVAC 2L при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска — многоцентровой опыт. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5856. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5856. EDN UYAWW

Temporary mechanical circulatory support with the iVAC 2L transaortic device in high-risk percutaneous coronary intervention — a multicenter experience

Avetisyan E. A.¹, Dorogun O. B.¹, Krasnoperova E. V.¹, Tarasov R. S.², Ganyukov V. I.², Baev A. E.³, Shestakova L. G.⁴, Polonetsky O. L.⁴, Bazylev V. V.⁵, Evdokimov M. E.⁵, Shmatkov M. G.⁵, Pevzner D. V.¹

Aim. To analyze the multicenter international experience of high-risk protected percutaneous coronary intervention (PCI) procedures using the transaortic temporary pulsatile mechanical circulatory support (MCS) device iVAC 2L (PulseCath B. V., Amsterdam, the Netherlands).

Material and methods. The pilot prospective-retrospective international multicenter observational study included patients with multivessel and/or complex coronary lesions, indications for coronary revascularization and refusal of the heart team from coronary artery bypass grafting and unprotected PCI due to a high risk of complications. PCI was performed with a temporary MCS using the iVAC 2L device in five clinics in Russia and Belarus.

Results. From February 2023 to February 2024, 24 patients were included in the study. The median age was 69,0 years (interquartile range (IQR): 63,5-71,8); 87,5% were men. Twenty patients (83,3%) underwent elective PCI and four patients (16,7%) due to acute coronary syndrome (ACS) as follows: three with non-ST-segment elevation myocardial infarction and one with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). The patient with STEMI underwent PCI against the background of acute heart failure (AHF). The median MCS time was 66,0 min (IQR: 43,0-98,0). Technical success of PCI was achieved in 100% of patients. The median initial and residual SYNTAX scores were 35,0 (IQR: 25,6-41,4) and 8,0 (IQR: 5,0-17,5), respectively. The median left ventricular ejection fraction before PCI and 7 days after was 44,0% (IQR: 31,0-54,0) and 48,0% (IQR: 36,5-53,5), respectively. In two cases (8,3%), major bleeding from the access site of the MCS device was observed. There were 2 fatal outcomes as follows: during elective PCI due to progression of acute left ventricular failure and in the late period due to septic shock after emergency PCI.

Conclusion. PCI with MCP by the iVAC 2L device is an applicable and relatively safe tactic of coronary revascularization in patients with a high risk of complications, including in the conditions of ACS and AHF.

Keywords: high-risk percutaneous coronary intervention, mechanical circulatory support, acute coronary syndrome, iVAC 2L, acute heart failure.

Relationships and Activities: none.

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; ³Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia; ⁴Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus; ⁵Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza, Russia.

Avetisyan E. A. ORCID: 0000-0002-0331-2179, Dorogun O. B.* ORCID: 0000-0002-2586-4820, Krasnoperova E. V. ORCID: 0000-0002-6673-5822, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X, Ganyukov V. I. ORCID: 0000-0002-9704-7678, Baev A. E. ORCID: 0000-0002-8308-6254, Shestakova L. G. ORCID: 0009-0004-3705-1829, Polonetsky O. L. ORCID: 0009-0006-8989-8938, Bazylev V. V. ORCID: 0000-0001-6089-9722, Evdokimov M. E. ORCID: 0000-0002-2434-7266, Shmatkov M. G. ORCID: 0000-0002-3553-4075, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065.

*Corresponding author:
oleg.dorogun@gmail.com

Received: 01.05.2024 **Revision Received:** 20.06.2024 **Accepted:** 23.07.2024

For citation: Avetisyan E. A., Dorogun O. B., Krasnoperova E. V., Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Baev A. E., Shestakova L. G., Polonetsky O. L., Bazylev V. V., Evdokimov M. E., Shmatkov M. G., Pevzner D. V. Temporary mechanical circulatory support with the iVAC 2L transaortic device in high-risk percutaneous coronary intervention — a multicenter experience. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5856. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5856. EDN UYAWW

Ключевые моменты

- В исследовании описан позитивный опыт использования устройства iVAC 2L при чрескожном коронарном вмешательстве высокого риска, в т. ч. при остром коронарном синдроме.
- В условиях механической циркуляторной поддержки устройством iVAC 2L технический успех процедуры чрескожного коронарного вмешательства был достигнут в 100% случаев.
- Одним из самых частых осложнений использования устройства является развитие насос-ассоциированных аритмий, которые носят доброкачественный характер.

Коронарная реваскуляризация, наряду с оптимальной медикаментозной терапией, является интервенцией, позволяющей улучшить функциональный статус и/или прогноз у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, многососудистым

Key messages

- The study describes the positive experience of iVAC 2L device use in high-risk percutaneous coronary intervention, including acute coronary syndrome.
- Under mechanical circulatory support with the iVAC 2L device, the technical success of the percutaneous coronary intervention procedure was achieved in 100% of cases.
- One of the most common complications of using the device are arrhythmias, which are benign in nature.

поражением коронарного русла и хронической сердечной недостаточностью. Методом выбора у пациентов с многососудистым или комплексным поражением является коронарное шунтирование, однако именно у этих пациентов зачастую операция на открытом сердце сопряжена с высоким риском осложнений [1]. В этом случае может быть рассмотрена реваскуляризация методом чрескожного коронарного

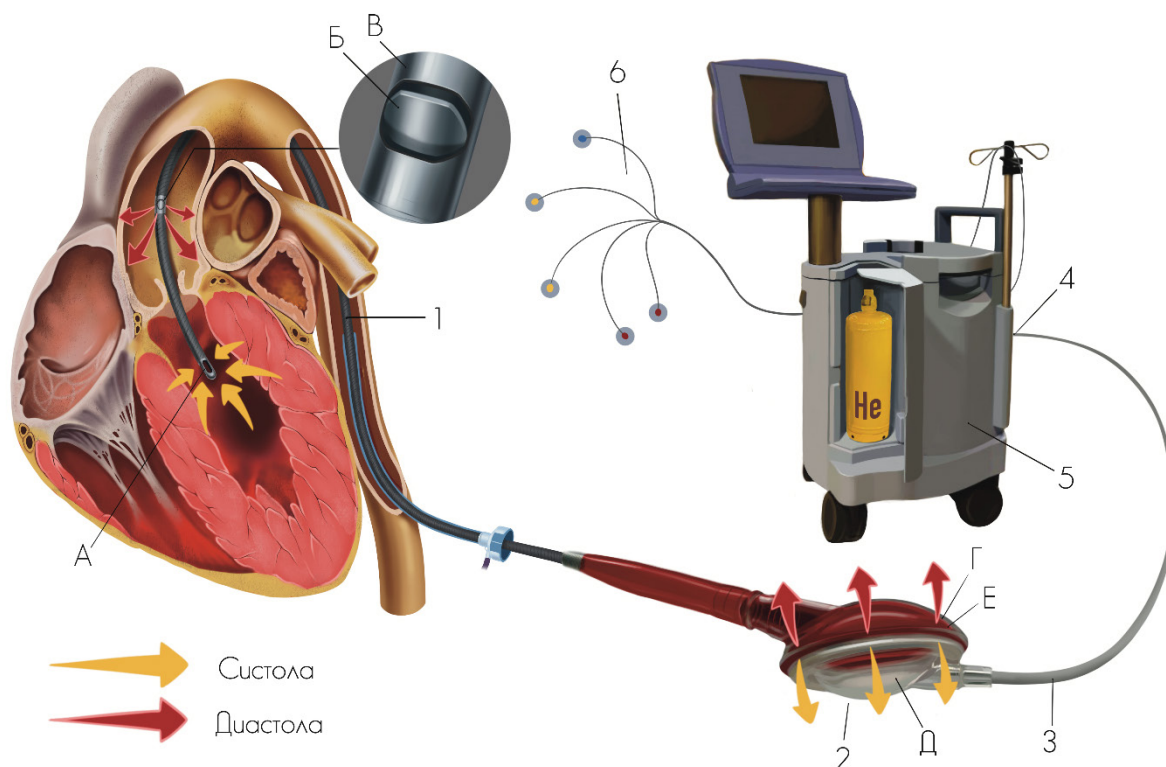


Рис. 1. Дизайн и принцип работы устройства iVAC 2L.

Примечание: кровоток в устройстве iVAC 2L поддерживается наполнением кровью камеры мембранного насоса в систолу (через дистальную заборную часть в левом желудочке) и выбросом крови из нее в диастолу (через проксимальную возвратную часть в восходящей аорте) благодаря нагнетанию в воздушную камеру мембранного насоса гелия консолью для внутриаортальной баллонной контрпульсации. Объем камеры мембранного насоса составляет 40 мл, объем вспомогательного выброса из левого желудочка при каждом цикле — 21 мл. Составные части системы: 1 — катетер насоса (А — заборная дистальная часть, Б — возвратная проксимальная часть, В — двусторонний клапан), 2 — мембранный двухкамерный насос (Г — камера крови, Д — камера гелия, Е — мембрана), 3 — воздушная линия, 4 — адаптер, 5 — консоль для внутриаортальной баллонной контрпульсации, 6 — электроды электрокардиографические. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

вмешательства (ЧКВ), но даже в малоинвазивной процедуре пациенту может быть отказано ввиду высокого риска перипроцедурных и поздних осложнений, нивелирующих пользу интервенции [1].

Одним из вариантов осуществления относительно безопасной реваскуляризации у этих больных является методика защищенного ЧКВ с применением устройств временной механической циркуляторной поддержки (МЦП) [1].

Защищенное ЧКВ предполагает имплантацию временного устройства МЦП непосредственно перед коронарной интервенцией, обеспечение вспомогательного кровообращения в период вмешательства и иногда в ранний послеоперационный период с целью снижения риска осложнений и/или обеспечения эффективного кровообращения в условиях развития осложнений (ишемия миокарда, гемодинамическая нестабильность, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, остановка кровообращения).

Показание к проведению защищенного ЧКВ определяется понятием ЧКВ высокого риска, которое

включает риски, связанные с пациентом, объемом сосудистого поражения и гемодинамическим статусом [2]. В определении ЧКВ высокого риска ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" особое место занимает оценка объема жизнеспособного миокарда, кровоснабжаемого целевым сосудом, по шкале Jeopardy [3, 4].

Устройство МЦП, применяемое для защиты ЧКВ, должно обеспечивать эффективное вспомогательное кровообращение, иметь хороший профиль безопасности и не быть противопоказано конкретному пациенту. На сегодняшний день трансаортальные непрерывно-поточные устройства семейства Impella рекомендованы для защиты ЧКВ высокого риска, т.к. являются наиболее изученными [2, 4]. Однако они не зарегистрированы на территории Российской Федерации, что ограничивает их использование.

Альтернативным устройством трансаортальной МЦП является iVAC 2L (PulseCath B. V., Нидерланды) [5]. Доказательные данные по применению этого устройства ограничены, однако схожий по характе-

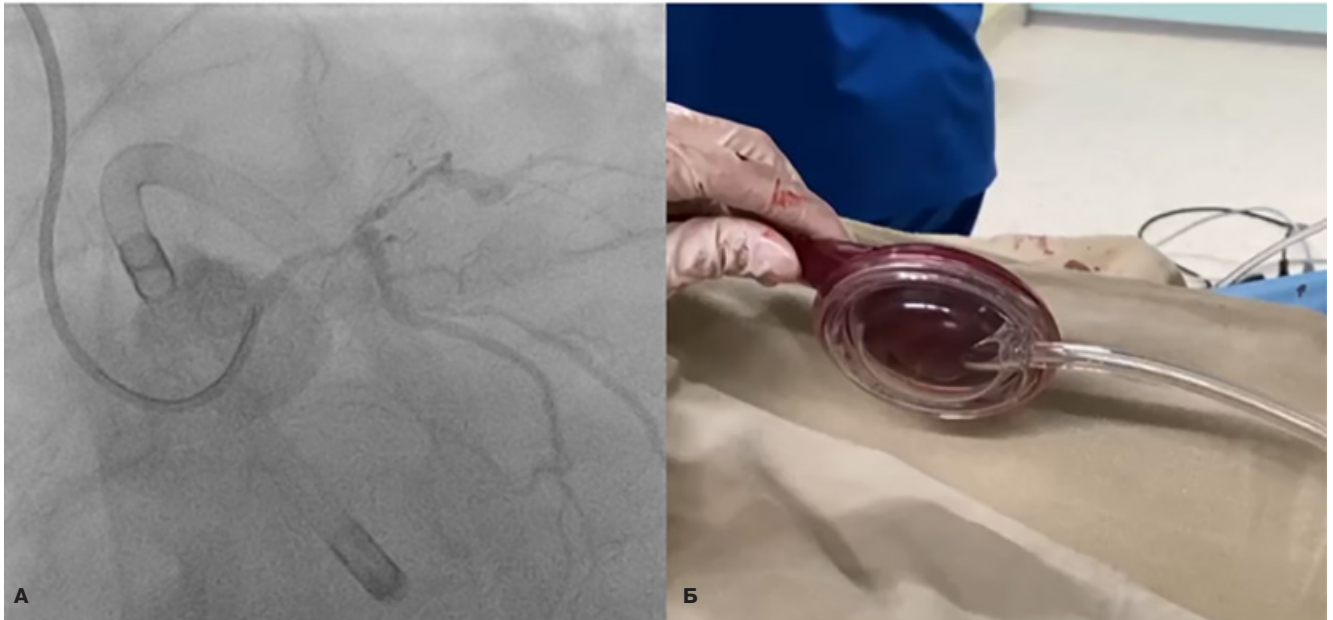


Рис. 2. А — устройство iVAC 2L в трансаортальной позиции. Б — мембранный насос.

ру с устройством Impella гемодинамический эффект и хороший профиль безопасности позволяют ожидать позитивного влияния на прогноз [6].

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В пилотное международное многоцентровое исследование включались пациенты с многососудистым и/или комплексным поражением коронарного русла, которым было отказано в проведении коронарного шунтирования, а риски ЧКВ определялись как высокие.

Все клинические решения принимались кардиокомандой учреждения. Риск ЧКВ оценивался по шкале CHIR (Complex High-Risk Indicated PCI) или на основании критериев ФГБНУ "НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" [2-4].

С целью МЦП применялась трансаортальная система с пульсирующим кровотоком iVAC 2L, состоящая из наружного двухкамерного мембранного насоса, кровяная камера которого соединена с катетером диаметром 17 Fr, а воздушная присоединяется к консоли для внутриаортальной баллонной контрпульсации (рис. 1). Чрескожный сосудистый доступ обеспечивался установкой интродьюсера 18 Fr в бедренную артерию, гемостаз — двумя сшивающими устройствами ProGlide.

Таблица 1

Противопоказания к применению iVAC 2L [5]

Стеноз бедренной артерии (диаметр <6 мм)
Стеноз или недостаточность аортального клапана
Механический аортальный клапан
Тромбоз левого желудочка
Правожелудочковая недостаточность*
Дефект межжелудочковой перегородки
Разрыв свободной стенки левого желудочка
Тампонада сердца
Недавнее (<6 мес.) острое нарушение мозгового кровообращения
Недавнее (<6 мес.) крупное кровотечение

Примечание: * — недостаточность правого желудочка является условным ограничением, нежели противопоказанием.

Катетер iVAC 2L позиционировался в левый желудочек (ЛЖ) на 2-3 см ниже клапана аорты под прямым рентгеноскопическим контролем (рис. 2). Синхронизация с фазами сердечного цикла осуществлялась по ЭКГ или проводилась асинхронная поддержка в условиях бради- и тахикардий, сердечно-легочной реанимации.

Антикоагуляция в течение процедуры обеспечивалась введением нефракционированного гепарина с достижением значений активированного времени свертывания не менее 200 сек.

Предварительно у всех пациентов были исключены противопоказания к имплантации устройства (табл. 1).

Стентирование коронарных артерий проводилось стентами с лекарственным покрытием 3 поколения.

Таблица 2

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Медиана возраста (ИКР), годы	69,0 (63,5-71,8)
Мужской пол, % (n)	87,5 (21)
Медиана ИМТ (ИКР), кг/м ²	28,4 (24,2-31,2)
Факторы риска	
Курение, % (n)	33,3 (8)
Артериальная гипертензия, % (n)	91,7 (22)
Сахарный диабет, % (n)	25,0 (6)
Дислипидемия, % (n)	75,0 (18)
Анамнестические данные	
Хроническая сердечная недостаточность, % (n)	
— со сниженной фракцией выброса	41,7 (10)
— с умеренно сниженной фракцией выброса	20,8 (5)
— с сохранной фракцией выброса	8,3 (2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, % (n)	62,5 (15)
Предшествующие ЧКВ, % (n)	25,0 (6)
Предшествующие коронарные шунтирования, % (n)	8,3 (2)
Желудочковые нарушения ритма, % (n)	16,7 (4)
Фибрилляция предсердий, % (n)	25,0 (6)
ОНМК, % (n)	20,8 (5)
Заболевание периферических артерий, % (n)	50,0 (12)
Хроническая болезнь почек (стадия С3а по KDIGO и выше), % (n)	37,5 (9)
Онкологическое заболевание, % (n)	12,5 (3)
Эхокардиографические параметры	
Недостаточность митрального клапана (3 степени и выше), % (n)	16,7 (4)
Медиана фракция выброса левого желудочка (ИКР), %	44,0 (31,0-54,0)

Сокращения: ИКР — интерквартильный размах, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Внутрисосудистая визуализация применялась по усмотрению оперирующей бригады.

С целью анализа статистических данных использовалось программное обеспечение The IBM® SPSS® Statistics. Оценка нормальности распределения количественных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выбор статистического критерия для сравнения количественных параметров для связанных выборок зависел от распределения: парный Т-тест Стьюдента для нормального распределения и критерий Уилкоксона для ненормального распределения.

Результаты

В серию клинических наблюдений было включено 24 пациента из 5 учреждений (22 пациента проспективно, 2 пациента ретроспективно). У 20 пациентов (83,7%) защищенное ЧКВ было плановым, у 4 пациентов (16,7%) процедура проводилась в условиях острого коронарного синдрома (ОКС), в т.ч. у 1 пациента с острой сердечной недостаточностью (ОСН). Исходные клинико-демографические характеристики указаны в таблице 2. Медиана фракции выброса ЛЖ составила 44,0% (интерквартиль-

ных размах (ИКР): 31,0-54,0), у 16,7% (n=4/24) отмечалась тяжелая митральная регургитация. Подавляющее большинство пациентов (83,3%) имели трехсосудистое поражение коронарного русла, медиана по шкале SYNTAX составила 35,0 баллов (ИКР: 25,6-41,4).

Всем пациентам была выполнена успешная имплантация устройства МЦП, медиана времени работы устройства составила 66,0 мин (ИКР: 43,0-98,0), у одного пациента МЦП была прекращена досрочно в связи с дислокацией устройства, в остальных случаях — после завершения ЧКВ. 13 пациентам процедура проводилась на фоне местной анестезии и умеренной внутривенной седации. 11 процедур проводилось на фоне общей анестезии и инвазивной механической вентиляции легких в связи с явлениями ОСН до процедуры и после плановой интубации. 1 пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) во время процедуры в связи с развитием остановки кровообращения.

У 2 из 24 пациентов процедура осложнилась остановкой кровообращения. У одного пациента остановка кровообращения по механизму желудочковой тахикардии наблюдалась на фоне ИВЛ, ОСН, после

Таблица 3

Характеристика выполненных процедур защищенного ЧКВ

Характеристика	Значение
Параметры коронарной ангиографии	
3-сосудистое поражение, % (n)	83,3 (20)
Поражение ствола левой коронарной артерии, % (n)	50,0 (12)
Медиана оценки по шкале SYNTAX (ИКР), баллы	35,0 (25,6-41,4)
Параметры ЧКВ	
Показание к ЧКВ:	
— стабильная стенокардия, % (n)	75,0 (18)
— ОКС, % (n)	16,7 (4)
Медиана длительности механической поддержки (ИКР), мин	66,0 (43,0-98,0)
Режим работы устройства:	
— internal, % (n)	29,2 (7)
— синхронизация по ЭКГ, % (n)	66,7 (16)
Использование внутрисосудистого ультразвукового исследования, % (n)	20,8 (5)
Медиана объема использованного контрастного вещества (ИКР), мл	300,0 (200,0-400,0)
Осложнения во время ЧКВ:	
— гипотензия/шок, % (n)	12,5 (3)
— сердечно-легочная реанимация, % (n)	8,3 (2)
— дислокация устройства, % (n)	8,3 (2)
— экстренная интубация, % (n)	4,2 (1)
— желудочковая экстрасистолия, % (n)	25,0 (6)
Смерть во время ЧКВ, % (n)	4,2 (1)

Сокращения: ИКР — интерквартильный размах, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 4

Результаты защищенного ЧКВ

Характеристика	Значение
Успешное стентирование, % (n)	100,0 (15)
Средняя резидуальная оценка по шкале SYNTAX (ИКР), баллы	8,0 (5,0-17,5)
Медиана количества стентированных стенозов (ИКР), n	3,0 (2,0-3,0)
Медиана ФВ ЛЖ через 7 дней после ЧКВ (ИКР), %	48,0 (36,5-53,5)
Осложнения после ЧКВ в течение госпитализации:	
— ОНМК, % (n)	0,0 (0)
— ОИМ, % (n)	0,0 (0)
— ОПП, % (n)	4,2 (1)
— Крупное кровотечение из места доступа по BARC (3 тип), % (n)	8,3 (2)
— Гемотрансфузии, % (n)	8,3 (2)
— Крупное кровотечение из иного источника по BARC (3 тип), % (n)	0,0 (0)
— Гемолиз, % (n)	0,0 (0)
Смерть после ЧКВ в течение госпитализации, % (n)	4,2 (1)

Сокращения: ИКР — интерквартильный размах, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОПП — острое почечное повреждение, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium.

позиционирования iVAC 2L в полость ЛЖ во время баллонной предилатации места стеноза в стволе левой коронарной артерии. После успешных реанимационных мероприятий наблюдалась дислокация устройства в восходящую аорту. Далее МЦП проводилась в супрааортальной позиции, выполнено успешное полное ЧКВ с отлучением от МЦП в рентген-операционной. Разрешение ОСН и отлу-

чение от ИВЛ наблюдалось в течение суток после реваскуляризации. У второго пациента остановка кровообращения наблюдалась после выполнения планового ЧКВ вследствие прогрессирования левожелудочковой недостаточности.

Данные о технических характеристиках вмешательства и перипроцедурных осложнениях представлены в таблице 3.

Таблица 5

Инвазивная оценка гемодинамики

	Медиана ЧСС (ИКР), уд./мин	Медиана среднего АД (ИКР), мм рт.ст.	Медиана сердечного выброса (ИКР), л/мин	Медиана ДЗЛА (ИКР), мм рт.ст.
До МЦП	67,0 (61,0-86,0)	87,0 (76,0-97,0)	4,64 (3,61-5,43)	15,0 (13,0-16,0)
На фоне МЦП	68,5 (63,5-102,3)	82,5 (72,5-89,0)	4,41 (3,98-5,08)	16,0 (15,0-18,0)
Значимость (двухсторонняя)	p=0,36	p=0,24	p=0,62	p=0,046
После МЦП*	67,0 (57,0-98,0)	88,0 (80,5-92,0)	4,07 (3,76-4,88)	16,0 (13,5-20,5)

Примечание: * — у 3 пациентов отсутствуют данные инвазивной гемодинамики после процедуры.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ИКР — интерквартильный размах, МЦП — механическая циркуляторная поддержка, ЧСС — частота сердечных сокращений.

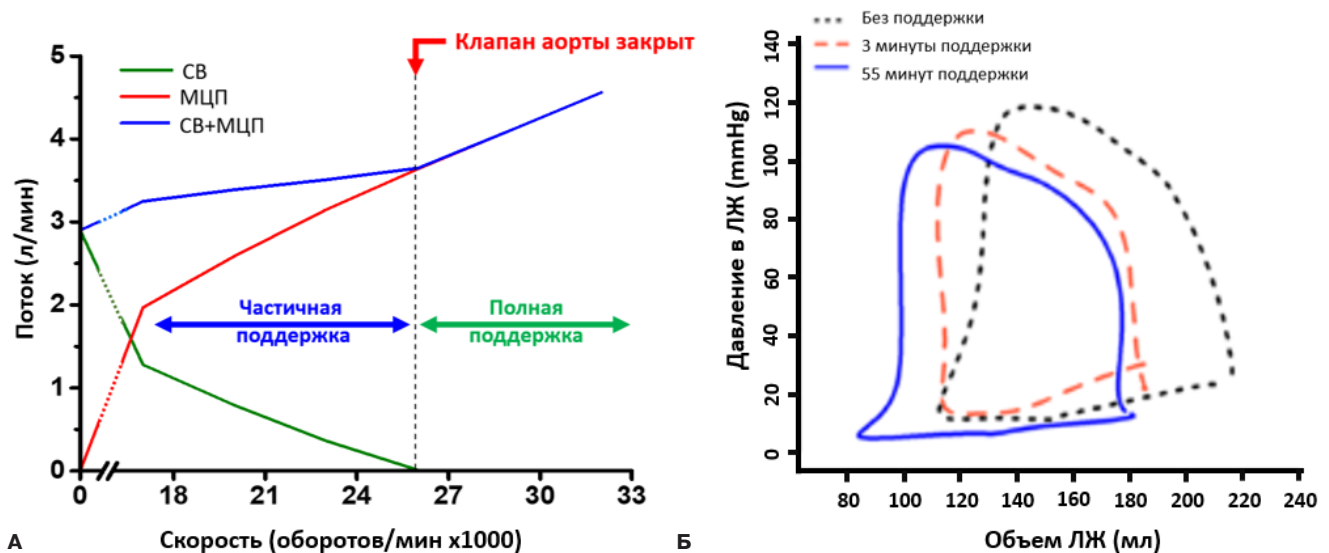


Рис. 3. А — динамика сердечного выброса и суммарного выброса в системную циркуляцию на фоне работы постоянно-поточного трансаортального насоса. Б — кривая давление-объем ЛЖ на фоне поддержки устройством iVAC 2L [5].

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МЦП — механическая циркуляторная поддержка, СВ — сердечный выброс.

Технический успех процедуры ЧКВ был достигнут в 100% случаев. Максимальная, по мнению оператора, реваскуляризация была выполнена у всех пациентов с достижением среднего резидуального SYNTAX 8,0 баллов (ИКР: 5,0-17,5). Отмечался статистически значимый прирост медианы фракции выброса ЛЖ до 48,0% через 7 дней после ЧКВ ($p=0,028$).

91,7% пациентов (22/24) были выписаны из стационара с улучшением общего состояния. Один пациент скончался во время планового вмешательства от прогрессирования недостаточности ЛЖ и второй в отдаленные сроки от экстренного ЧКВ на фоне ОКС и ОСН вследствие септического шока, источником которого служила внутрибольничная бактериальная пневмония. Данные о результатах вмешательства представлены в таблице 4.

9 пациентам (37,5%) проводилась инвазивная оценка гемодинамики путем катетеризации правых отделов сердца до вмешательства, на фоне МЦП и после отлучения. Результаты представлены в таблице 5.

Обсуждение

В современной отечественной практике доступными методиками МЦП являются внутриаортальная баллонная контрпульсация и вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация. Однако для процедуры защищенного ЧКВ рекомендованы трансаортальные насосы [2]. При этом, по результатам серии крупных исследований, среди трансаортальных устройств рекомендованы микроаксиальные насосы семейства Impella (Abiomed, США) [4].

Устройство iVAC 2L имеет ограниченную доказательную базу. Безопасность и эффективность при ЧКВ высокого риска были продемонстрированы в ряде клинических случаев и в небольших наблюдательных исследованиях. В них было показано, что устройство имеет хороший профиль безопасности, обладает существенным влиянием на гемодинамику и, вероятно, улучшает исходы в сравнении с ЧКВ без МЦП.

В работах den Uil CA, et al. ($n=14$) и Samol A, et al. ($n=20$) использование устройства ассоциировалось

с увеличением сердечного выброса и среднего артериального давления, при этом доля успешных ЧКВ достигла 100% [7, 8]. В исследовании Ameloot K, et al. сравнивалось использование нескольких видов устройств МЦП (iVAC 2L, Impella CP, HeartMate PNP (Abbott, США)) при ЧКВ высокого риска с проведением незащищенных процедур ($n=69$ vs $n=129$). По его итогам было выявлено, что защита ЧКВ устройством МЦП позволяет значимо повысить выживаемость в первые 24 ч и 30 дней (100% vs 95%, $p=0,04$ за 24 ч, 98% vs 87%, отношение шансов 10,32, 95% доверительный интервал: 1,34-79,31, $p=0,006$ за 30 дней). Устройство iVAC 2L применялось у 38% пациентов, субанализ по различным устройствам не проводился [9].

На сегодняшний день самым крупным исследованием, определившим ответчиков для устройства iVAC 2L, является PULSE Trial [10]. По его результатам улучшение параметров гемодинамики наиболее выражено у пациентов с перенесенным ОКС и тяжелой митральной регургитацией.

В нашем исследовании представлены наиболее крупные совокупные данные о применении транс-аортального устройства PulseCath iVAC 2L в России и Белоруссии. Впервые представлены данные о защищенном ЧКВ устройством iVAC 2L у пациентов с ОКС и ОШН.

Оценка гемодинамического эффекта iVAC 2L проводилась с помощью катетеризации правых отделов сердца и препульмональной термодиллюции у 9 пациентов (37,5%). Значимого прироста сердечного выброса на фоне гемодинамической поддержки не отмечалось. С нашей точки зрения, это связано с принципом работы транс-аортальных устройств и возможным перипроцедурным дефицитом ОЦК вследствие кровопотери при установке устройства и ЧКВ.

Как показано на рисунке 3 А, на фоне работы транс-аортальных устройств (на примере постоянно-поточного насоса Impella) происходит постепенное снижение собственного сердечного выброса по мере нарастания производительности насоса. При этом начальный темп прироста суммарного выброса в системную циркуляцию (при производительности насоса до 1,5-2 л/мин) небольшой, а на фоне абсолютного дефицита ОЦК, а также пульсового характера вспомогательного кровотока, он может вовсе отсутствовать.

На рисунке 3 Б показано, как меняется кривая давление-объем ЛЖ на фоне работы iVAC 2L — происходит ее объемная разгрузка. Это снижает работу желудочка, натяжение миокарда и потребление им кислорода, улучшается коронарная перфузия. Все эти гемодинамические эффекты, наряду с протезированием насосной функции сердца в моменты критического снижения собственного выброса могут позволить избежать фатальных осложнений ЧКВ.

В нашем пилотном исследовании у 2 пациентов (8,3%) наблюдались значимые кровотечения (3 тип по классификации BARC — Bleeding Academic Research Consortium) в ранний послеоперационный период из места артериального доступа устройства. Следует отметить, что у одного из пациентов отмечался выраженный кальциноз общей бедренной артерии, что послужило причиной несостоятельности швов ProGlide. Данный аспект в будущем учитывался при подборе пациентов.

По данным регистра PulseCath наиболее частыми осложнениями являются крупное кровотечение, значимое сосудистое осложнение или дыхательная недостаточность во время процедуры (10,7%), гемодинамическая нестабильность (7,7%), острое почечное повреждение, цереброваскулярное событие (острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака), осложнение места доступа (по 6,1%)¹.

Самым частым ассоциированным с МЦП осложнением в серии наших наблюдений выступали аритмии. У 5 пациентов (20,8%) в процессе работы устройства регистрировалась частая желудочковая экстрасистолия с эпизодами аллоритмии (преимущественно бигеминии) и пароксизмами неустойчивой мономорфной желудочковой тахикардии. Аритмии купировались при отключении устройства и возобновлялись с началом поддержки, что позволило судить об их связи с работой насоса. С точки зрения авторов, патогенез данных аритмий кроется в механическом раздражении выносящего тракта ЛЖ заборной частью катетера iVAC 2L.

В литературе нет данных о частоте развития насос-ассоциированных аритмий при поддержке iVAC 2L и методах их коррекции. У наших пациентов аритмии не имели очевидного негативного эффекта на гемодинамику, показатели работы устройства оставались целевыми, удавалось добиться технического успеха ЧКВ. В связи с этим, вероятно, аритмии при работе устройства iVAC 2L имеют доброкачественный характер и не требуют прерывания поддержки при условии стабильной гемодинамики.

В литературе данные о применении iVAC 2L при экстренных ЧКВ и ОШН ограничены [11, 12], но наш позитивный опыт позволяет задуматься о расширении показаний к применению МЦП устройством iVAC 2L при ЧКВ очень высокого риска.

Ограничения исследования. Небольшое количество наблюдений и отсутствие группы сравнения, что не позволяет судить о сравнительной эффективности и безопасности процедуры защищенного ЧКВ устройством iVAC 2L. Также у 3 пациентов отсутствовали данные инвазивной гемодинамики после процедуры.

¹ Pulsecath iVAC 2L Post-Market Surveillance Registry Report. https://www.pulsecath.com/wp-content/uploads/2022/12/PMS_report_marketing_R1058-1-2022.pdf (23 March 2024).

Заключение

В статье представлен уникальный опыт трансортальной МЦП устройством iVAC 2L при ЧКВ очень высокого риска у четырех пациентов с ОКС, из них у одного пациента с ОН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют

об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
2. Chieffo A, Dudek D, Hassager C, et al. Joint EAPCI/ACVC expert consensus document on percutaneous ventricular assist devices. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(5):570-83. doi:10.1093/ehjacc/zuab015.
3. Ganyukov V, Sucato V, Vereshchagin I, et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation support for high-risk percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021;22(5):423-4. doi:10.2459/JCM.0000000000001141.
4. Simonton C, Thompson C, Wollmuth JR, et al. The Role of Hemodynamic Support in High-risk Percutaneous Coronary Intervention. *US Cardiol Rev*. 2020;14:e13. doi:10.15420/icr.2015.10.139.
5. Bastos MB, Van Wiechen MP, Van Mieghem NM. PulseCath iVAC2L: next-generation pulsatile mechanical circulatory support. *Future Cardiol*. 2020;16(2):103-12. doi:10.2217/fca-2019-0060.
6. Samol A, Wiemer M, Kaese S. Comparison of a pulsatile and a continuous flow left ventricular assist device in high-risk PCI. *Int J Cardiol*. 2022;360:7-12. doi:10.1016/j.ijcard.2022.05.038.
7. Den Uil C, Daemen J, Lenzen M, et al. Pulsatile iVAC 2L circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2017;12(14):1689-96. doi:10.4244/EIJ-D-16-00371.
8. Samol A, Schmidt S, Zeyse M, et al. High-risk PCI under support of a pulsatile left ventricular assist device — First German experience with the iVAC2L system. *Int J Cardiol*. 2019;297:30-5. doi:10.1016/j.ijcard.2019.10.020.
9. Ameloot K, B Bastos M, Daemen J, et al. New-generation mechanical circulatory support during high-risk PCI: a cross-sectional analysis. *EuroIntervention*. 2019;15(5):427-33. doi:10.4244/EIJ-D-18-01126.
10. Bastos MB, McConkey H, Malkin O, et al. Effect of Next Generation Pulsatile Mechanical Circulatory Support on Cardiac Mechanics: The PULSE Trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022;42:133-42. doi:10.1016/j.carrev.2022.03.013.
11. Tzikas S, Papadopoulos CH, Evangelidou AP, et al. First implantation of the pulsatile left ventricular assist device iVAC2L in a heart failure patient infected with influenza type A. *Hellenic J Cardiol*. 2021;62(4):326-8. doi:10.1016/j.hjc.2020.05.002.
12. Delmas C, Porterie J, Jourdan G, et al. Effectiveness and Safety of a Prolonged Hemodynamic Support by the iVAC2L System in Healthy and Cardiogenic Shock Pigs. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:809143. doi:10.3389/fcvm.2022.809143.

Клиническое значение осмолярности плазмы крови при острой сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Малинова Л. И.¹, Елебергенев В. Н.¹, Толстов С. Н.^{1,2}, Дудаков В. А.², Денисова Т. П.¹

Цель. Оценить клиническое значение осмолярности плазмы крови и ее регуляции при острой сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда (ИМ) со стойким подъемом сегмента ST (ИМnST) в условиях различных стратегий реваскуляризации.

Материал и методы. В исследование включались пациенты, госпитализируемые с предварительным диагнозом ИМnST и клинически значимым диспноэ (n=198). Осмолярность плазмы крови определялась при поступлении расчетным методом. Для оценки интенсивности синтеза вазопрессина иммуноферментным методом определялся уровень копептина. В качестве конечной точки исследования использовались внутригоспитальная летальность и ранние осложнения ИМ.

Результаты. Пациенты в сформированной выборке были сопоставимы по полу, возрасту, основным факторам кардиоваскулярного риска и клиническому фенотипу ИМ, послужившего поводом для госпитализации. Наивысшая частота ранних осложнений ИМ и интрагоспитальная летальность была среди пациентов с исходной гипоосмолярностью плазмы крови (68,6 и 40,4%, соответственно). Сывороточный уровень копептина имел тенденцию к повышению у больных с исходно низкой осмолярностью плазмы (p=0,178). Исходно низкая осмолярность плазмы была ассоциирована с повышением риска летального исхода (отношение шансов 0,465, 95% доверительный интервал: 0,238-0,911, p=0,024), преимущественно за счет подгруппы больных с консервативной стратегией ведения (отношение шансов 0,335, 95% доверительный интервал: 0,140-0,803, p=0,012).

Заключение. Осмолярность плазмы крови, оцениваемая при поступлении, может быть использована для прогноза внутригоспитальной летальности при острой сердечной недостаточности у больных ИМnST.

Ключевые слова: острая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, осмолярность плазмы крови, копептин, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов; ²ГУЗ Областной клинический кардиологический диспансер, Саратов, Россия.

Малинова Л. И.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, ORCID: 0000-0002-0951-9314, Елебергенев В. Н. — ординатор 2-го года обучения кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, ORCID: нет, Толстов С. Н. — д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, руководитель регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0002-4546-9449, Дудаков В. А. — к.м.н., главный врач, ORCID: нет, Денисова Т. П. — д.м.н., профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, ORCID: 0000-0003-4931-0969.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): malinova.li@staff.sgm.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, ОН — острая сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ПЧКВ — первичное чрескожное интракоронарное вмешательство.

Рукопись получена 07.03.2024

Рецензия получена 14.05.2024

Принята к публикации 29.06.2024



Для цитирования: Малинова Л. И., Елебергенев В. Н., Толстов С. Н., Дудаков В. А., Денисова Т. П. Клиническое значение осмолярности плазмы крови при острой сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5824. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5824. EDN WHFSFB

Clinical significance of plasma osmolarity in acute heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

Malinova L. I.¹, Elebergenev V. N.¹, Tolstov S. N.^{1,2}, Dudakov V. A.², Denisova T. P.¹

Aim. To assess the clinical significance of plasma osmolarity and its regulation in acute heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) under various revascularization strategies.

Material and methods. The study included patients hospitalized with a preliminary diagnosis of STEMI and clinically significant dyspnea (n=198). Plasma osmolarity was determined upon admission by estimation. To assess the intensity of vasopressin synthesis, the copeptin level was determined using an enzyme immunoassay. The study endpoints were in-hospital mortality and early complications of MI.

Results. The patients in the sample were comparable by sex, age, major cardiovascular risk factors and clinical phenotype of MI that served as a reason for hospitalization. The highest rate of MI early complications and in-hospital mortality was among patients with initial plasma hypoosmolarity (68,6 and 40,4%, respectively). Serum copeptin levels tended to increase in patients with initially low plasma osmolarity (p=0,178). Low baseline plasma osmolarity was associated with an increased risk of death (odds ratio (OR) 0,465, 95% confidence interval (CI)

0,238; 0,911, p=0,024), mainly due to the subgroup of patients with a conservative management strategy (OR 0,335, 95% CI 0,140; 0,803, p=0,012).

Conclusion. Plasma osmolarity assessed upon admission can be used to predict in-hospital mortality in patients with acute heart failure and STEMI.

Keywords: acute heart failure, ST-segment elevation myocardial infarction, plasma osmolarity, copeptin, prognosis.

Relationships and Activities: none.

¹Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov; ²Regional Clinical Cardiology Dispensary, Saratov, Russia.

Malinova L. I.* ORCID: 0000-0002-0951-9314, Elebergenev V. N. ORCID: none, Tolstov S. N. ORCID: 0000-0002-4546-9449, Dudakov V. A. ORCID: none, Denisova T. P. ORCID: 0000-0003-4931-0969.

*Corresponding author:
malinova.li@staff.sgm.ru

For citation: Malinova L.I., Elebergenov V.N., Tolstov S.N., Dudakov V.A., Denisova T.P. Clinical significance of plasma osmolarity in acute heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5824. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5824. EDN WHFSFB

Received: 07.03.2024 **Revision Received:** 14.05.2024 **Accepted:** 29.06.2024

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Повышение осмолярности плазмы ассоциировано с риском неблагоприятных исходов при острой сердечной недостаточности или инфаркте миокарда.

Что нового?

- Гипоосмолярность плазмы сопровождается повышением риска внутригоспитальной летальности, значимым при консервативном ведении пациента с острой сердечной недостаточностью, осложнившей течение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Возможный вклад в клиническую практику

- Оценка осмолярности плазмы крови при поступлении в стационар больного с острой сердечной недостаточностью, осложнившей течение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, позволяет прогнозировать внутригоспитальную летальность и потенциально расширяет временные рамки для проведения реваскуляризации миокарда в категории больных высокого риска.

До настоящего времени оптимальная лечебная тактика при острой сердечной недостаточности (ОСН) вызывает дискуссии [1, 2]. Одной из частей патогенетического каскада ОСН является осмолярность плазмы крови как регулятор синтеза вазопрессина. Однако полного понимания особенностей взаимоотношения между осмолярностью плазмы крови и уровнем вазопрессина пока не достигнуто, особенно при ОСН, осложняющей течение инфаркта миокарда (ИМ).

Получены данные о прогностическом значении осмолярности плазмы как при ОСН [3], так и при ИМ [4, 5]. Однако результаты проведенных исследований противоречивы [6, 7]. В научных проектах с вовлечением больных ИМ основной акцент как правило делался на оценке риска контраст-индуцированной нефропатии [5], а больные ОСН, осложнившей течение ИМ, в большинстве случаев исключались из исследований.

Цель: оценить клиническое значение осмолярности плазмы крови и ее регуляции при ОСН у больных ИМ со стойким подъемом сегмента ST в условиях различных стратегий реваскуляризации.

Key messages

What is already known about the subject?

- Increased plasma osmolarity is associated with the risk of adverse outcomes in acute heart failure or myocardial infarction.

What might this study add?

- Plasma hypoosmolarity is accompanied by an increased risk of in-hospital mortality, which is significant in the conservative management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure.

How might this impact on clinical practice?

- Assessment of plasma osmolarity upon admission to hospital in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure allows predicting in-hospital mortality and potentially extends the time frame for myocardial revascularization in high-risk patients.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, госпитализируемые на протяжении 12 мес. с предварительным диагнозом — ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и клинически значимым диспноэ. Верификация диагнозов ИМпST и ОСН осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО), одобренными научно-практическим советом Минздрава России, "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (2020)" и клиническими рекомендациями ОССН — РКО — РНМОТ "Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение" [8]. Критерии исключения были следующие: 1) отсутствие повышения и/или снижения содержания в крови сердечного тропонина, которое как минимум однократно превышало 99 перцентиль значений у здоровых лиц; 2) больные с некардиальной причиной диспноэ; 3) пациенты, у которых отсутствовали данные об уровнях глюкозы, мочевины, натрия и калия сыворотки крови.

Для анализа использовались данные стандартизованного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Все решения о выборе метода

Таблица 1

Характеристики пациентов, вовлеченных в исследование в зависимости от осмолярности плазмы при поступлении

Параметры		Группы	Осмолярность плазмы при поступлении			Уровень р*
			Гипоосмолярность (n=52)	Изоосмолярность (n=104)	Гиперосмолярность (n=42)	
Медико-демографические параметры						
Возраст, годы			68 (60; 77)	68 (61; 75)	66 (59; 75)	0,828
Мужской пол, %			25 (48,1)	68 (65,3)	28 (66,7)	0,083
Факторы сердечно-сосудистого риска						
Ожирение, n (%)			23 (46,0)	37 (37,8)	15 (38,5)	0,609
ИМ в анамнезе, n (%)			17 (32,7)	35 (35,4)	17 (40,5)	0,334
Инсульт в анамнезе, n (%)			8 (15,4)	7 (7,0)	2 (5,3)	0,154
Артериальная гипертензия, n (%)			48 (92,3)	87 (83,7)	37 (97,4)	0,265
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)			13 (25,0)	19 (20,2)	8 (22,9)	0,794
Сахарный диабет (2 типа), n (%)			14 (28,8)	13 (13,1)	8 (21,1)	0,061
Анемический синдром, n (%)			15 (26,9)	26 (25,5)	13 (33,3)	0,648
Клинический фенотип ИМ						
Локализация ИМ, n (%)		Передний	24 (46,2)	52 (50,0)	16 (40,0)	0,052
		Задний	21 (41,0)	37 (36,4)	4 (10,0)	
Локальные нарушения сократимости ЛЖ, n (%)		Акинезия	36 (71,8)	49 (48,1)	14 (35,7)	0,008
		Гипокинезия	24 (46,2)	62 (61,0)	22 (53,6)	0,299
Сердечная недостаточность						
Стадия (класс) ОЧН по Т. Killip при поступлении, n (%)		3	11 (21,2)	14 (14,0)	3 (7,7)	0,009
		4	19 (36,5)	27 (27,0)	3 (7,7)	
ХСН, %			38 (73,1)	88 (84,8)	34 (86,8)	0,138
Стадия ХСН (отечественная классификация), n (%)		IIa	13 (25,0)	47 (50,5)	23 (57,1)	<0,001
		IIб	14 (26,9)	14 (15,1)	1 (2,9)	
Функциональный класс ХСН, n (%)		3	18 (34,6)	29 (28,3)	1 (2,9)	0,028
		4	4 (7,7)	3 (3,3)	1 (5,7)	
Сниженная ФВ ЛЖ (<40%), n (%)			24 (46,2)	38 (36,6)	15 (36,7)	0,470
ФВ ЛЖ, %			46 (41; 55)	50 (44; 59)	50 (42; 59)	0,279
Легочная гипертензия, n (%)			39 (75,7)	58 (56,1)	24 (58,6)	0,238
Скрининговые гематологические параметры						
Гемоглобин, г/л			127 (114; 145)	131,5 (119,0; 146,0)	133 (112; 148)	0,828
Гематокрит, %			36,8 (32,0; 42,2)	38,8 (33,9; 44,0)	39 (35; 43)	0,252
Эритроциты, *10 ¹² /л			4,49 (4,13; 4,97)	4,42 (3,99; 4,89)	4,35 (3,97; 5,03)	0,553
Тромбоциты, *10 ⁹ /л			288 (226; 378)	264 (201; 328)	261 (194; 320)	0,089
Лейкоциты, *10 ⁹ /л			12,90 (11,10; 16,60)	10,35 (8,20; 13,90)	10,10 (7,20; 12,70)	<0,001 1 vs 2; 1 vs 3
Сегментоядерные нейтрофилы, %			77 (69; 80)	69 (59; 76)	64 (58; 74)	0,000 1 vs 2; 1 vs 3
Лимфоциты, %			14 (9; 21)	19 (12; 26)	21 (17; 29)	0,003 1 vs 2; 2 vs 3
Моноциты, %			5 (3; 7)	6 (4; 9)	6 (5; 8)	0,006 1 vs 2; 1 vs 3
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч			19 (10; 24)	14 (9; 23)	13 (9; 23)	0,651
Скрининговые биохимические параметры						
Креатинин, мкмоль/л			98 (76; 129)	98 (77; 116)	99 (80; 127)	0,665
Глюкоза, ммоль/л			10,0 (6,9; 13,7)	7,2 (5,8; 9,9)	6,7 (5,8; 8,0)	0,002 1 vs 2; 1 vs 3
Мочевина, ммоль/л			7,4 (5,5; 12,2)	7,3 (5,8; 10,0)	7,2 (6,1; 8,7)	0,910
Общий холестерин, ммоль/л			5,3 (4,0; 6,6)	4,9 (3,7; 6,0)	5,1 (4,2; 6,0)	0,322
Триглицериды, ммоль/л			1,3 (1,1; 1,6)	1,2 (0,9; 1,7)	1,3 (0,8; 1,8)	0,326
Общий белок, г/л			72 (66; 74)	67 (62; 71)	66 (63; 74)	0,003
Лактат, ммоль/л			4,3 (4,3; 4,3)	2,8 (2,2; 5,5)	3,9 (3,1; 4,6)	0,774
Данные ЭКГ-исследования						
ЧСС (ЭКГ), сокращений/мин			85 (72; 100)	80 (67; 92)	75 (60; 80)	0,005; 1 vs 3

Таблица 1. Продолжение

Параметры	Группы	Осмолярность плазмы при поступлении			Уровень p*
		Гипоосмолярность (n=52)	Изоосмолярность (n=104)	Гиперосмолярность (n=42)	
Длительность интервала QT, сек		0,34 (0,34; 0,38)	0,38 (0,34; 0,40)	0,40 (0,36; 0,42)	0,001 1 vs 2; 1 vs 3
Лечение					
Первичное ЧКВ, n (%)		26,9	17,0	28,2	0,216
Тромболизис, n (%)		25,0	15,0	10,3	0,140
В/в диуретики при поступлении, n (%)		61,9	58,0	58,3	0,926
Осмолярность плазмы и ее регуляция					
Осмолярность плазмы крови, мОсм/кг		278,80 (271,04; 282,62)	289,10 (286,98; 292,24)	298,38 (297,08; 300,65)	<0,001 1 vs 2; 2 vs 3; 1 vs 3
Коппетин, пг/мл		7,29 (2,04; 7,60)	2,53 (1,23; 4,00)	2,40 (1,44; 4,10)	0,178
Натрий, ммоль/л		133,0 (129,5; 135,0)	138,8 (137,5; 140,0)	143,1 (142,6; 144,0)	<0,001 1 vs 2; 2 vs 3; 1 vs 3
Калий, ммоль/л		3,8 (3,40; 4,50)	4,2 (3,9; 4,60)	4,4 (4,1; 4,6)	0,002 1 vs 2; 1 vs 3

Примечание: непрерывные переменные представлены в виде медианы и поквартильного размаха. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). * — при проверке статистических гипотез пропущенные значения исключались.

Сокращения: в/в — внутривенно, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОН — острая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное интракоронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Таблица 2

Оценки выживания и наступления ранних осложнений в зависимости от исходной осмолярности плазмы при ОН у больных ИМнСТ

	Осмолярность плазмы при поступлении			Полные сравнения	
	Гипоосмолярность (n=52)	Изоосмолярность (n=104)	Гиперосмолярность (n=42)	Хи-квадрат	p
Внутригоспитальная летальность, %	40,4 (27,9-53,9)	19,8 (12,9-28,4)	20,5 (10,2-35,0)	7,381 ^a 7,630 ^b 7,521 ^c	0,025 ^a 0,022 ^b 0,023 ^c
Частота ранних осложнений ИМ, %	68,6 (52,2-82,0)	41,2 (25,9-57,9)	0	11,644 ^a 9,658 ^b 10,808 ^c	0,003 ^a 0,008 ^b 0,004 ^c

Примечание: данные представлено в виде частоты наступившего события и 95% доверительный интервал; степень свободы — 2; ^a — лог-ранговый критерий Кокса-Мантеля; ^b — обобщение Бреслоу критерия Уилкоксона; ^c — Критерий Тарона-Варе.

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

реваскуляризации и объеме медикаментозной поддержки принимались лечащим врачом и/или кардиологическим консилиумом.

К настоящему времени предложено более пятидесяти различных формул для расчета осмолярности плазмы крови. В данном проекте мы использовали (1).

$$Osm. = 2(Na + K) + Bun/2,8 + Glu/18 \quad (1),$$

где Na и K — концентрации натрия и калия в сыворотке крови в ммоль/л, Bun — концентрация мочевины в ммоль/л, Glu — концентрация глюкозы в ммоль/л, Osm — осмолярность (мОсм/кг) [9]. В качестве референсных значений использовались 285-295 мОсм/кг, что соответствовало изоосмолярности, значения <285 мОсм/кг — гипоосмолярности, а >295 — гиперосмолярности плазмы крови [9, 10].

Для оценки интенсивности синтеза вазопрессина использовался суррогатный маркер — коппетин, концентрация которого определялась иммуноферментным методом с использованием набора производства Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (США). Образцы для анализа забирались в течение первого часа пребывания больного в стационаре.

Учитывая неотложный характер оказания специализированной кардиологической помощи у выбранной категории пациентов, в итоговой базе данных допускалось наличие пропущенных значений, не превышавшее 10-12% от полного протокола обследования больного.

В качестве конечной точки исследования использовались 1) внутригоспитальная летальность и 2) ранние осложнения ИМ (жизнеугрожающие аритмии, ОН,

рецидив ИМ, разрыв свободной стенки миокарда левого желудочка) на этапе стационарного лечения.

Сравнительный анализ включал в себя сопоставления пациентов с различным уровнем осмолярности плазмы крови при поступлении: 1) гипоосмолярность ($n=52$), изоосмолярность ($n=104$) и гиперосмолярность ($n=42$). Для оценки прогностической ценности исходной осмолярности плазмы крови пациенты были стратифицированы по избранной в условиях реальной клинической практики стратегии ведения пациента с ИМпСТ: 1) интервенционная стратегия — пациентам осуществлялось первичное чрескожное интракоронарное вмешательство (пЧКВ, $n=36$); 2) фармакоинвазивная стратегия — пациенты, у которых реваскуляризация миокарда проводилась путем тромболитизиса с последующим чрескожным коронарным вмешательством ($n=34$) и 3) консервативная стратегия — пациенты, у которых по тем или иным причинам не проводились ни пЧКВ, ни тромболитизис ($n=128$).

Исследование проводилось в соответствии с этико-деонтологическими принципами проведения клинических исследований. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета (протокол № 81 от 30.12.2022).

Статистический анализ. "Достаточность" объема выборки исследования оценивалась исходя из мощности исследования ($1-\beta$) — 80% и уровня значимости (α) — 5%. Параметры описательной статистики рассчитывались исходя из исходных характеристик пациентов сформированной выборки.

Категориальные переменные представлены в виде частот (%), проверка статистических гипотез проводилась с использованием теста Хи квадрат. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и поквартильного размаха. Статистические гипотезы проверялись при помощи теста Краскелла-Уоллиса с последующим попарным сравнением. Уровень значимости (p) был принят как $<0,05$ (двусторонний), для множественных сравнений — $<0,017$.

Анализ выживаемости (наступления ранних осложнений ИМ) проводился с помощью множественных оценок Каплана-Майера; оценка равенства распределений выживания — лог-рангового критерия Кокса-Мантеля, обобщения Бреслоу критерия Уилкоксона и критерия Тарона-Варе. Для построения прогнозной модели времени до наступления летального исхода в сформированной выборке использовали регрессию Кокса. Для всех статистических расчетов использовался программный пакет Software Package for Social Sciences version 26 (SPSS, США). Построение форест-графиков проводилось с помощью R version 4.3.2.

Результаты

Пациенты в сформированной выборке были сопоставимы по полу, возрасту, основным факторам

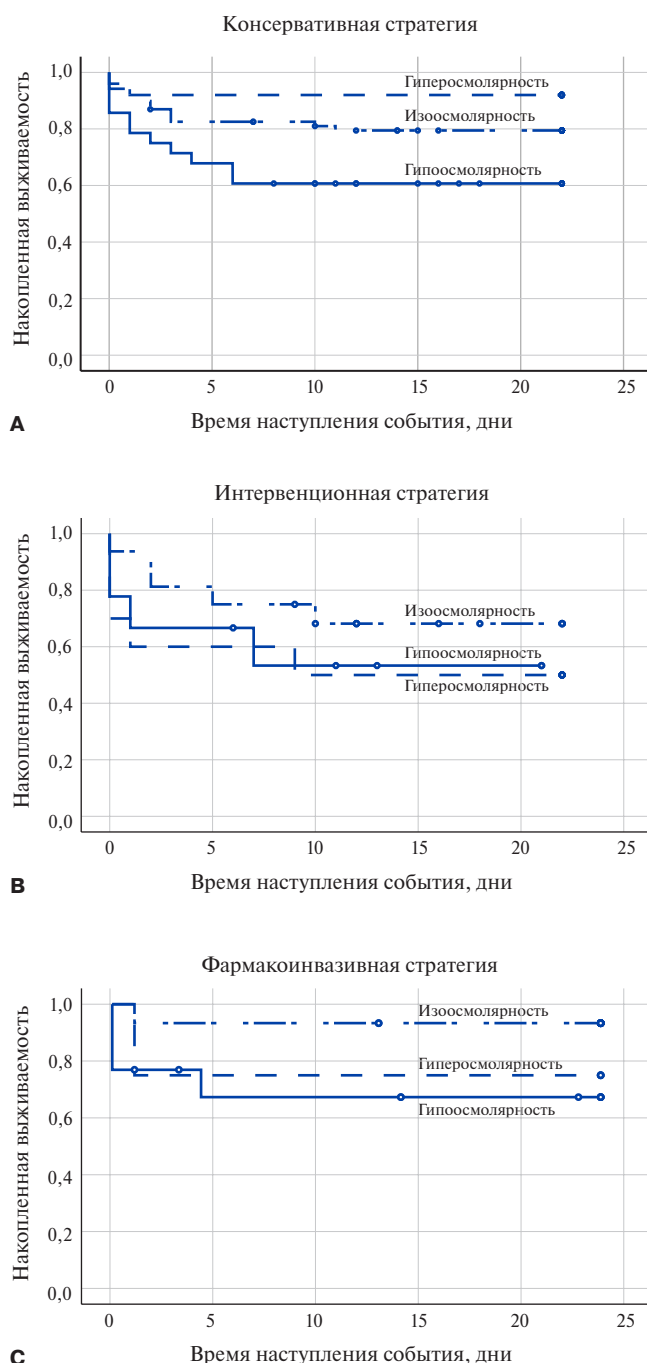


Рис. 1. Накопленное выживание пациентов с различными терапевтическими стратегиями (А, В и С) в зависимости от исходной осмолярности плазмы.

сердечно-сосудистого риска и клиническому фенотипу ИМ. Больные с исходно низкой осмолярностью плазмы крови (гипоосмолярностью) характеризовались как более тяжелой ХСН, так и ОСН, осложнившейся ИМ. Не было выявлено статистически значимых различий как в тактике борьбы с застойными явлениями, так и в выборе стратегии реперфузионной терапии (табл. 1). Выявленные различия уровней глюкозы и электролитов сыворотки крови связаны с их

Таблица 3

Оценка равенства распределений выживания для различных уровней исходной осмолярности плазмы крови в зависимости от стратегии ведения пациентов

Реваскуляризационная стратегия		Хи-квадрат	Значимость
Консервативная	Лог-ранговый критерий Кокса-Мантеля	7,969	0,019
	Обобщение Бреслоу критерия Уилкоксона	7,670	0,022
	Критерий Тарона-Варе	7,833	0,020
Интервенционная	Лог-ранговый критерий Кокса-Мантеля	1,319	0,517
	Обобщение Бреслоу критерия Уилкоксона	1,817	0,403
	Критерий Тарона-Варе	1,575	0,455
Фармакоинвазивная	Лог-ранговый критерий Кокса-Мантеля	2,958	0,228
	Обобщение Бреслоу критерия Уилкоксона	3,003	0,223
	Критерий Тарона-Варе	2,981	0,225

Примечание: степень свободы для всех тестов = 2.

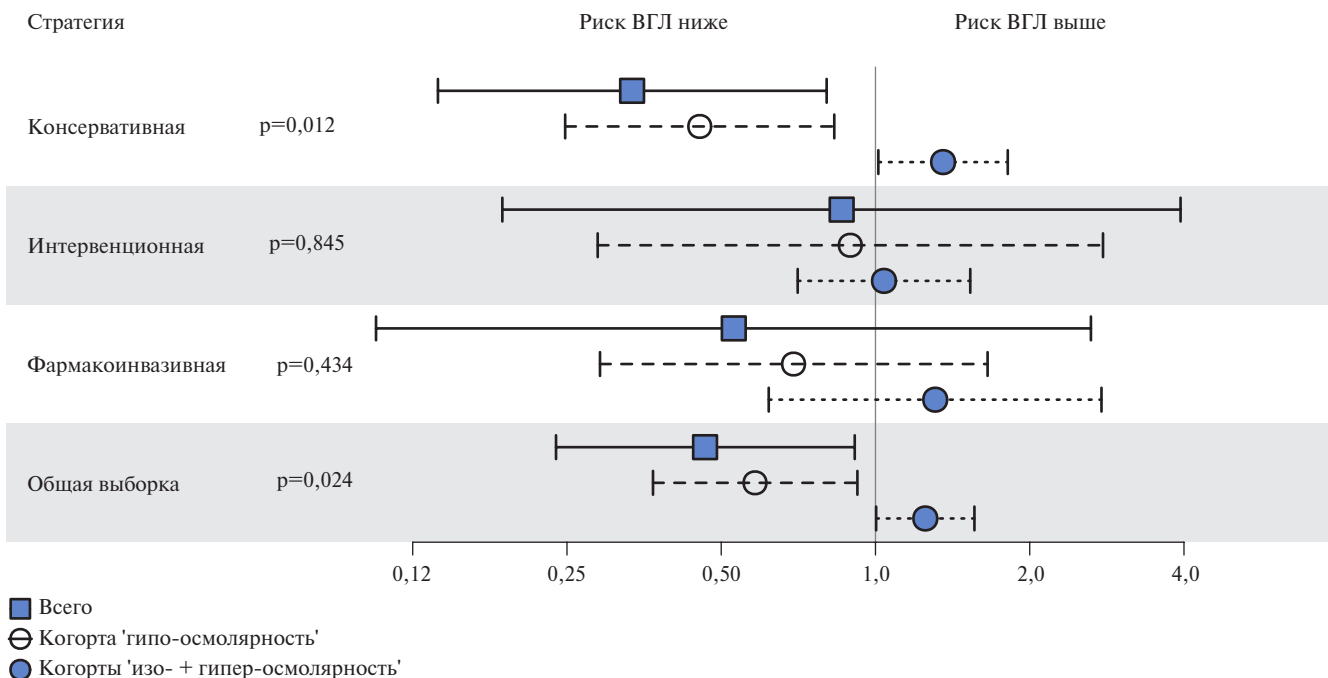


Рис. 2. Сопоставление рисков внутригоспитальной летальности в когортах пациентов с различной осмолярностью плазмы в зависимости от выбранной стратегии ведения ИМнСТ.

использованием для расчета осмолярности, дальнейшему анализу не подвергались. Установлен более выраженный лейкоцитоз в подгруппе "гипоосмолярность", при этом больные с исходной гиперосмолярностью отличались более высокими уровнями лимфоцитов и моноцитов (табл. 1).

В сформированной выборке концентрация пептина отличалась высокой вариабельностью, и, несмотря на отчетливую тенденцию к повышению у больных с гипоосмолярностью, в анализируемых группах достоверно не различалась (табл. 1).

Среди больных с исходной гипоосмолярностью плазмы крови при поступлении отмечалась наивыс-

шая внутригоспитальная летальность и частота ранних осложнений ИМ (табл. 2). Наблюдалось отчетливое расхождение накопленной выживаемости пациентов с различными уровнями исходной осмолярности плазмы (рис. 1), статистически значимое при консервативном ведении больного (рис. 1, табл. 3).

В регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса коэффициент переменной "исходная осмолярность плазмы" составил (-0,052) со стандартной ошибкой — 0,19. Статистика Вальда при этом была 7,561 при уровне $p=0,006$.

Учитывая все приведенные выше данные, для дальнейшего анализа когорты пациентов с исход-

ной изо- и гиперосмолярностью были объединены. Исходно низкая осмолярность плазмы была ассоциирована с повышением риска летального исхода (отношение шансов 0,465, 95% доверительный интервал: 0,238-0,911, $p=0,024$), причем эта ассоциация была за счет подгруппы больных, которых вели консервативно (отношение шансов 0,335, 95% доверительный интервал: 0,140-0,803, $p=0,012$) (рис. 2).

Обсуждение

Проведенное исследование стало первым изучением прогностического значения исходной осмолярности плазмы крови в однородной популяции больных ОН, осложняющей течение ИМпСТ. Наиболее интересным моментом, на наш взгляд, стало неблагоприятное значение гипоосмолярности, достигшее степени статистической значимости в подгруппе больных, которых вели консервативно.

Предыдущие исследования прогностического значения осмолярности плазмы при ОН или ОК в подавляющем большинстве демонстрировали повышение риска неблагоприятных событий у больных с исходно высокой осмолярностью плазмы [4, 11, 12]. Так, Rohla M, et al. (2014) в ретроспективном анализе данных 985 пациентов с ОК показали, что наивысшая в выборке осмолярность плазмы (4 квартиль) была сопряжена с повышением риска краткосрочных неблагоприятных событий у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [12]. Однако медиана 4 квартиля составила 291,77 мОсм/кг, что укладывается в общепризнанный диапазон нормальных значений. Кроме того, в исследование вовлекались как больные ИМпСТ, так и ИМ без подъема сегмента ST, и частота ИМпСТ была ассоциирована с ростом осмолярности плазмы.

В еще более "представительном" ретроспективном исследовании у больных ИМпСТ (все после проведения пЧКВ), используя тот же принцип поквартильного сравнения, была продемонстрирована предсказывающая ценность гиперосмолярности как в плане краткосрочного, так и долгосрочного прогноза [4]. В этом исследовании 4 квартиль осмолярности был заметно выше — $299 \pm 5,2$ мОсм/кг, чем в предыдущем исследовании. Риск нежелательных событий, за исключением острого поражения почек, был ассоциирован с повышением исходной осмолярности плазмы. При этом, что важно для сопоставления с собственными данными, больные с ОН при поступлении практически отсутствовали в выборке.

В гетерогенной популяции пациентов с ОН было продемонстрировано прогностическое значение высокой осмолярности плазмы при поступлении в плане определения риска повторной госпитализации в течение 30 дней с момента манифестации ОН [13]. Заслуживает внимания исследование на основе регистра PURSUIT-HFrEF, где у больных ХСН с со-

хранной фракцией выброса левого желудочка была продемонстрирована прогностическая ценность гиперосмолярности плазмы при госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности в плане повышения риска как летальности, так и повторных госпитализаций [7]. ОК в данном проекте был критерием исключения.

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о более сложной ситуации относительно прогностической ценности исходной осмолярности плазмы при ОН. Этиология ОН имеет существенное значение: своевременное, быстрое и полное восстановление коронарного кровотока, достигаемое при пЧКВ, практически нивелировало влияние состояния водно-электролитного баланса на краткосрочный прогноз очень тяжелой категории пациентов. Полученные данные поддерживаются результатами крупного многоцентрового исследования прогностической ценности осмолярности плазмы у пациентов, госпитализированных в отделения кардиореанимации [14], в котором была установлена U-образная зависимость риска неблагоприятных событий, включая летальный исход, от исходной осмолярности плазмы. Иначе говоря, неблагоприятными были как гипо- так и гиперосмолярность.

С этой позиции особое значение приобретают данные об интенсивности синтеза вазопрессина при ОН у больных ИМпСТ. Несмотря на высокую вариабельность значений копептина, приведших в конечном итоге к недоверности различий в анализируемых подгруппах, отчетливо прослеживается тенденция к росту его концентрации с уменьшением исходной осмолярности. Указанный факт, несмотря на кажущееся противоречие классическому постулату о стимуляции синтеза вазопрессина высокой осмолярностью плазмы, находит свое объяснение в модуляции синтеза вазопрессина при сердечной недостаточности [15]. С другой стороны, нельзя исключить особенности динамического среза: пациенты с более высокими значениями вазопрессина перешли в состояние гипоосмолярности, тогда как в подгруппе с гиперосмолярностью эффект задержки жидкости еще не был реализован в полной мере.

Несмотря на неопровержимое преимущество интервенционной стратегии ведения больных с ИМпСТ, в т.ч. гемодинамически нестабильных, в реальной клинической практике это оказывается не всегда возможным. Особый драматизм эта ситуация приобретает, если в силу наличия абсолютных противопоказаний или организационных особенностей также не удастся провести тромболизис. Как показали полученные результаты, в такой ситуации существенное значение приобретает тифирование ОН: пациенты с выраженным застоем на фоне гипоосмолярности плазмы имели худший прогноз при выборе консервативной тактики ведения. Логично предположить,

что именно в этом случае проведение пЧКВ имело бы преимущества даже при невыполнении временных требований, что несомненно нуждается в дальнейшем исследовании.

Заключение

Гипоосмолярность плазмы крови (расчетная осмолярность <285 мОсм/кг) ассоциирована с повышением риска внутригоспитальной летальности при

ОСН у больных ИМпСТ, статистически значимым в случае консервативного ведения пациента. Не установлено значимых различий интенсивности синтеза вазопрессина, оцениваемого по уровню копептина, при ОСН у больных ИМпСТ.

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

Литература/References

1. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Nasonova SN, et al. Pathophysiology of acute heart failure. What's new? Russian Journal of Cardiology. 2016;(9):52-64. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жилов И.В., Насонова С.Н. и др. Патофизиология острой сердечной недостаточности. Что нового? Российский кардиологический журнал. 2016;(9):52-64. doi:10.15829/1560-4071-2016-9-52-64.
2. Levitt CV, Williams CA, Ahari J, et al. Approach to Decompensated Right Heart Failure in the Acute Setting. J Clin Med. 2024;13(3):869. doi:10.3390/jcm13030869.
3. Guzik M, Sokolski M, Hurkacz M, et al. Serum Osmolarity and Vasopressin Concentration in Acute Heart Failure-Influence on Clinical Course and Outcome. Biomedicines. 2022;10(8):2034. doi:10.3390/biomedicines10082034.
4. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, et al. Can we use plasma hyperosmolality as a predictor of mortality for ST-segment elevation myocardial infarction? Coron Artery Dis. 2017;28(1):70-6. doi:10.1097/MCA.0000000000000426.
5. Yildiz I, Yildiz PO, Rencuzogullari I, et al. Association of Serum Osmolarity With Contrast-Induced Nephropathy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Angiology. 2019;70(7):627-32. doi:10.1177/0003319719826466.
6. Kaya H, Yücel O, Ege MR, et al. Plasma osmolality predicts mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Kardiol Pol. 2017;75(4):316-22. doi:10.5603/KP.a2016.0168.
7. Nakagawa A, Yasumura Y, Yoshida C, et al. Prognostic relevance of elevated plasma osmolality on admission in acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction: insights from PURSUIT-HFpEF registry. BMC Cardiovasc Disord. 2021;21(1):281. doi:10.1186/s12872-021-02098-z.
8. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
9. Dorwart WV, Chalmers L. Comparison of methods for calculating serum osmolality from chemical concentrations, and the prognostic value of such calculations. Clin Chem. 1975;21(2):190-4.
10. Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. N Engl J Med. 1984;310(2):102-5.
11. Briongos Figuero S, Jiménez-Mena M, Ortega Marcos J, et al. Dehydration and serum hyperosmolality as new predictors of mortality after acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2014;172(3):e472-4. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.033.
12. Rohla M, Freynhofer MK, Tentzeris I, et al. Plasma osmolality predicts clinical outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2014;3(1):84-92. doi:10.1177/2048872613516018.
13. Lo KB, Salacup G, Pelayo J, et al. Serum and Urine Osmolality as Predictors of Adequate Diuresis in Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Cohort Study. Cardiorenal Med. 2022;12(4):173-8. doi:10.1159/000525730.
14. Zhai G, Wang J, Liu Y, et al. The Association Between Plasma Osmolarity and In-hospital Mortality in Cardiac Intensive Care Unit Patients. Front Cardiovasc Med. 2021;8:692764. doi:10.3389/fcvm.2021.692764.
15. Chen X, Lu G, Tang K, et al. The secretion patterns and roles of cardiac and circulating arginine vasopressin during the development of heart failure. Neuropeptides. 2015;51:63-73. doi:10.1016/j.npep.2015.03.003.

Особенности простых маркеров воспаления в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом

Ковальская А. Н.¹, Бикбаева Г. Р.², Дупляков Д. В.^{1,2}, Савинова Е. В.²

Цель. Оценить взаимосвязь между простыми маркерами воспаления и наличием критериев уязвимости атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий, а также показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 125 пациентов, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС (трансформированных далее в инфаркт миокарда (ИМ) — 94 пациента и нестабильную стенокардию (НС) — 31, соответственно). Всем пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии, кроме этого, у всех пациентов в одной-двух неинфарктсвязанных артериях присутствовали АСБ, стенозирующие просвет <50%. Лечение ОКС проводилось согласно рекомендациям. Через 1 мес. после ОКС всем пациентам проводили МСКТ коронарных артерий (для обнаружения уязвимых АСБ), а также анализ липидного профиля крови (общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП)), простых биомаркеров воспаления: С-реактивный белок (СРБ), отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), отношение моноцитов к ХС-ЛВП (МоП/ЛВП), отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR), отношение лимфоцитов к СРБ (LCR).

Результаты. Из 125 пациентов, включенных в исследование, ИМ был диагностирован у 94 (75%) пациентов, в остальных случаях — НС. В остром периоде у пациентов с ИМ значение ХС-ЛВП оказалось статистически значимо ниже 1,2 (1,03; 1,5) ммоль/л, чем в группе пациентов с НС 1,4 (1,24; 1,58) ммоль/л, $p=0,044$. Показатель NLR оказался выше у пациентов с ИМ — 2,96 (2,09; 3,99) против 2,21 (1,69; 2,71) в группе НС ($p=0,018$).

Через 1 мес. после индексного события уровень ХС-ЛВП оставался достоверно ниже в группе ИМ 1,08 (0,95; 1,34) ммоль/л, а отношение МоП/ЛВП выше 0,52 (0,37; 0,64), чем при НС — 1,25 (1,15; 1,34) ммоль/л и 0,41 (0,31; 0,52), соответственно. Отношение LCR через 1 мес. оказалось практически в 2 раза выше в группе пациентов с НС — 1,32 (0,65; 2,28) против 0,66 (0,34; 1,28) в группе ИМ ($p=0,028$). Критерии уязвимости АСБ по данным МСКТ были выявлены у 55 (44%) пациентов в общей группе с ОКС, из них положительное ремоделирование было выявлено у 35 пациентов, участок низкой плотности — у 30, точечные кальцинаты (ТК) — у 11. Пациенты общей группы ОКС были разделены по наличию критериев уязвимости. У пациентов с наличием ТК был значимо ($p=0,004$) выше уровень ХС-ЛВП 1,22 (1,02; 1,34), в сравнении с теми, кто не имели данного критерия 0,97 (0,77; 1,13). Отношение МоП/ЛВП было выше ($p=0,024$) при наличии ТК 0,61 (0,48; 0,86), при его отсутствии 0,46 (0,35; 0,63), соответственно. По остальным показателям статистически значимых различий выявлено не было. При проведении ROC-анализа у пациентов с наличием ТК пороговый уровень ХС-ЛВП составил 0,98 (AUC: 0,76, чувствительность 66,7%, специфичность 77,4%), пороговый уровень ХС-ЛВП при наличии в АСБ УНП одновременно с ТК составил также 0,98 (AUC: 0,83, чувствительность 75%, специфичность 75,7%).

Заключение. Показатели ХС-ЛВП и МоП/ЛВП статистически значимо менялись у пациентов, перенесших ОКС и имеющих микрокальцинаты в АСБ.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мультиспиральная компьютерная коронарография, уязвимая бляшка, точечные кальцинаты.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT05624658 (ClinicalTrials.gov).

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, Самара, Россия.

Ковальская А. Н.* — врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Бикбаева Г. Р. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 5, ORCID: 0000-0002-6725-7180, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Савинова Е. В. — зав. клинко-диагностической лаборатории, ORCID: 0009-0007-1015-3878.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kovalskaya.an@gmail.com

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ПР — положительное ремоделирование, ТК — точечные кальцинаты, УБ — уязвимая бляшка, УНП — участок низкой плотности, ХС — холестерин, LCR — количественное соотношение лимфоцитов к С-реактивному белку, LMR — количественное соотношение лимфоцитов и моноцитов, МоП/ЛВП — количественное соотношение моноцитов и ХС-ЛВП, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

Рукопись получена 21.03.2024

Рецензия получена 23.04.2024

Принята к публикации 13.07.2024



Для цитирования: Ковальская А. Н., Бикбаева Г. Р., Дупляков Д. В., Савинова Е. В. Особенности простых маркеров воспаления в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5850. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5850. EDN CPLNDR

Features of simple inflammation markers in assessing the plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome

Kovalskaya A. N.¹, Bikbaeva G. R.², Duplyakov D. V.^{1,2}, Savinova E. V.²

Aim. To assess the relationship between simple inflammation markers and plaque vulnerability criteria according to coronary computed tomography angiography (CCTA), as well as lipid profile parameters in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This prospective, randomized, single-center study included 125 patients admitted urgently with the clinical performance of ACS (myocardial infarction (MI) — 94 patients; unstable angina (UA) — 31). All patients

underwent percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery. In addition, all patients had atherosclerotic plaques with stenosis <50% in one or two non-infarct-related arteries. Treatment of ACS was carried out according to the guidelines. One month after ACS, all patients underwent CCTA to detect vulnerable plaques, as well as lipid profile analysis (total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol), simple inflammatory biomarkers C-reactive protein (CRP), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), monocyte-to-HDL-C ratio (MHR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), lymphocyte-to-CRP ratio (LCR).

Results. Of the 125 patients included in the study, MI was diagnosed in 94 (75%) patients, and UA in the remaining cases. In the acute period, in patients with MI, the HDL-C value was significantly lower 1,2 (1,03; 1,5) mmol/L than in the group of patients with UA (1,4 (1,24; 1,58) mmol/L, $p=0,044$). NLR was higher in patients with MI — 2,96 (2,09; 3,99) versus 2,21 (1,69; 2,71) in the UA group ($p=0,018$). One month after the index event, the HDL-C level remained significantly lower in the MI group 1,08 (0,95; 1,34) mmol/L, and the MHR was higher (0,52 (0,37; 0,64)) than in UA (1,25 (1,15; 1,34) mmol/L and 0,41 (0,31; 0,52)), respectively. The LCR after 1 month was almost 2 times higher in the UA group — 1,32 (0,65; 2,28) versus 0,66 (0,34; 1,28) in the MI group ($p=0,028$). The vulnerability criteria of plaques according to CCTA data were identified in 55 (44%) patients in the general group with ACS, of which positive remodeling was detected in 35 patients, a low-density area — in 30, and punctate calcifications (PC) — in 11. Patients in the general ACS group were divided by vulnerability criteria. Patients with PC had a significantly ($p=0,004$) higher level of HDL-C 1,22 (1,02; 1,34), compared to those without it 0,97 (0,77; 1,13). The MHR was higher ($p=0,024$) in the presence of PC (0,61 (0,48; 0,86)) than without it (0,46 (0,35; 0,63)). No significant differences were found for other indicators. When conducting the ROC analysis in patients with PC, the threshold level of HDL-C was 0,98 (AUC: 0,76,

Sensitivity 66,7%, Specificity 77,4%), the threshold level of HDL-C in the presence of low-density area simultaneously with PC was also 0,98 (AUC: 0,83, Sensitivity 75%, Specificity 75,7%).

Conclusion. The HDL-C and MHR indicators significantly changed in patients who had ACS and microcalcifications in the plaques.

Keywords: acute coronary syndrome, coronary computed tomography angiography, vulnerable plaque, punctate calcifications.

Trial ID: NCT05624658 (ClinicalTrials.gov).

Relationships and Activities: none.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara, Russia.

Kovalskaya A. N. * ORCID: 0000-0003-4526-8003, Bikbaeva G. R. ORCID: 0000-0002-6725-7180, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Savinova E. V. ORCID: 0009-0007-1015-3878.

*Corresponding author: kovalskaya.an@gmail.com

Received: 21.03.2024 **Revision Received:** 23.04.2024 **Accepted:** 13.07.2024

For citation: Kovalskaya A. N., Bikbaeva G. R., Duplyakov D. V., Savinova E. V. Features of simple inflammation markers in assessing the plaque vulnerability in patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5850. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5850. EDN CPLNDR

Ключевые моменты

- Получить представление о критериях уязвимости атеросклеротической бляшки можно с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).
- Комбинированное использование МСКТ и различных сывороточных и тканевых биомаркеров может быть ключом к выявлению уязвимой бляшки.
- Микрокальцинаты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, имеют статистически значимую взаимосвязь с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), а также отношением количественного соотношения моноцитов и ХС-ЛВП.

Уязвимые атеросклеротические бляшки (УБ) характеризуются тонкой фиброзной оболочкой, увеличенным липидным ядром, часто с развитием кровоизлияния, что способствует выработке провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ). Кроме того, в УБ присутствуют адвентициальная неоваскуляризация, отложение кристаллов кальция и фиброз. Микрокальцификация, расположенная внутри фиброзной покрышки и ассоциированная с М1-поляризацией макрофагов, имеет решающее значение для дестабилизации бляшек, тог-

Key messages

- Coronary computed tomography angiography (CCTA) can help to understand the plaque vulnerability criteria.
- Combined use of CCTA and various serum and tissue biomarkers may be the key to identifying a vulnerable plaque.
- Microcalcifications in patients after acute coronary syndrome have a significant relationship with the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), as well as monocyte-to-HDL-C ratio.

да как макрокальцификация связана с большей стабильностью атеросклеротических бляшек (АСБ) [1].

В настоящее время получить представление о состоянии АСБ *in vivo* можно с помощью внутрисосудистого ультразвука, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитного резонанса высокого разрешения, а также позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии и оптической когерентной томографии [2, 3]. Традиционных методов визуализации, характеризующих бляшку по ее внешнему виду и размеру, недостаточно для прогнозирования риска разрыва и развития острого тромботического события. В эксперименте изучалось прогностическое значение ряда биомаркеров, отражающих нестабильность АСБ. Однако до настояще-

го времени надежных биомаркеров представлено не было. Вместе с тем комбинированное использование различных сывороточных и тканевых биомаркеров может быть ключом к выявлению УБ, способствуя точной стратификации пациентов по риску острых сосудистых событий.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между простыми маркерами воспаления и наличием критериев уязвимости АСБ по данным МСКТ коронарных артерий, а также показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы

В период с сентября 2022г по июль 2023г в проспективное рандомизированное одноцентровое исследование было включено 125 пациентов в возрасте 59 (55–64) лет, из них 68,8% мужчин, поступивших в экстренном порядке с клинической картиной ОКС, из них у 94 пациентов диагноз в дальнейшем трансформирован в инфаркт миокарда (ИМ), у 31 пациента — в нестабильную стенокардию (НС). Критерии включения в исследование: пол (любой); возраст 18–75 лет; острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) (ИМ или НС), по крайней мере, с одним стенозом инфаркт-связанной коронарной артерии, требующей проведения чрескожного коронарного вмешательства; давность ИМ до 24 ч; наличие АСБ в одной-двух не-инфарктсвязанных артериях, стенозирующих просвет <50%; отсутствие приема статинов в течение не менее 3 мес. или не достижение целевого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на момент поступления в стационар.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ (протокол

№ 253 от 14.09.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Лечение ОКС проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России [4, 5], в т.ч. статинотерапия в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/сут./розувастатин 40 мг/сут.).

Через 1 мес. после ОКС всем пациентам проводили МСКТ коронарных артерий (для обнаружения уязвимых АСБ) на 128-срезовом аппарате GE Revolution EVO. УБ оценивались в программе Plaque ID по следующим критериям: положительное ремоделирование (ПР) — увеличение общего объема АСБ, приводящей к относительному расширению диаметра коронарной артерии; участок низкой плотности (УНП) внутри бляшки (<30 HU); точечные кальцинаты (ТК)

Таблица 1

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Общая группа, n=125
Мужчины, n (%)	86 (68,8%)
Возраст, годы (Me, Q1; Q3)	59 (55; 64)
ИМТ (кг/м ²)	27,7 (25,7; 30,9)
НС, n (%)	31 (25%)
ИМ, n (%)	94 (75%)
ИМnST	50 (53%)
ИМбнST	44 (47%)
АГ, n (%)	120 (96%)
СД, n (%)	15 (12%)
Курение, n (%)	63 (50,4%)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, НС — нестабильная стенокардия, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Сравнительная характеристика пациентов в группе ИМ и НС (исходно и через 1 мес.)

Параметр	Общая группа ОКС (ИМ+НС), Me (Q1;Q3)	ИМ/НС (1 визит)		p-value	ИМ/НС (2 визит)		p-value
		НС (n=31)	ИМ (n=94)		НС (n=31)	ИМ (n=94)	
ОХС, ммоль/л	5,78 (4,71; 7,1)	5,37 (4,43; 7,53)	5,78 (5,03; 6,56)	0,977	4,11 (3,28; 4,44)	3,66 (3,09; 4,58)	0,134
ЛНП, ммоль/л	3,89 (2,95; 4,74)	3,56 (2,68; 4,90)	3,86 (3,16; 4,43)	0,645	2,32 (1,88; 2,75)	2,19 (1,86; 2,67)	0,360
ТГ, ммоль/л	1,55 (0,86; 2,29)	1,52 (0,82; 2,42)	1,28 (0,84; 2,04)	0,967	1,27 (0,88; 1,73)	1,22 (0,95; 1,86)	0,755
ЛВП, ммоль/л	1,25 (1,02; 1,54)	1,4 (1,24; 1,58)	1,2 (1,03; 1,5)	0,044	1,25 (1,15; 1,34)	1,08 (0,95; 1,34)	0,003
NLR	2,54 (2; 3,6)	2,21 (1,69; 2,71)	2,96 (2,09; 3,99)	0,018	2,12 (1,62; 2,71)	2,33 (1,85; 2,84)	0,328
PLR	128,9 (98,7; 163,1)	116,13 (95,64; 138,56)	115,6 (89,37; 158,71)	0,972	119,12 (90,75; 153,83)	110,95 (86,43; 136,88)	0,145
Моn/ЛВП	0,5 (0,38; 0,62)	0,4 (0,28; 0,62)	0,52 (0,39; 0,67)	0,120	0,41 (0,31; 0,52)	0,52 (0,37; 0,64)	0,020
LMR	3,8 (2,58; 4,96)	4,34 (3,43; 6,10)	3,6 (2,54; 4,9)	0,08	4,48 (3,07; 5,92)	3,97 (3,0; 4,93)	0,369
СРБ, мг/л	2,9 (1,6; 5,2)	—	—	—	1,69 (0,85; 3,89)	3,23 (1,58; 6,19)	0,06
LCR	0,74 (0,35; 1,69)	—	—	—	1,32 (0,65; 2,28)	0,66 (0,34; 1,28)	0,028

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, LCR — количественное соотношение лимфоцитов к С-реактивному белку, LMR — количественное соотношение лимфоцитов и моноцитов, Моn/ЛВП — количественное соотношение моноцитов и ХС-ЛВП, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

Таблица 3

Сравнительная характеристика групп в зависимости от наличия каждого из критериев уязвимости

Показатель	ПР	Отсутствие (n=90)	p-value	УНП	Отсутствие (n=30)	p-value	ТК	Отсутствие (n=114)	p-value
1 визит									
Возраст, лет	60 (50; 63)	58 (50; 64)	0,693	58 (51,5; 62,5)	59 (50,5; 64,5)	0,536	54 (45; 63)	59 (51; 64)	0,130
ОХС, ммоль/л	5,51 (4,83; 6,65)	5,89 (5,05; 6,67)	0,281	5,81 (5,18; 7,58)	5,8 (4,85; 6,6)	0,914	5,49 (4,75; 7,35)	5,85 (5,03; 6,65)	0,738
ЛНП, ммоль/л	3,89 (2,90; 4,82)	3,86 (3,10; 4,49)	0,674	3,83 (3,21; 5,09)	3,86 (3,06; 4,46)	0,941	3,83 (2,91; 4,87)	3,86 (3,07; 4,52)	0,972
ТГ, ммоль/л	1,49 (0,91; 2,33)	1,30 (0,84; 2,09)	0,962	1,12 (0,87; 2,76)	1,45 (0,84; 2,08)	0,459	0,85 (0,68; 1,74)	1,45 (0,86; 2,10)	0,080
ЛВП, ммоль/л	1,21 (1,01; 1,55)	1,30 (1,06; 1,55)	0,311	1,36 (1,06; 1,56)	1,27 (1,05; 1,53)	0,882	1,11 (1,02; 1,40)	1,3 (1,05; 1,55)	0,231
NLR	2,54 (2,07; 3,83)	2,83 (1,98; 3,65)	0,953	2,88 (2,39; 3,24)	2,59 (1,96; 3,88)	0,593	2,95 (2,16; 4,44)	2,77 (2,0; 3,63)	0,474
PLR	108,49 (78,55; 150,0)	122,02 (95,46; 166,09)	0,337	104,40 (91,09; 146,06)	120,52 (89,75; 162,56)	0,719	111,7 (82,36; 155,9)	118,37 (92,10; 161,42)	0,667
Моn/ЛВП	0,51 (0,39; 0,63)	0,46 (0,33; 0,69)	0,768	0,5 (0,35; 0,67)	0,48 (0,35; 0,64)	0,690	0,62 (0,49; 0,68)	0,45 (0,32; 0,63)	0,359
LMR	3,85 (2,68; 5,15)	3,66 (2,57; 5,06)	0,829	2,93 (2,52; 3,97)	3,64 (2,77; 5,44)	0,150	3,8 (2,82; 3,92)	3,74 (2,59; 5,18)	0,406
2 визит									
ОХС, ммоль/л	3,81 (3,39; 4,61)	3,63 (3,13; 4,49)	0,428	3,59 (3,12; 4,13)	3,73 (3,15; 4,64)	0,491	5,49 (4,75; 7,35)	5,85 (5,03; 6,65)	0,490
ЛНП, ммоль/л	2,23 (1,96; 2,67)	2,13 (1,79; 2,69)	0,307	2,16 (1,8; 2,62)	2,17 (1,87; 2,77)	0,524	2,11 (1,72; 2,64)	3,86 (1,95; 2,82)	0,732
ТГ, ммоль/л	1,23 (0,93; 1,93)	1,22 (0,95; 1,73)	0,596	1,16 (0,94; 1,95)	1,26 (0,95; 1,76)	0,416	0,96 (0,79; 1,30)	1,24 (0,95; 1,87)	0,139
ЛВП, ммоль/л	1,08 (0,95; 1,34)	1,17 (1,01; 1,34)	0,150	1,13 (0,95; 1,31)	1,16 (0,96; 1,34)	0,434	0,97 (0,77; 1,13)	1,22 (1,02; 1,34)	0,003
NLR	2,56 (2,21; 3,33)	2,21 (1,71; 2,78)	0,145	2,26 (2,09; 2,86)	2,34 (1,84; 2,81)	0,892	2,4 (2,21; 3,51)	2,3 (1,8; 2,81)	0,861
PLR	115,28 (91,2; 136,4)	113,36 (87,94; 145,38)	0,543	113,37 (95,24; 130,88)	114,16 (85,5; 140,2)	0,887	121,46 (97,73; 140,47)	112,87 (88,71; 137,15)	0,732
Моn/ЛВП	0,52 (0,44; 0,76)	0,45 (0,35; 0,56)	0,085	0,49 (0,38; 0,74)	0,48 (0,35; 0,61)	0,902	0,61 (0,48; 0,86)	0,46 (0,35; 0,63)	0,034
LMR	3,49 (2,67; 4,66)	4,02 (3,05; 5,18)	0,343	3,59 (2,89; 4,58)	3,97 (3,02; 5,37)	0,342	3,18 (2,88; 4,47)	3,97 (2,99; 5,19)	0,725
LCR	0,81 (0,36; 1,42)	0,31 (2,40; 4,02)	0,382	1,09 (0,41; 1,78)	0,70 (0,31; 1,71)	0,927	0,88 (0,28; 1,72)	0,78 (0,35; 1,69)	0,594
СРБ, мг/л	2,95 (1,59; 5,63)	2,45 (1,21; 4,85)	0,455	2,0 (0,93; 4,21)	3,03 (1,24; 6,13)	0,255	3,47 (1,64; 16,25)	2,57 (1,32; 5,07)	0,503

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛВП — липопротеины высокой плотности, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, ПР — положительное ремоделирование, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ТК — точечные кальциаты, УНП — участок низкой плотности, LCR — количественное соотношение лимфоцитов к С-реактивному белку, LMR — количественное соотношение лимфоцитов и моноцитов, Моn/ЛВП — количественное соотношение моноцитов и ХС-ЛВП, NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов.

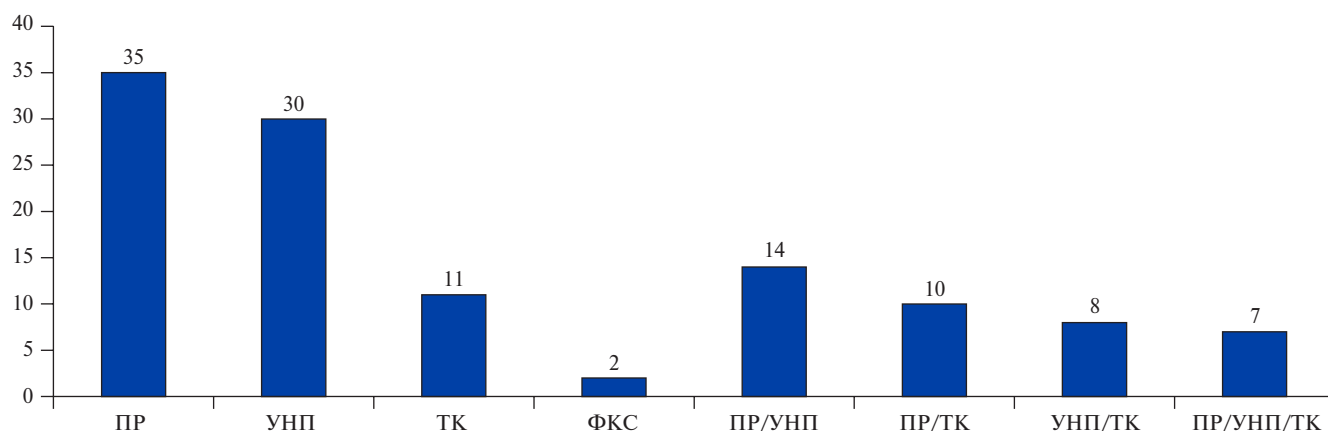


Рис. 1. Количество пациентов с выявленными критериями уязвимости.

Сокращения: ПР — положительное ремоделирование, УНП — участок низкой плотности, ТК — точечные кальцинаты, ФКС — феномен кругового свечения.

внутри бляшки — неравномерные включения мелких кальциевых отложений <3 мм; феномен "кругового свечения" — кольцообразное увеличение плотности рентгеновских лучей по периферии бляшки.

В день проведения МСКТ пациентам выполняли анализ липидного профиля (общий ХС, ЛНП, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛВП)) и оценивали простые биомаркеры воспаления (С-реактивный белок, NLR, PLR, LMR, LCR, Mon/ЛВП). Общий анализ крови выполнялся по стандартной методике с оценкой лейкоцитарной формулы на анализаторе Mindray BC-6200 (Китай), биохимический анализ — на анализаторе Beckman Coulter AU680 (США). Рассчитывали индексы: NLR — количественное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; PLR — количественное соотношение тромбоцитов и лимфоцитов; LMR — количественное соотношение лимфоцитов и моноцитов; LCR — количественное соотношение лимфоцитов к С-реактивному белку; Mon/ЛВП — количественное соотношение моноцитов и ХС-ЛВП.

Первичный статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 26. Оценка нормального распределения количественных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении количественных показателей, отличающихся от нормального, данные представлялись в виде медианы Me и 25 и 75 перцентилей (Q1-Q3). Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки прогностической значимости применяли метод ROC-анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клинично-демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Из 125 паци-

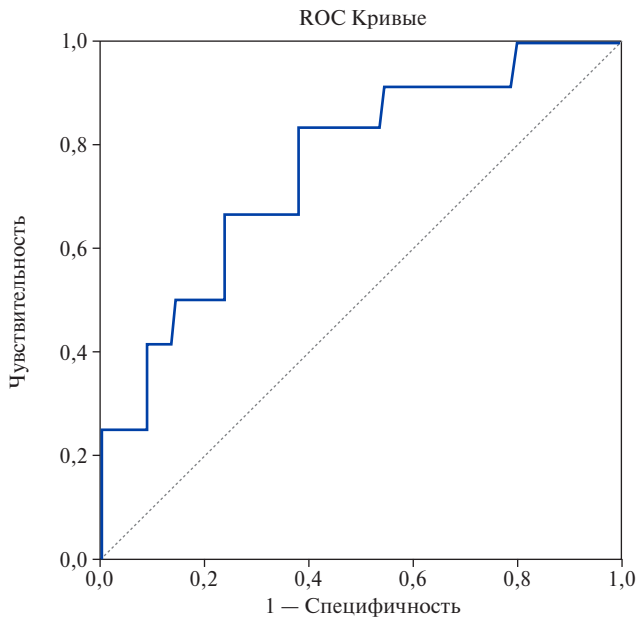
ентов, включенных в исследование, ИМ был диагностирован у 94 (75%) пациентов, остальные имели НС.

Сравнительная характеристика пациентов в группах ИМ и НС представлена в таблице 2. В остром периоде у пациентов с ИМ значение ХС-ЛВП 1,2 (1,03; 1,5) ммоль/л было статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с НС 1,4 (1,24; 1,58) ммоль/л, $p=0,044$. При этом показатель NLR оказался выше у пациентов с ИМ — 2,96 (2,09; 3,99) против 2,21 (1,69; 2,71) в группе НС ($p=0,018$).

Через 1 мес. после индексного события уровень ХС-ЛВП оставался ниже в группе ИМ 1,08 (0,95; 1,34) ммоль/л, а показатель Mon/ЛВП выше 0,52 (0,37; 0,64) в данной группе пациентов, чем при НС — 1,25 (1,15; 1,34) ммоль/л и 0,41 (0,31; 0,52), соответственно. Отношение LCR через 1 мес. после индексного события оказалось практически в 2 раза выше в группе пациентов с НС — 1,32 (0,65; 2,28) vs 0,66 (0,34; 1,28) в группе ИМ ($p=0,028$).

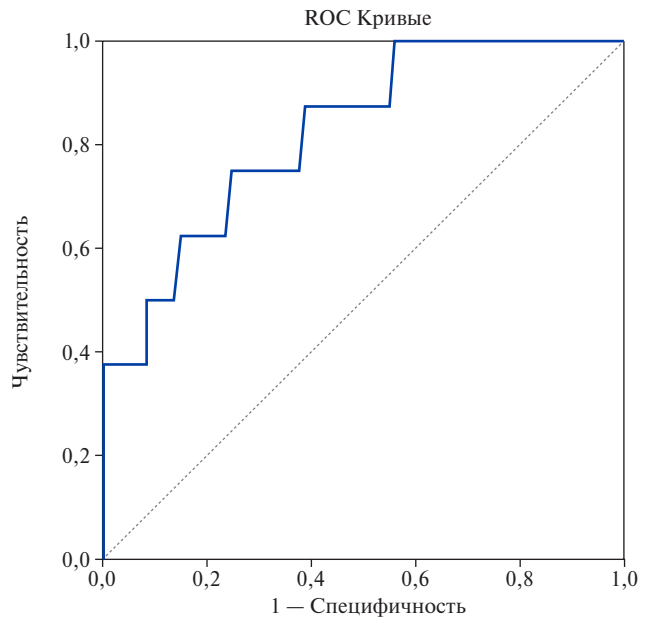
Критерии уязвимости по данным МСКТ были выявлены у 55 (44%) пациентов с ОКС в общей группе. ПР было выявлено у 35 пациентов, УНП — у 30, ТК у 11 пациентов (рис. 1). Пациенты общей группы ОКС были разделены по наличию критериев уязвимости. Сравнительная характеристика групп в зависимости от наличия каждого из критериев уязвимости АСБ представлена в таблице 3. У пациентов с наличием ТК был значимо ($p=0,004$) выше уровень ХС-ЛВП 1,22 (1,02; 1,34) ммоль/л, в сравнении с теми, кто не имел ТК — 0,97 (0,77; 1,13) ммоль/л. Отношение Mon/ЛВП было выше при наличии ТК 0,61 (0,48; 0,86) vs 0,46 (0,35; 0,63) ($p=0,024$). По остальным параметрам статистически значимых различий выявлено не было.

При анализе биомаркеров у пациентов с наличием одновременно нескольких критериев уязвимости АСБ оказалось, что уровень ЛВП был ниже при сочетании параметров УНП и ТК 0,94 (0,59; 1,07) ммоль/л



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 2. ROC-кривая показателя ЛВП при выявлении в сосудах ТК в группе пациентов с ОКС.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 3. ROC-кривая показателя ЛВП при выявлении в сосудах ТК и УНП в группе пациентов с ОКС.

vs 1,16 (1,01; 1,34) ммоль/л, $p=0,002$. У пациентов с сочетанием параметров ПР/ТК показатель ЛВП был ниже 0,97 (0,74; 1,13) ммоль/л, чем при отсутствии данной комбинации критериев 1,16 (1,02; 1,34) ммоль/л, $p=0,01$. Отношение МоП/ЛВП также оказалось выше при наличии УНП/ТК, чем у пациентов при отсутствии данных критериев и составило 0,74 (0,43; 0,97) и 0,45 (0,34; 0,62), соответственно, $p=0,042$. При сочетании остальных параметров уязвимости статистически значимых различий не было выявлено.

При проведении ROC-анализа у пациентов с наличием ТК пороговый уровень ХС-ЛВП составил 0,98 (AUC: 0,76, чувствительность 66,7%, специфичность 77,4%), рисунок 2.

Пороговый уровень ХС-ЛВП при наличии в АСБ УНП одновременно с ТК составил также 0,98 (AUC: 0,83, чувствительность 75%, специфичность 75,7%), рисунок 3.

Обсуждение

Моноциты, нейтрофилы и тромбоциты как воспалительные компоненты иммунной системы активны в кровотоке и играют важную роль в реакции воспаления посредством секреции белковых веществ, таких как цитокины [6-9]. В настоящем исследовании мы оценивали связи между критериями уязвимости АСБ и простыми индексами NLR, PLR, МоП/ЛВП, LMR и LCR, рассчитываемыми преимущественно на основании общего анализа крови.

Kalay N, et al. (2012) обнаружили, что количество циркулирующих нейтрофилов и повышение отно-

шения NLR были связаны с прогрессированием атеросклероза [10]. Nilsson L, et al. (2014) отметили увеличение количества нейтрофилов в некальцифицированных бляшках у пациентов с ИБС [11]. Ряд исследований посвящено корреляции между показателем NLR и тяжестью, прогнозом и наличием ИБС [12]. Кроме того, согласно исследованию Zhang G, et al. (2014), значение $NLR > 2,385$ было характерно для пациентов с высокими баллами по Gensini с чувствительностью 64% и специфичностью 63% [13].

Индекс LMR может отражать системный воспалительный статус. Fan Z, et al. (2017) стремились найти связь между LMR и уязвимостью бляшек, оцениваемой с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования с виртуальной гистологией у пациентов со стабильной стенокардией. Их исследование показало, что LMR можно использовать для идентификации УБ у стабильных пациентов [14]. Мы исследовали связь между LMR и критериями уязвимости в коронарных артериях у пациентов после ОКС, но статистически значимых различий по данному параметру в группах с наличием и отсутствием УБ не выявили.

Jiang J, et al. (2022) в своем исследовании оценивал маркеры, связанные с разрывом бляшки у пациентов с ОКС, имеющих 40-70% стенозирование коронарных артерий (по данным оптической когерентной томографии). Отношение NLR у 14 пациентов с разрывом бляшки оказалось значительно выше, чем у 68 пациентов без разрыва бляшки, соответственно, 3,85 (3,28; 4,77) vs 2,13 (1,40; 2,81), $p<0,001$ [15].

В ряде исследований прогностическое значение у пациентов с ОКС имеет отношение PLR, однако у наших пациентов статистически значимых различий по данному параметру выявлено не было [16, 17].

Моноциты служат важной частью врожденного иммунитета и играют активную роль в процессах, связанных с эндогенным воспалением. В ответ на биологические сигналы эти клетки обладают способностью мигрировать из кровотока в разные ткани и подвергаться дифференцировке в различные типы, включая воспалительные дендритные клетки, макрофаги и пенистые клетки. Этот процесс запускает секрецию провоспалительных цитокинов, продукцию матриксных металлопротеиназ и образование реактивных окислительных веществ [18].

Роль и функции ХС-ЛВП в последнее время активно изучаются [19]. Молекулы ХС-ЛВП препятствуют дифференцировке моноцитов в макрофаги, затрудняют их миграцию, облегчают удаление ХС из этих клеток и дополнительно ингибируют окисление ХС-ЛНП [20]. У пациентов с ОКС недавние исследования обнаружили корреляцию между соотношением Моп/ЛВП и повышенным риском неблагоприятных событий, а также смерти [21, 22].

Анализируя наши данные, мы можем говорить о подтверждении роли некоторых гематологических параметров в системном воспалении. В остром периоде у пациентов с ИМ значение ХС-ЛВП оказалось статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с НС, что, вероятно, связано с более высоким уровнем ЛНП. Показатель NLR был выше у пациентов с ИМ, чем при НС. Через 1 мес. после индексного события уровень ХС-ЛВП оставался ни-

же в группе ИМ, а показатель Моп/ЛВП выше в данной группе пациентов, чем при НС, соответственно, что может подтверждать активность воспалительной реакции и проявления уязвимости на фоне повышения атерогенных фракций ХС. LCR через 1 мес. после индексного события оказалось практически в 2 раза выше в группе пациентов с НС.

Что касается взаимосвязей с параметрами уязвимости АСБ, выявленными по МСКТ, только Моп/ЛВП статистически значимо повышался у пациентов с наличием ТК — 0,61 (0,48; 0,86) vs 0,46 (0,35; 0,63), $p=0,024$. Также наличие микрокальцинатов в УБ сопровождалось значимым повышением уровня ХС-ЛВП — 1,22 (1,02; 1,34) ммоль/л, в сравнении с группой не имеющих в структуре бляшки ТК 0,97 (0,77; 1,13) ммоль/л, соответственно.

Ограничения исследования. В настоящее время не определена отдаленная прогностическая ценность использованных в работе критериев уязвимости АСБ, полученных с помощью МСКТ. Наше исследование носит проспективный характер, что позволит в дальнейшем оценить динамику УБ на фоне высокодозовой комбинированной гиполипидемической терапии.

Заключение

Показатели ХС-ЛВП и Моп/ЛВП статистически значимо менялись у пациентов, перенесших ОКС и имеющих микрокальцинаты в АСБ.

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

Литература/References

- Shioi A, Ikari Y. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(4):294-303. doi:10.5551/jat.rv17020.
- Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, et al. Non-Invasive Modalities in the Assessment of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques. *Tomography*. 2022;8(4):1742-58. doi:10.3390/tomography8040147.
- Kochergin NA, Kochergina AM. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2909. (In Russ.) Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2909. doi:10.15829/1728-8800-2022-2909.
- Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Society of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишников Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Antropova ON, Sukmanova IA, Voloshina UYe. Biomarkers of carotid vulnerable atherosclerotic plaque. *Medical almanac*. 2023;3(76):119-24. (In Russ.) Антропова О.Н.,
- Сукманова И.А., Волошина У.Е. Биомаркеры каротидной уязвимой атеросклеротической бляшки. *Медицинский альманах*. 2023;3(76):119-24.
- Cetin M, Ozcan Cetin E, Kalender E, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016;25(11):1077-86. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.023.
- Manoochehri H, Gheithasi R, Pourjafari M, et al. Investigating the relationship between the severity of coronary artery disease and inflammatory factors of MHR, PHR, NHR, and IL-25. *Med J Islam Repub Iran*. 2021;35:85. doi:10.47176/mjiri.35.85.
- Tudurachi B-S, Anghel L, Tudurachi A. Assessment of Inflammatory Hematological Ratios (NLR, PLR, MLR, LMR and Monocyte/HDLCholesterol Ratio) in Acute Myocardial Infarction and Particularities in Young Patients. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(18):14378. doi:10.3390/ijms241814378.
- Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. 2012;63(3):213-7. doi:10.1177/0003319711412763.
- Nilsson L, Wieringa WG, Pundziute G, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014;9(9):e108183. doi:10.1371/journal.pone.0108183.
- Zengin A, Karaca M, Arugaslan E, et al. Performance of neutrophil to lymphocyte ratio for the prediction of long-term morbidity and mortality in coronary slow flow phenomenon patients presented with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *J. Cardiovasc. Thorac. Res*. 2021;13(2):125-30. doi:10.34172/jcvtr.2021.12.
- Zhang G, Chen M, Yu Z, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Gene Mol Res*. 2014;13(4):9382-9. doi:10.4238/2014.November.11.4.
- Fan Z, Ji H, Li Y, et al. Relationship between monocyte-to-lymphocyte ratio and coronary plaque vulnerability in patients with stable angina. *Biomark Med*. 2017;11:979-90. doi:10.2217/bmm-2017-0235.

15. Jiang J, Zeng H, Zhuo Y, et al. Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With Plaque Rupture in Acute Coronary Syndrome Patients With Only Intermediate Coronary Artery Lesions Assessed by Optical Coherence Tomography. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:770760. doi:10.3389/fcvm.2022.770760.
16. Wang Y, Peng Z. Prognostic value of platelet/lymphocyte ratio and CAMI-STEMI score for major adverse cardiac events in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(33):e26942. doi:10.1097/MD.00000000000026942.
17. Aydın C, Uyan U, Karadeniz M, et al. Role of simple inflammatory parameters in predicting the severity of coronary artery disease. *Rev Assoc Med Bras.* 2023;69(11):e20230518. doi:10.1590/1806-9282.20230518.
18. Dai K, Li Z, Luo Y, et al. The Predictive Value of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Monocyte-to-Haematocrit Ratio for Cardiac Rupture Patients with Acute Myocardial Infarction: A Propensity Score Matching Analysis. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2022; 15:37-44. doi:10.2147/RMHP.S348894.
19. Arnold von Eckardstein A, Nordestgaard B, Remaley A, Catapano A. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J.* 2023; 44(16):1394-407. doi:10.1093/eurheartj/ehac605.
20. Cao J, Li R, He T, et al. Role of combined use of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting patients with acute myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg.* 2023;18(1):172. doi:10.1186/s13019-023-02268-4.
21. Rong Y, Ruigang H, Tong W, et al. Correlation between monocyte to highdensity lipoprotein ratio and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci.* 2021;37(3):885-9. doi:10.12669/pjms.37.3.3469.
22. Wu T, Zheng Y, Chen Y, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):180. doi:10.1186/s12944-019-1116-2.

Роль сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в оценке эффективности терапии тафамидисом на примере серии клинических случаев

Шошина А.А., Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н.

Введение. Последние годы увеличивается число выявленных пациентов с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией. В качестве патогенетической терапии в России зарегистрирован единственный препарат — тафамидис. На сегодняшний день не существует единого протокола в оценке прогрессирования заболевания, а роль сцинтиграфии с фосфатными комплексами в существующих документах не отражена из-за отсутствия убедительной доказательной базы.

Краткое описание. В статье представлена серия клинических примеров пациентов, принимавших терапию тафамидисом не менее 12 мес. На фоне терапии отмечалось отсутствие признаков прогрессирования заболевания, а в некоторых случаях по данным сцинтиграфии миокарда с фосфатными комплексами было отмечено уменьшение степени накопления радиофармпрепарата в миокарде.

Дискуссия. Обсуждена роль сцинтиграфии миокарда с фосфатными комплексами как метода мониторинга эффективности терапии тафамидисом.

Ключевые слова: амилоидная кардиомиопатия, сцинтиграфия миокарда, тафамидис.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Шошина А.А.* — аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-9519-7373, Аншелес А.А. — д.м.н., в.н.с. отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии, ORCID: 0000-0002-2675-3276, Насонова С.Н. — к.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0920-7417, Жиров И.В. — д.м.н., в.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-4066-2661, Сергиенко В.Б. — д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики и позитронно-

эмиссионной томографии, ORCID: 0000-0002-0487-6902, Терещенко С.Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129.

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

АКМП — амилоидная кардиомиопатия, ЗС — задняя стенка, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизированная с компьютерной томографией, ПЖ — правый желудочек, РФП — радиофармпрепарат, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СМ — сцинтиграфия миокарда, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ^{99m}Tc -РФП — пирофосфат технеция, АТТР-АКМП — транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия, Н/С — соотношение накопления радиофармпрепарата в миокарде относительно накопления в контрлатеральной зоне, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 29.11.2024

Рецензия получена 24.12.2024

Принята к публикации 09.01.2025



Для цитирования: Шошина А.А., Аншелес А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Сергиенко В.Б., Терещенко С.Н. Роль сцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc -пирофосфатом в оценке эффективности терапии тафамидисом на примере серии клинических случаев. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6200. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6200. EDN XSICKB

Role of ^{99m}Tc -pyrophosphate myocardial scintigraphy in assessing the efficiency of tafamidis therapy: a case series

Shoshina A.A., Ansheles A.A., Nasonova S.N., Zhiron I.V., Sergienko V.B., Tereshchenko S.N.

Introduction. In recent years, the detection rate of transthyretin amyloid cardiomyopathy has been rapidly increasing. The only drug registered as a pathogenetic therapy in Russia is tafamidis. To date, there is no single protocol for assessing disease progression, and the role of scintigraphy with phosphate complexes is not reflected in current documents due to the lack of evidence.

Brief description. The article presents a case series including patients who received tafamidis therapy for at least 12 months. During therapy, there were no signs of disease progression, and in some cases, according to myocardial scintigraphy with phosphate complexes, a decrease in radiopharmaceutical uptake was noted.

Discussion. The role of myocardial scintigraphy with phosphate complexes for monitoring the effectiveness of tafamidis therapy was discussed.

Keywords: amyloid cardiomyopathy, myocardial scintigraphy, tafamidis.

Relationships and Activities: none.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Shoshina A.A.* ORCID: 0000-0002-9519-7373, Ansheles A.A. ORCID: 0000-0002-2675-3276, Nasonova S.N. ORCID: 0000-0002-0920-7417, Zhiron I.V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Sergienko V.B. ORCID: 0000-0002-0487-6902, Tereshchenko S.N. ORCID: 0000-0001-9234-6129.

*Corresponding author: Nastiatriff@mail.ru

Received: 29.11.2024 **Revision Received:** 24.12.2024 **Accepted:** 09.01.2025

For citation: Shoshina A.A., Ansheles A.A., Nasonova S.N., Zhiron I.V., Sergienko V.B., Tereshchenko S.N. Role of ^{99m}Tc -pyrophosphate myocardial scintigraphy in assessing the efficiency of tafamidis therapy: a case series. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6200. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6200. EDN XSICKB

Ключевые моменты

- Пациентам с транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией показан прием селективного стабилизатора транстиретина — тафамидиса.
- На фоне терапии необходим мониторинг в отношении прогрессирования заболевания.
- Серия клинических случаев демонстрирует важность сцинтиграфии миокарда как инструмента в оценке прогрессирования заболевания и демонстрирует ранее не описанный эффект терапии в виде уменьшения степени накопления захвата радиофармпрепарата миокардом.

Key messages

- Patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy are indicated for taking the selective transthyretin stabilizer tafamidis.
- During therapy, monitoring for disease progression is necessary.
- A case series demonstrates the importance of myocardial scintigraphy as a tool in assessing disease progression and demonstrates a previously undescribed effect of therapy in reducing the myocardial radiopharmaceutical uptake.

Введение

Число случаев выявления транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-АКМП) за последние годы стремительно увеличивается, однако реальная распространенность заболевания остается достоверно неизвестной в мире и в России.

В 2024г был опубликован ряд работ, посвященных АКМП. По данным Никифоровой Т.В. и др. (2024), среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) ≥ 14 мм, $n=60$) АКМП выявлена в 20% случаев ($n=12$), среди них 5 случаев (8,3%) AL-амилоидоза и 7 случаев (11,7%) ATTR-амилоидоза [1]. Согласно данным Экспертного центра по амилоидозу сердца ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России, среди 152 пациентов с подозрением на АКМП за период 2021-2023гг у 63 пациентов подтвержден диагноз. Среди всех подтвержденных случаев АКМП у 36 (57,1%) пациентов типирован AL-амилоидоз, у 25 (39,7%) — ATTR-амилоидоз, у 2 (3,2%) — AA-амилоидоз с поражением сердца [2].

Среди причин увеличения выявляемости ATTR-АКМП немаловажную роль сыграло появление комплексного протокола неинвазивной диагностики амилоидоза и внедрение в рутинную практику радиоизотопных методов диагностики [3].

Другой причиной повышенного интереса к ATTR-АКМП стала регистрация в России селективного стабилизатора транстиретина — тафамидиса, применение которого может влиять не только на прогноз пациентов, но и улучшать качество жизни. В 2021г были представлены результаты завершившегося исследования ATTR-АСТ, в которое был включен 441 пациент, рандомизированный 2:1:2 в группы приема тафамидиса 80 мг, 20 мг и плацебо в течение 30 мес. Прием тафамидиса в обеих группах (80 и 20 мг) приводил к статистически значимому снижению леталь-

ности от всех причин и числа госпитализаций по причине сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо ($p=0,003$ и $p=0,004$, соответственно). Помимо этого, в сравнении с плацебо при приеме 80 мг тафамидиса наблюдалось значимое снижение концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ($-2587,5 \pm 570,6$ пг/мл, $p<0,01$), увеличение толерантности к физическим нагрузкам по результатам теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ) ($75,8 \pm 10,7$ м, $p<0,01$), а также улучшение качества жизни по результатам Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией ($13,5 \pm 2,2$ балла, $p<0,01$) [4].

Оценка эффективности терапии тафамидисом

ATTR-АКМП — заболевание с крайне высокой степенью летальности. К сожалению, из-за трудностей ранней диагностики и малой осведомленности специалистов диагноз пациентам устанавливается несвоевременно. Поэтому пациентов, получающих патогенетическую терапию тафамидисом, крайне мало. В настоящее время доказательных данных, касающихся мониторинга прогрессирования ATTR-АКМП, недостаточно.

Точкой опоры служит консенсусный документ 2021г по наблюдению пациентов с ATTR-АКМП. В нем установлено, что параметрами, изменяющимися по мере прогрессирования заболевания, являются: 1) число госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми событиями; 2) функциональный статус (класс сердечной недостаточности, проходимая дистанция согласно ТШХ), 3) качество жизни; 4) лабораторные маркеры (NT-proBNP, высокочувствительный тропонин); 5) стадия АКМП; 6) данные визуализирующих методик исследования (электрокардиография (ЭКГ)/холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ)/эхокардиография (ЭхоКГ)) [5]. Авторы документа подчеркивают важность сцинтиграфии миокарда (СМ) в ранней диагностике ATTR-АКМП, но,

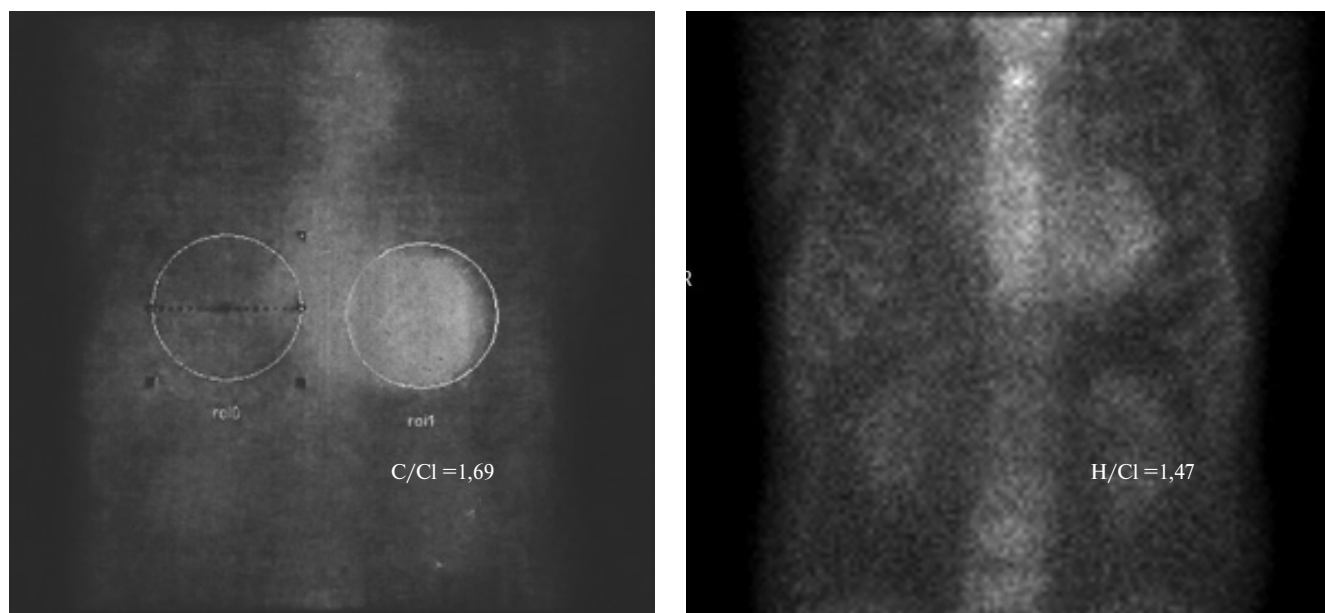


Рис. 1. Данные планарной сцинтиграфии пациента К., исходно и через 12 мес. приема тафамидиса.

Примечание: отмечается уменьшение уровня накопления ^{99m}Tc -PYP в миокарде ЛЖ (H/CI 1,69 — >1,47).

к сожалению, роль СМ с фосфатными комплексами (в частности, с ^{99m}Tc -пирофосфатом, PYP) в оценке прогрессирования заболевания не отражена из-за отсутствия убедительной доказательной базы.

Нам представляется интересным продемонстрировать важность радиоизотопных методов диагностики в мониторингировании пациентов, получающих патогенетическую терапию тафамидисом на фоне нескольких клинических примеров.

Пример 1. Пациент К., 77 лет

В анамнезе длительная артериальная гипертензия, сахарный диабет II типа. В 2016г в связи с клиникой стенокардии напряжения выполнена коронароангиография (КАГ), выявлен гемодинамически значимый стеноз передней нисходящей артерии с последующим стентированием. С целью снижения рисков сердечно-сосудистых осложнений получал терапию клопидогрелом 75 мг/сут., розувастатином 20 мг/сут. В 2021г зарегистрирован впервые пароксизм фибрилляции предсердий, в связи с чем была инициирована антиаритмическая терапия соталолом в дозе 80 мг/сут. с положительным эффектом, а также антикоагулянтная терапия ривароксабаном 20 мг/сут.

С 2022г появилась одышка при физических нагрузках, в связи с чем в декабре этого же года был госпитализирован в кардиологический стационар. При госпитализации признаков отека легкого, явлений декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) не было. На ЭКГ были зарегистрированы нарушения проводимости сердца по типу внутрижелудочковой блокады и атриовентрикулярной блокады I степени. При ЭхоКГ обращало

на себя внимание утолщение МЖП и задней стенки (ЗС) ЛЖ до 18 мм, диастолическая дисфункция по рестриктивному типу, фракция выброса (ФВ) ЛЖ 48%, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 37 мм рт.ст. NT-proBNP 3104 пг/мл. Инициирована терапия сердечной недостаточности — дапаглифлозин 10 мг/сут., эплеренон 25 мг/сут., периндоприл 4 мг/сут.

В связи с подозрением на амилоидоз выполнена биопсия миокарда, выявлены амилоидные накопления. Пациенту проведена СМ с ^{99m}Tc -PYP, в результате получены сцинтиграфические признаки высокоинтенсивного захвата радиофармпрепарата (РФП) в миокарде ЛЖ и правого желудочков (ПЖ), grade 3 по шкале Perugini. При молекулярно-генетическом исследовании патогенных или условно-патогенных мутаций в гене *TTR* не выявлено. На основании проведенного обследования был установлен диагноз ATTR-АКМП, "дикого типа". С июня 2023г начата терапия тафамидисом в дозе 61 мг/сут.

Пациент повторно обследован через 1 год от начала патогенетической терапии ATTR-АКМП. Субъективно отметил улучшение состояния в виде уменьшения одышки, увеличения толерантности к физическим нагрузкам. Клинически появились симптомные эпизоды снижения артериального давления до 60/40 мм рт.ст., что потребовало отмены терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

За прошедший год госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН не было. Функциональный статус без отрицательной динамики — дистанция ТШХ увеличилась (437 м — >501 м), функциональный класс

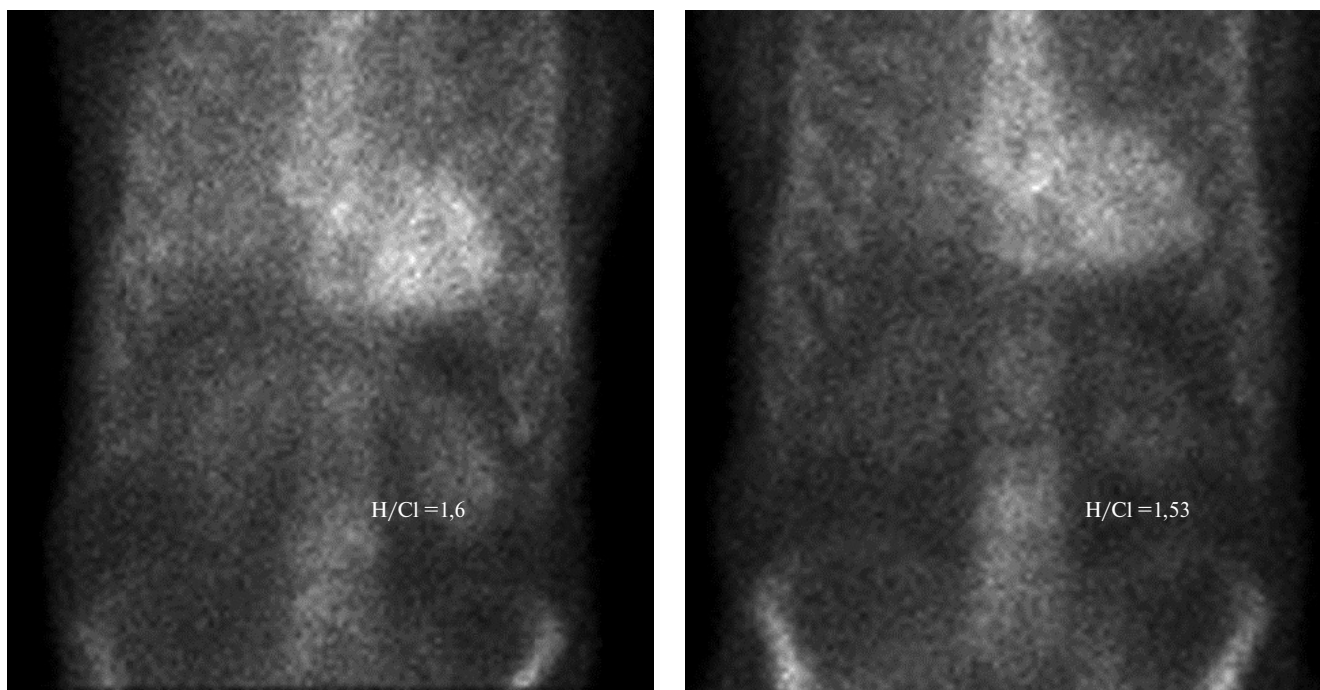


Рис. 2. Данные планарной скintiграфии пациента Ш. исходно и через 12 мес. приема тафамидиса.

Примечание: отмечается уменьшение уровня накопления ^{99m}Tc -PYP в миокарде ЛЖ (H/CI 1,6 — $>1,53$).

ХСН прежний (2). NT-proBNP значимо снизился до 75,1 пг/мл.

По данным ЭхоКГ без отрицательной динамики — объем полостей сердца, СДЛА, ФВ ЛЖ, толщина МЖП — без изменений. Отмечается уменьшение толщины ЗС ЛЖ (18 мм — $>15,5$ мм). По данным ХМ-ЭКГ отмечается прогрессирование нарушений ритма сердца — выявлено трепетание предсердий с различным проведением (2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1) со средней частотой сердечных сокращений 64 уд./мин, что потребовало отмены терапии соталолом.

Отдельный интерес представляют результаты СМ. На фоне специфической терапии наблюдается положительная динамика в плане уменьшения отношения сердце/контралатеральная сторона (H/CI) с 1,69 до 1,47 (рис. 1), а также снижение уровня grade по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, синхронизированной с компьютерной томографией (ОЭКТ/КТ), до уровня 1-2 (рис. 1).

Пример 2. Пациент Ш., 86 лет

Пациент с длительным анамнезом артериальной гипертензии, первичной надпочечниковой недостаточностью. В 2018г выполнена КАГ, выявлено пограничное стенозирование коронарных артерий (стеноз до 70% в устье диагональной артерии, диаметр артерии <2 мм, стеноз до 50% артерии тупого края). По данным ЭхоКГ диагностирован стеноз устья аорты умеренной степени, на тот момент времени показаний к хирургической коррекции порока сердца не

было. В 2019г появилась одышка при физических нагрузках.

В 2022г по данным ЭхоКГ диагностирован стеноз устья аорты тяжелой степени (AVA 0,7 cm^2). В рамках предоперационной подготовки повторно проведена КАГ — исследование без динамики в сравнении с 2018г, показаний к реваскуляризации коронарных артерий не было. В дальнейшем выполнено транскатетерное протезирование аортального клапана. В раннем послеоперационном периоде у пациента развилась блокада левой ножки пучка Гиса, а также острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне правой среднемозговой артерии. Проходил курс нейрореабилитации. В целом после операции до весны 2023г чувствовал себя удовлетворительно. С весны 2023г — неоднократные повторные декомпенсации ХСН. В течение длительного времени принимал терапию бисопрололом 2,5 мг/сут., эплереноном 25 мг/сут., торасемидом 20 мг/сут., ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут., розувастатином 20 мг/сут.

При повторном ЭхоКГ исследовании обратила на себя внимание зернистость миокарда, утолщение МЖП до 20 мм, выполнена speckle-tracking ЭхоКГ — выявлен паттерн, характерный для амилоидоза сердца. NT-proBNP 4123 пг/мл. Проведена СМ с ^{99m}Tc -PYP — соотношение накопления РФП в миокарде относительно накопления в контралатеральной зоне 1,6, при оценке скintiграмм в ОЭКТ/КТ режиме визуализируется выраженное накопление РФП во всем

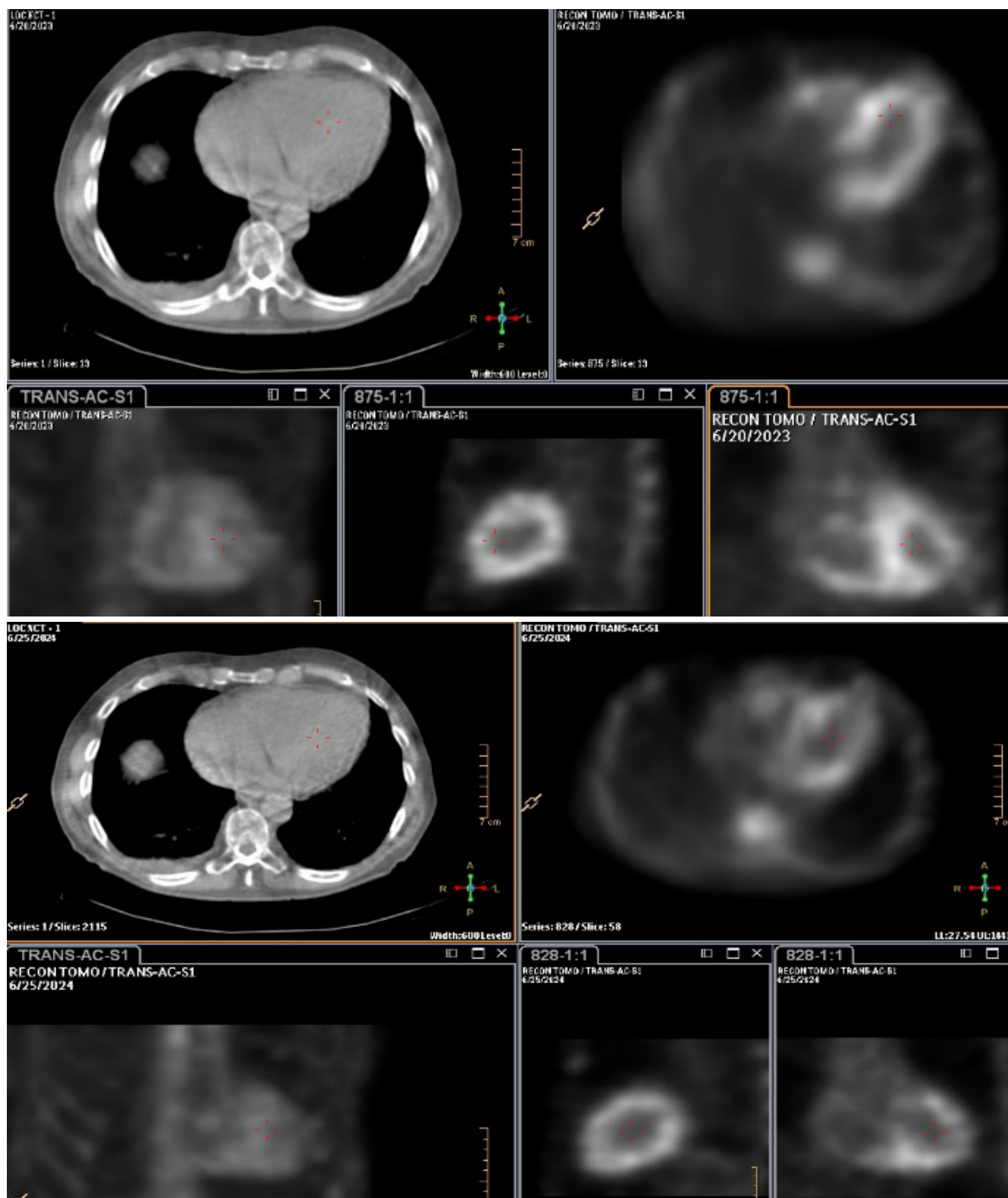


Рис. 3. Данные ОЭКТ/КТ пациента Ш. исходно (Grade 3) и через 12 мес. после приема тафамидиса (Grade 2-3).

миокарде ЛЖ и ПЖ, grade 3. По данным молекулярно-генетического исследования патогенных и условно-патогенных мутаций в гене *TTR* выявлено не было. Согласно малоинвазивному алгоритму диагностики

в июне 2023г пациенту была диагностирована АТТР-АКМП "дикого типа", показаний для проведения эндомиокардиальной биопсии не было. Начата терапия тафамидисом в дозе 61 мг/сут.

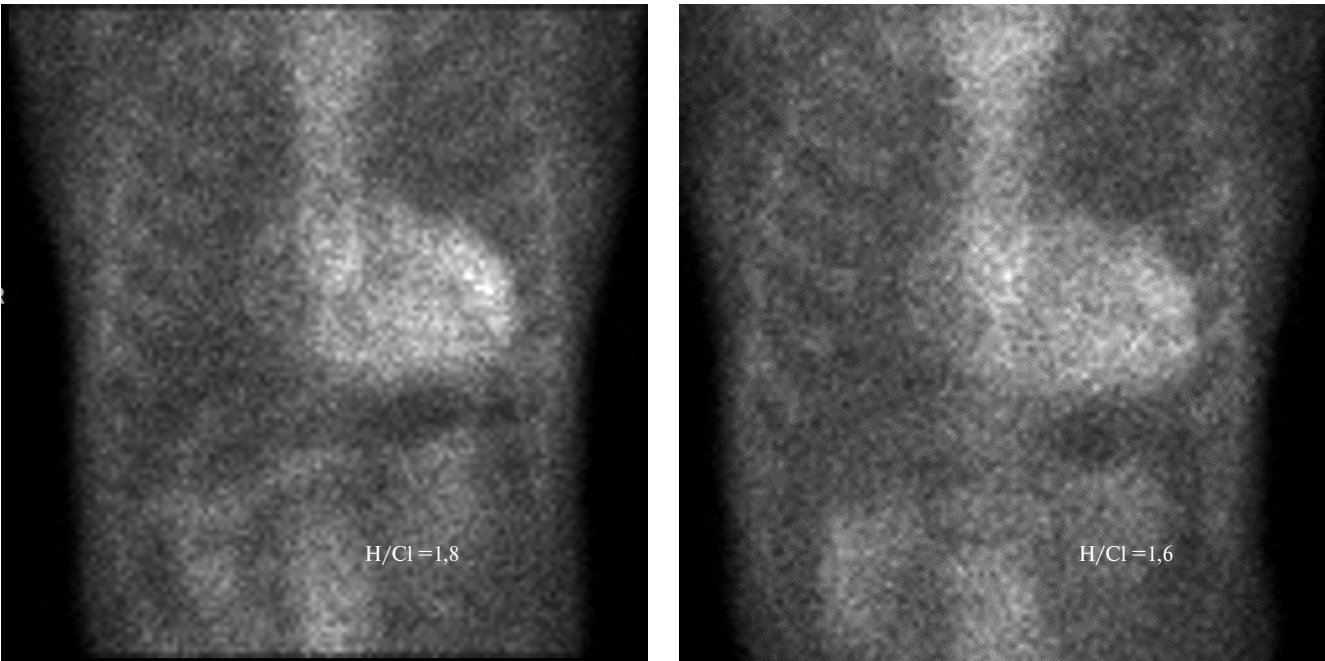


Рис. 4. Данные планарной сцинтиграфии пациента К. исходно и через 12 мес. приема тафамидиса.
Примечание: отмечается уменьшение уровня накопления ^{99m}Tc-PYP в миокарде ЛЖ (H/CI 1,8 — >1,6).

Таблица 1

Динамика показателей пациентов исходно и через 12 мес. приема тафамидиса

Параметры	Пациент 1		Пациент 2		Пациент 3	
	Исходно	Через 12 мес. приема тафамидиса	Исходно	Через 12 мес. приема тафамидиса	Исходно	Через 12 мес. приема тафамидиса
Число госпитализаций, связанные с сердечно-сосудистыми причинами	Неоднократные повторные госпитализации	0	Неоднократные повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН	0	Неоднократные повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН	0
Функциональный класс ХСН	2	2	2	2	3	3
Результаты ТШХ, м	437	501	—	—	82	100
Качество жизни (KCCQ-QS), баллов	44	31	50	38	74	76
NT-proBNP, пг/мл	3104	75,1	4123	3128	8998	7133
Тропонин, нг/мл	375	107	34	17,2	51,9	42
Данные ЭхоКГ						
ФВ ЛЖ, %	48	60	60	58	52	52
Толщина МЖП, мм	18	18	20	20	22	28
Толщина ЗС ЛЖ, мм	18	15,5	18	18	22	22
СДЛА, мм рт.ст.	37	28	42	36	48	46
КДР, мм	43	43	38	38	44	44
Данные сцинтиграфии миокарда с ^{99m} Tc-PYP						
H/CI	1,69	1,47	1,6	1,53	1,8	1,6
Grade по шкале Perugini	3	1-2	3	2-3	3	2-3

Сокращения: ЗС — задняя стенка, КДР — конечно-диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ^{99m}Tc-PYP — пирофосфат технеция, H/CI — соотношение накопления радиофармпрепарата в миокарде относительно накопления в контралатеральной зоне, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

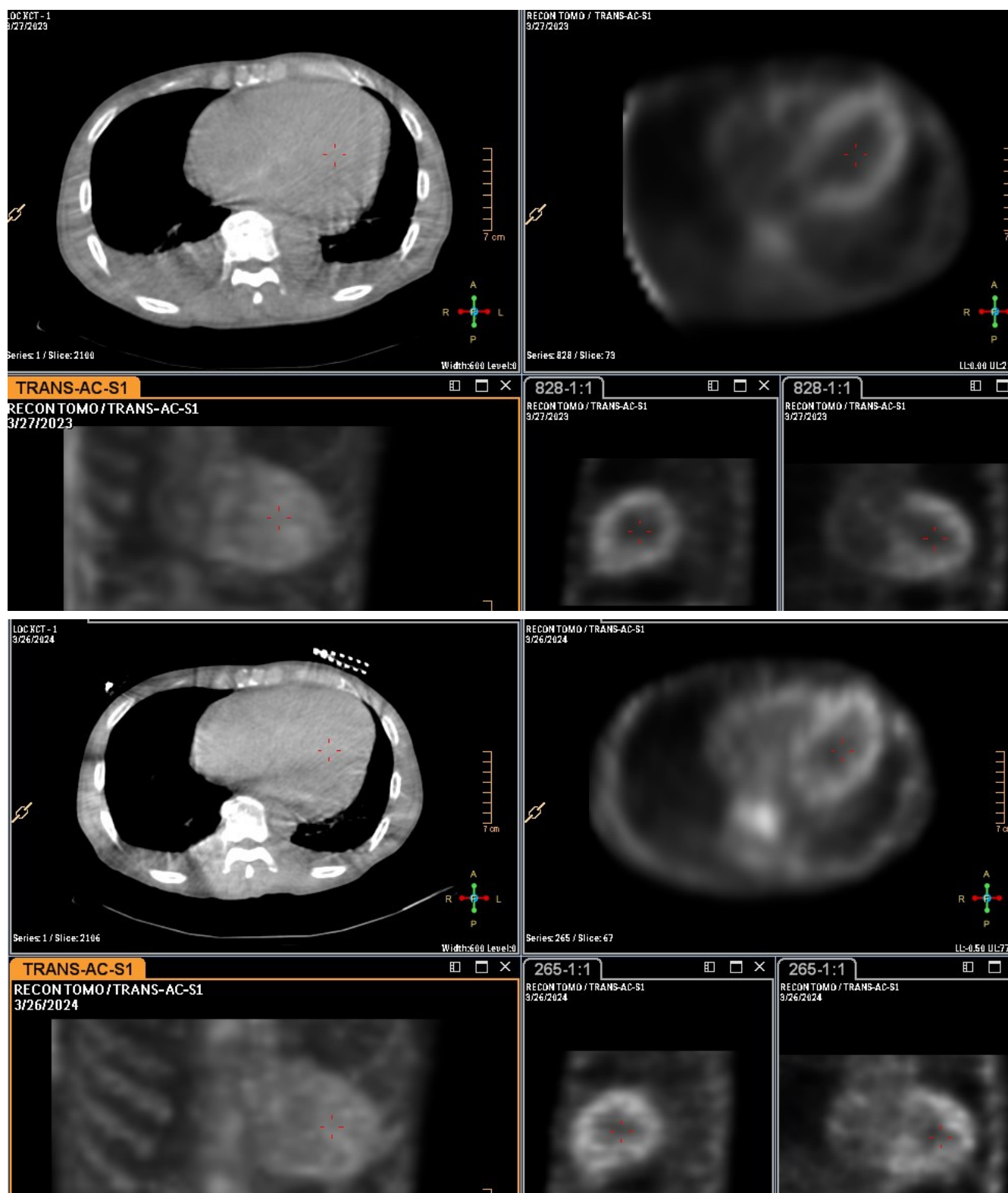


Рис. 5. Данные ОЭКТ/КТ пациента К. исходно (Grade 3) и через 12 мес. после приема тафамидиса (Grade 2-3).

Контрольные обследования проведены через 1 год наблюдения. За прошедший год госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН не было. Клинически отмечает улучшение состояния. Зафиксирована бес-

симптомная ортостатическая гипотензия по данным длительной пассивной ортопробы. Функциональный статус без значимой динамики, проведение ТШХ не представлялось возможным, т.к. активность огра-

ничена патологией опорно-двигательного аппарата (пациент передвигается с дополнительной опорой). Отмечалось снижение уровня NT-proBNP с 4123 пг/мл до 3128 пг/мл. По данным ЭхоКГ без отрицательной динамики — объем полостей сердца, СДЛА, ФВ ЛЖ, толщина МЖП, толщина ЗС ЛЖ — без изменений. По данным ХМ-ЭКГ сохраняется частая наджелудочковая экстрасистолия, внутрижелудочковая блокада, иных нарушений ритма сердца и проводимости не выявлено.

По данным СМ через 12 мес. после приема тафамидиса отмечается положительная динамика в виде незначительного уменьшения интенсивности накопления РФП в миокарде, Н/С1 1,53. При оценке скинтиграмм в ОЭКТ/КТ режиме визуализируется накопление РФП во всем миокарде ЛЖ и ПЖ, Grade 2-3 (рис. 2, 3).

Пример 3. Пациент К., 66 лет

В 2013г впервые отметил появление одышки при физических нагрузках, при обследовании зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий. Рекомендовано проведение радиочастотной абляции, от чего пациент отказался. В 2015г появились отеки нижних конечностей, постепенно стала прогрессировать одышка при физических нагрузках. В 2018г стали беспокоить эпизоды головокружения, появилось ощущение "ватных ног". В 2020г пациент отметил появление частой диареи, на фоне чего потерял в весе около 10-12 кг за 2 года. В 2023г — неоднократные декомпенсации ХСН. Принимал терапию торасемидом 10 мг/сут., спиронолактоном 25 мг/сут., ривароксабаном 20 мг/сут.

При ЭхоКГ выявлено утолщение МЖП и ЗС ЛЖ до 22 мм, ФВ ЛЖ 52%, СДЛА 48 мм рт.ст. NT-proBNP 8998 пг/мл. Выполнена МРТ с контрастированием гадолинием — отмечается трансмуральное и частичное субэндокардиальное диффузное накопление контрастного вещества стенками ЛЖ и ПЖ, характерное для болезней накопления. По данным СМ — соотношение накопления РФП в миокарде относительно накопления в контрлатеральной зоне (Н/С1) — 1,8. При оценке скинтиграмм в ОЭКТ/КТ режиме визуализируется выраженное накопление РФП во всем миокарде ЛЖ, grade 3. По данным молекулярно-генетического исследования в гене *TTR* выявлен патогенный вариант p.D58A. Пациенту был установлен диагноз ATTR-АКМП, генетически обусловленный вариант. С марта 2023г была начата терапия тафамидом 61 мг.

Через 1 год проведены контрольные обследования. За прошедший год госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН не было. Субъективно состояние без значимой динамики, сохраняется выраженная одышка при физических нагрузках. Функциональный статус без отрицательной динамики — проходимость ди-

станция по результатам ТШХ без изменений, малая дистанция обусловлена явлениями полинейропатии (82 м — >100 м). Функциональный класс ХСН прежний (3). NT-proBNP снизился — с 8998 пг/мл до 7133 пг/мл.

По данным ЭхоКГ наблюдается отрицательная динамика в виде прогрессирования утолщения миокарда желудочков (толщины МЖП 2,2 — >2,8 см, ЗС ЛЖ 2,2 — >2,4 см), уменьшения полостей правых камер сердца, усугубления диастолической функции. ФВ ЛЖ 52% — без динамики.

В то же время по данным СМ — соотношение накопления РФП в миокарде относительно накопления в контрлатеральной зоне (Н/С1) — 1,6. При оценке скинтиграмм в ОЭКТ/КТ режиме визуализируется накопление РФП во всем миокарде ЛЖ, незначительно превышающее уровень накопления в костях скелета, grade 2-3, уменьшение объема плеврального выпота. По сравнению с данными от 2023г — положительная динамика (рис. 4, 5).

Сводная характеристика клинко-инструментальных данных описанных выше пациентов представлена в таблице 1.

Обсуждение

Во всех клинических примерах продемонстрирована разнонаправленная динамика. Отсутствие признаков прогрессирования заболевания и даже положительная динамика в некоторых аспектах является следствием патогенетической терапии тафамидом [6].

Несмотря на малое количество пациентов, принимающих тафамидис в течение 12 мес., мы можем наблюдать уменьшение эпизодов декомпенсации ХСН в течение срока наблюдения, как минимум отсутствие отрицательной динамики относительно функционального статуса, лабораторных маркеров. Лишь в третьем клиническом примере по данным ЭхоКГ наблюдалась отрицательная динамика в виде усугубления диастолической функции ЛЖ и увеличения степени гипертрофии ЛЖ. По данным литературы встречаются данные о том, что потенциально существует задержка в эффекте терапии в течение 6-12 мес. после начала приема препарата. Особенно это касается пациентов, у которых терапия была начата уже на продвинутой стадии заболевания [5].

Крайне интересным наблюдением в нашем исследовании оказалось уменьшение степени интенсивности захвата РФП миокардом по данным СМ с ^{99m}Tc -PYP. Ряд клинических работ демонстрирует уменьшение амилоидной нагрузки при долгосрочном приеме тафамидиса. Так, Odouard Sh, et al. сравнили результаты СМ с ^{99m}Tc -HMDP у пациентов, получавших специфическую терапию (n=52), и пациентов без специфической терапии (n=8, включены ретроспективно). Радиоизотопное исследование

проводилось при диагностике заболевания и не менее, чем через 1 год после старта терапии. В группе пациентов, получавших тафамидис, степень захвата РФП миокардом значимо уменьшилась на 11% в сравнении с группой пациентов без специфической терапии, у которых наблюдалось увеличение соотношения сердце/средостение (Н/М) на 3% ($p < 0,01$) [7]. Однако стоит отметить, что в данной работе СМ проводилась через 10 мин после введения РФП. Кроме того, оцениваемый параметр Н/М в клинической практике в диагностике АКМП не применяется.

Еще один клинический случай был опубликован Yu AL, et al. (2023). В это исследования ретроспективно был включен 21 пациент с диагнозом АТТР-АКМП и с верифицированной мутацией *Ala97Ser*. Пациентам проводилась СМ с ^{99m}Tc -РУР исходно и через 1 год терапии тафамидисом. В результате получены данные о значимом уменьшении Н/С1 (с $1,63 \pm 0,20$ до $1,43 \pm 0,11$; $p < 0,001$). В контрольной группе значимого изменения не выявлено (с $1,68 \pm 0,18$ до $1,63 \pm 0,12$; $p > 0,05$) [8].

Механизм этого феномена остается неизвестным, поскольку основной мишенью препарата являются нестабильные молекулы транстиретина и действие тафамидиса не касается ранее отложившихся амило-

идных масс. Можно предположить, что в основе механизма лежит прекращение отложения новых депозитов амилоида и, следовательно, снижение острого повреждения миокарда. Возможно, что при условии отсутствия отложения новых депозитов амилоида, происходит естественный процесс активации протеолитической системы. Безусловно, данное предположение носит спекулятивный характер, требует доказательств и новых исследований.

Заключение

СМ является не только важным инструментом ранней диагностики АТТР-АКМП, но и одним из методов мониторинга прогрессирования заболевания. Требуется дальнейшее изучение по этому направлению с большим числом пациентов.

Информированное согласие. У всех пациентов было получено информированное согласие на публикацию анонимизированных данных.

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

Литература/References

1. Nikiforova TV, Charaya KV, Shchekochikhin DYU, et al. Primary Data on ATTR-Amyloidosis Prevalence Among Elderly Patients With Left Ventricular Hypertrophy in Russia. *Kardiologiya*. 2024;64(4):54-60. (In Russ.) Никифорова Т.В., Чарая К.В., Щечкохихин Д.Ю. и др. Первые данные о распространенности транстиретинового амилоидоза при гипертрофии левого желудочка в России. *Кардиология*. 2024;64(4):54-60. doi:10.18087/cardio.2024.4.n2611.
2. Nasonova SN, Zhiron IV, Shoshina AA, et al. Expert Center for cardiac amyloidosis: reality and perspectives. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2024;96(4):321-9. (In Russ.) Насонова С.Н., Жиров И.В., Шошина А.А. и др. Экспертный центр по амилоидозу сердца: реалии и перспективы. *Терапевтический архив*. 2024;96(4):321-9. doi:10.26442/00403660.2024.04.202677.
3. Khor YM, Cuddy SAM, Singh V, et al. ^{99m}Tc Bone-Avid Tracer Cardiac Scintigraphy: Role in Noninvasive Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Radiology*. 2023;306(2):e221082. doi:10.1148/radiol.221082.
4. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277-85. doi:10.1002/ehf.2027.
5. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):895-905. doi:10.1002/ehf.2198.
6. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med*. 2023;389(3):239-50. doi:10.1056/NEJMoa2303765.
7. Odouard S, Abulizi M, Kharoubi M, et al. Tafamidis Decreases Cardiac Uptake of ^{99m}Tc -HMDP in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(12):2149-51. doi:10.1016/j.jcmg.2022.06.013.
8. Yu AL, Chen YC, Tsai CH, et al. Tafamidis Treatment Decreases ^{99m}Tc -Pyrophosphate Uptake in Patients With Hereditary Ala97Ser Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(6):866-7. doi:10.1016/j.jcmg.2022.12.016.

Мультипараметрическое ультразвуковое исследование печени у пациентов кардиологического профиля с избыточной массой тела: определение причины фиброза и выраженности стеатоза

Шестакова Д. Ю., Борсуков А. В., Скутарь А. И., Ахмедова А. Р.

Цель. Оценить возможность использования мультипараметрического ультразвукового исследования печени для определения патофизиологических причин повышения жесткости у пациентов с кардио-метаболическими рисками.

Материал и методы. Проведено исследование с участием 104 пациентов кардиологического профиля, из них 48 мужчин (46,2%), 56 женщин (53,8%) в возрасте от 49 до 73 лет, европеоидной расы. Критерии включения — хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии (II, III функциональные классы по NYHA), основной и дополнительные критерии метаболического синдрома, содержащие кардиометаболические риски развития метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени. Все пациенты обследованы по единому диагностическому алгоритму, состоящему из 2 этапов: 1 этап — клинико-лабораторный, 2 этап — инструментальный с использованием методов ультразвукового исследования печени (В-режим, цветное доплеровское картирование, двумерная эластография сдвиговых волн, количественная стеатометрия).

Результаты. Предложена балльная система оценки преобладающего вклада в развитие фиброза печени с учетом данных мультипараметрического ультразвукового исследования печени. Сумма баллов 0-8: преобладает поражение печени — в этом случае наблюдаются характерные признаки поражения, такие как повышенная эхогенность и отсутствие значительного расширения венных сосудов. Сумма баллов 9-14: комбинация поражений — признаки включают как изменения, связанные с печенью (например, стеатоз), так и признаки венозного застоя. Сумма баллов 15-16: преобладает поражение сердечно-сосудистой системы — в этом случае значительное расширение венозных сосудов и другие признаки застойной гепатопатии являются основными, что указывает на венозный застой как основную причину изменений в печени.

Заключение. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование печени в сочетании с разработанной балльной системой оценки может быть использовано для дифференциации причин повышения жесткости печени и выраженности стеатоза печени у пациентов с кардиометаболическими рисками. Стандартизация протокола ультразвукового исследования повышает воспроизводимость методики.

Ключевые слова: метаболический синдром, стеатоз печени, сердечная недостаточность, ультразвук, эластография, стеатометрия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия.

Шестакова Д. Ю. — к.м.н., с.н.с. Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии", ORCID: 0000-0001-5497-1476, Борсуков А. В. — д.м.н., профессор, директор Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии", ORCID: 0000-0003-4047-7252, Скутарь А. И. — м.н.с. Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии", ORCID: 0009-0005-4381-2900, Ахмедова А. Р. — аспирант Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии", ORCID: 0000-0003-2318-487X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

daria@venidiktova.ru

МАСБП — метаболически ассоциированная стеатозная болезнь печени, УЗ — ультразвуковой, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 21.10.2024

Рецензия получена 10.11.2024

Принята к публикации 18.11.2024



Для цитирования: Шестакова Д. Ю., Борсуков А. В., Скутарь А. И., Ахмедова А. Р. Мультипараметрическое ультразвуковое исследование печени у пациентов кардиологического профиля с избыточной массой тела: определение причины фиброза и выраженности стеатоза. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6163. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6163. EDN XHCSX

Multiparametric ultrasound liver examination in cardiological overweight patients: determining the cause of fibrosis and severity of steatosis

Shestakova D. Yu., Borsukov A. V., Skutar A. I., Akhmedova A. R.

Aim. To evaluate the feasibility of using multiparametric liver ultrasound to determine the pathophysiological causes of increased stiffness in patients with cardio-metabolic risks.

Material and methods. A study was conducted involving 104 cardiology patients, including 48 men (46,2%) and 56 women (53,8%), aged 49 to 73 years, of Caucasian ethnicity. Inclusion criteria included chronic heart failure stage IIБ (II, III functional classes according to NYHA), main and additional criteria of metabolic syndrome containing cardiometabolic risks for the development of metabolically associated fatty liver disease. All patients were examined according to a unified diagnostic algorithm consisting of two stages: Stage 1 — clinical and laboratory assessment, Stage 2 — instrumental assessment using liver ultrasound methods (B-mode, color Doppler imaging, two-dimensional shear wave elastography, quantitative steatometry).

Results. A scoring system has been proposed to assess the predominant contribution to liver fibrosis development based on data from multiparametric ultrasound examination of the liver. Total score 0-8: predominant liver

involvement — in this case, characteristic signs of liver involvement, such as increased echogenicity and absence of significant venous vessel dilation, are observed. Total score 9-14: combined involvement — the signs include both liver-related changes (e.g., steatosis) and signs of venous congestion. Total score 15-16: predominant cardiovascular involvement — in this case, significant venous vessel dilation and other signs of congestive hepatopathy are the main features, indicating venous congestion as the primary cause of liver changes.

Conclusion. Multiparametric ultrasound examination of the liver combined with the developed scoring system can be used to differentiate the causes of increased liver stiffness and the severity of liver steatosis in patients with cardiometabolic risks. Standardization of the ultrasound protocol improves the reproducibility of the method.

Keywords: metabolic syndrome, liver steatosis, heart failure, ultrasound, elastography, steatometry.

Relationships and Activities: none.

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia.

Shestakova D.Yu.* ORCID: 0000-0001-5497-1476, Borsukov A.V. ORCID: 0000-0003-4047-7252, Skutar A.I. ORCID: 0009-0005-4381-2900, Akhmedova A.R. ORCID: 0000-0003-2318-487X.

*Corresponding author: daria@venidiktova.ru

Received: 21.10.2024 Revision Received: 10.11.2024 Accepted: 18.11.2024

For citation: Shestakova D.Yu., Borsukov A.V., Skutar A.I., Akhmedova A.R. Multiparametric ultrasound liver examination in cardiological overweight patients: determining the cause of fibrosis and severity of steatosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6163. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6163. EDN XHCSX

Ключевые моменты

- Впервые предложена балльная система для оценки вклада различных факторов (метаболических и кардиогенных) в повышение жесткости печени у пациентов с кардиометаболическими рисками.
- Мультипараметрическое ультразвуковое исследование печени (В-режим, эластография, стеатометрия) позволяет дифференцировать причины изменения жесткости печени: стеатоз, фиброз, венозный застой или их сочетание.
- Использование балльной системы обеспечивает точность и воспроизводимость диагностики, что способствует более персонализированному подходу к лечению пациентов с метаболически ассоциированной стеатозной болезнью печени.
- Результаты исследования подтверждают ценность ультразвуковых методов диагностики для определения выраженности изменений в печени, связанных с венозным застоем, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.
- Разработанный протокол ультразвукового исследования может стать основой для стандартизации диагностики в клинической практике и научных исследованиях.

Key messages

- For the first time, a scoring system has been proposed to assess the contribution of various factors (metabolic and cardiogenic) to increased liver stiffness in patients with cardiometabolic risks.
- Multiparametric ultrasound examination of the liver (B-mode, elastography, steatometry) allows you to differentiate the causes of changes in liver stiffness: steatosis, fibrosis, venous congestion or a combination thereof.
- The use of a scoring system ensures the accuracy and reproducibility of diagnosis, which contributes to a more personalized approach to the treatment of patients with metabolically associated steatosis liver disease.
- The results of the study confirm the value of ultrasound diagnostic methods for determining the severity of changes in the liver associated with venous congestion in patients with chronic heart failure.
- The developed ultrasound examination protocol can become the basis for standardization of diagnostics in clinical practice and scientific research.

В настоящее время заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими расстройствами, такими как ожирение и метаболический синдром, продолжает стремительно расти во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности, вызывая ~17,9 млн смертей ежегодно, что составляет ~32% всех смертей. Одновременно с этим, распространенность метаболического синдрома, который включает ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность и дислипидемию, достигает в среднем 20-30% в общей популяции, увеличивая риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронических заболеваний печени [2, 3]. У пациен-

тов с сочетанием ХСН и признаков метаболического синдрома повышается риск развития стеатозной болезни печени (в данном случае ее подтипа — метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени (МАСБП)) [4, 5]. Согласно последним данным, ~25% взрослого населения планеты страдает от МАСБП, что делает это заболевание ведущей причиной хронической патологии печени, в т.ч. за счет развивающегося фиброза на фоне стеатогепатита [6]. Более того, при наличии ХСН наблюдается частое развитие венозного застоя в печени, что также приводит к повышению жесткости тканей и может имитировать фиброз, связанный с жировыми отложениями. В последние годы концепция сердечно-печеночного континуума подчеркивает взаимосвязь между сердечной и печеночной функцией. Нарушения работы сердца, особенно при ХСН, могут привести к застойной гепатопатии — состоянию, при котором повышенное венозное давление вызывает застой крови в печени

Таблица 1

Критерии включения, невключения и досрочного исключения из исследования

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
• ХСН IIb стадии (II, III функциональные классы по NYHA) • ИМТ ≥ 25 кг/м² • Окружность талии >94 см для мужчин и >80 см для женщин • Артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт.ст. или пациенты на гипотензивной терапии • Тошачковая гликемия $\geq 5,6$ ммоль/л	• Наличие вирусных гепатитов • Алкогольная болезнь печени • Аутоиммунные и наследственные заболевания печени • Онкологические заболевания, влияющие на функцию печени • История злоупотребления алкоголем или наркотиками • Тяжелая почечная недостаточность • Ожирение IV степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²) • Беременность или лактация • Прием гепатотоксических препаратов	• Отзыв информированного согласия • Декомпенсация сердечной деятельности • Развитие заболеваний печени другой этиологии • Острые инфекционные заболевания • Технические пациенто-зависимые факторы, затрудняющие проведение ультразвуковых исследований

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

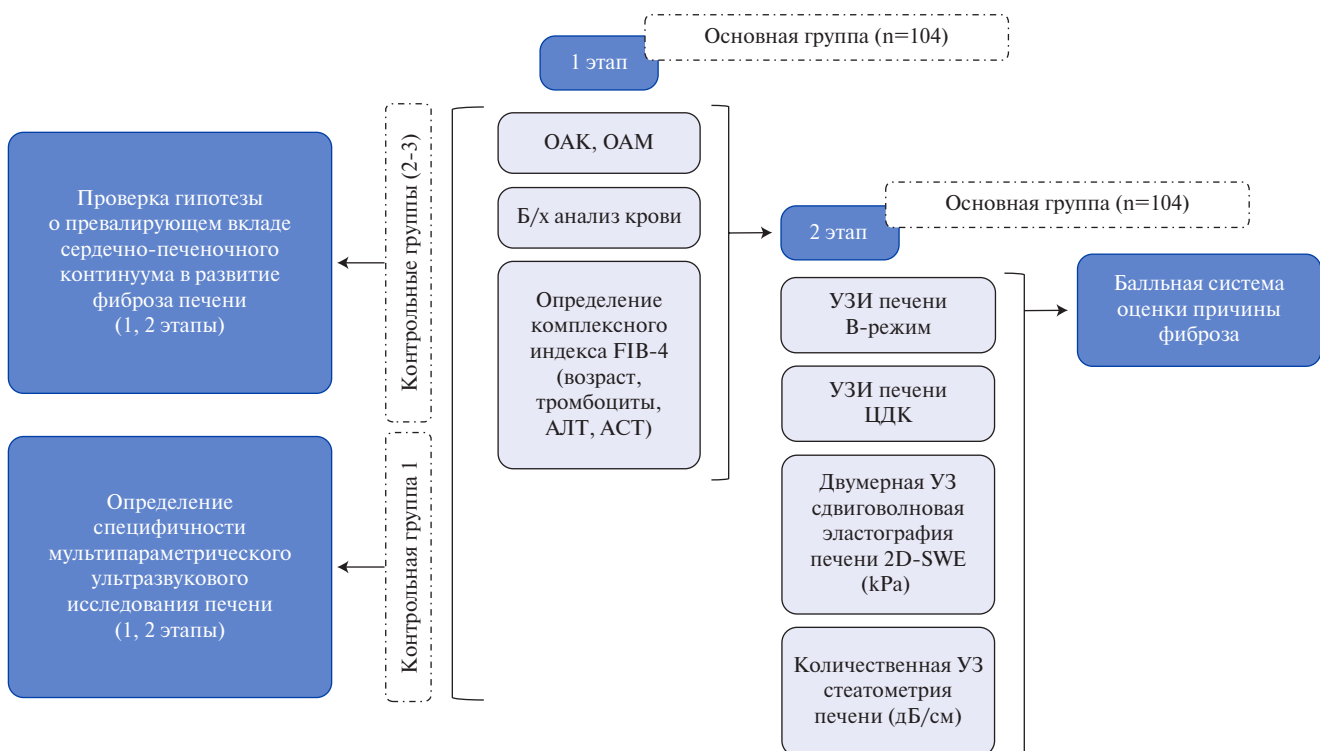


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, Б/х — биохимический, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, УЗИ — ультразвуковое исследование, УЗ — ультразвуковая, ЦДК — цветное доплеровское картирование.

и как следствие развитие фиброза. В то же время МАСБП является ведущей причиной хронического повреждения печени у пациентов с кардиометаболическими рисками [7].

Фиброз печени является ключевым прогностическим фактором для многих хронических заболеваний печени. У пациентов с МАСБП прогрессирование фиброза увеличивает риск развития цирроза и печеночной недостаточности. При этом фиброз печени у пациентов с ХСН может усугублять течение заболевания за счет венозного застоя в большом круге кровообращения. Исследования показывают, что выраженность фиброза печени коррелирует с тяжестью ХСН и влияет на прогноз пациентов [8].

У пациентов с ХСН и сопутствующим фиброзом печени значительно повышается риск госпитализации, ухудшения сердечной функции и смерти. В одном из недавних исследований было установлено, что пациенты с тяжелой ХСН и признаками фиброза печени имеют более высокий риск смертности по сравнению с пациентами без фиброза [9].

Мультипараметрическое ультразвуковое (УЗ) исследование, включающее в себя в т.ч. УЗ эластографию печени, позволяющую измерять жесткость тканей в килопаскалях, стало важным инструментом для оценки фиброза печени [10]. Однако у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом высокие значения жесткости печени могут быть обусловлены

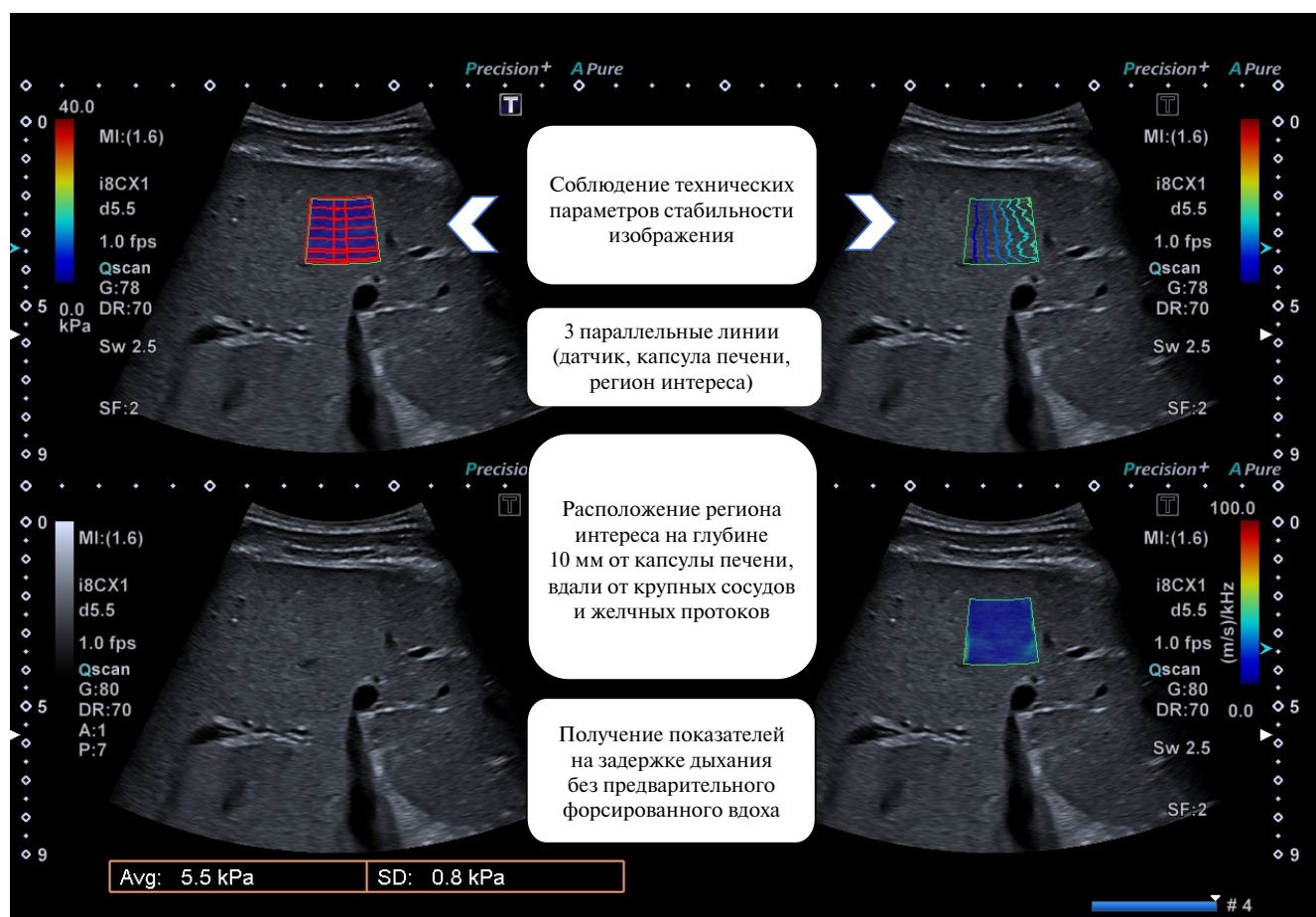


Рис. 2. Правила проведения УЗ эластографии печени.

различными причинами: истинным фиброзом вследствие МАСБП, венозным застоем при сердечной недостаточности или их комбинацией. Это создает значительные диагностические трудности, т.к. интерпретация результатов УЗ эластографии становится затруднительной [11]. Несмотря на наличие исследований, посвященных роли эластографии в диагностике фиброза при МАСБП, у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом все еще нет четких критериев для дифференциальной диагностики причин повышения жесткости печени [12]. В связи с этим важно разработать методы, которые позволят более точно выявлять причину развития фиброза печени.

Цель: оценить возможность использования мультипараметрического УЗ исследования печени для определения патофизиологических причин повышения жесткости у пациентов с кардиометаболическими рисками.

Материал и методы

Дизайн исследования. На клинической базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории "Диагностические исследования и малоинвазивные технологии" ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России

(ОГБУЗ "Клиническая больница № 1") в период 2023-2024гг проведено исследование с участием 104 пациентов кардиологического профиля, из них 48 мужчин (46,2%), 56 женщин (53,8%) в возрасте от 49 до 73 лет, европеоидной расы. Критерии включения (обусловленные сердечно-сосудистой патологией, а также основным и дополнительными критериями метаболического синдрома), критерии не включения и исключения представлены в таблице 1.

В контрольную группу 1 включены условно здоровые пациенты (n=51) без сердечно-сосудистой патологии и без патологии печени (для определения уровня специфичности мультипараметрического УЗ исследования). В контрольную группу 2 включены пациенты гастроэнтерологического профиля (n=48) с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, МАСБП. В контрольную группу 3 включены пациенты кардиологического профиля (n=44) с ХСН без основного, дополнительных критериев метаболического синдрома и без МАСБП. Все пациенты были обследованы по единому диагностическому алгоритму при поступлении в медицинскую организацию и через 10-14 дней при выписке. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

УЗ исследование выполнено с использованием оборудования — БИОСС Ангиодин-Соно/П-Ультра

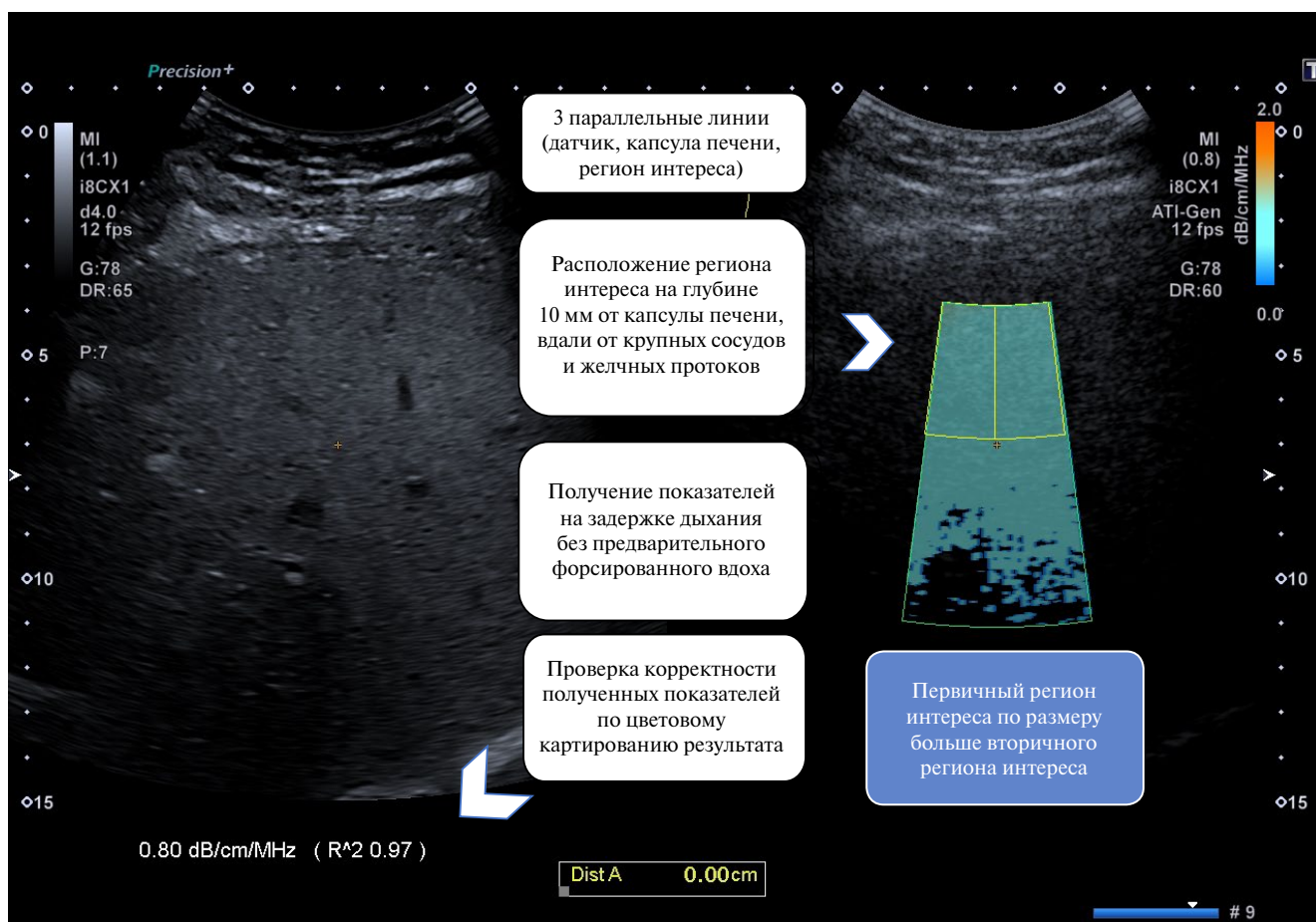


Рис. 3. Правила проведения УЗ стеатометрии печени.

(Россия), конвексный датчик 3,5 МГц, Esaote (Италия), конвексный датчик 3,5-5 МГц, Canon Aplio i800 (Япония), конвексный датчик 3,5 МГц и TELEMED, MLS (Литва), конвексный датчик 3,5 МГц. Эластография и стеатометрия печени проводились с учетом основных правил по данным клинических рекомендаций (рис. 2, 3).

Комплексный индекс FIB-4 $<1,45$ — отрицательное прогностическое значение для выраженного фиброза (F2-F3); FIB-4 $>3,25$ — положительное прогностическое значение для выраженного фиброза (F2-F3). FIB-4 использовался для оценки влияния печеночных причин на развитие фиброза печени.

Мультипараметрическое УЗ исследование проводилось на оборудовании БИОСС Ангиодин-Соно/П-Ультра (Россия), конвексный датчик 3,5-5 МГц. Двумерная УЗ сдвиговолновая эластография печени с оценкой жесткости в килопаскалях (кПа) и количественная УЗ стеатометрия печени с оценкой коэффициента затухания УЗ волны в тканях в децибел на сантиметр (дБ/см) проводилась по стандартным методикам [13-15].

Лечение пациентов с ХСН IIb стадии, II-III функциональным классом проводилось врачом-кардиологом по стандартной схеме и было направлено на

поддержание функции сердца, уменьшение симптомов, предотвращение декомпенсации и улучшение прогноза. Основные направления терапии (медикаментозной и немедикаментозной) — применение лекарственных средств для контроля объема циркулирующей крови, снижения нагрузки на сердце и предотвращения ремоделирования миокарда.

Этические принципы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ОГБУЗ "Клиническая больница № 1" (протокол № 1 от 09 марта 2023г). Перед участием у всех респондентов было запрошено письменное информированное согласие. Форма информированного согласия была распечатана и предоставлена респондентам, с тем чтобы они смогли ознакомиться с целями, задачами, процедурами исследования и, при необходимости, задать вопросы.

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен с использованием программ Microsoft Office Excel 2017. Уровень значимости $p < 0,05$. Для анализа данных использовались методы описательной статистики, включающие расчет средних значений

Таблица 2

Сравнение признаков мультипараметрического УЗ исследования печени у пациентов с поражением печени и сердечно-сосудистой системы

Ультразвуковой признак	Пациенты с поражением преимущественно печени	Пациенты с поражением преимущественно сердечно-сосудистой системы
Эхогенность печени	Повышенная (гиперэхогенная) из-за стеатоза	Гетерогенная или нормальная, возможна мозаичная структура
Размер печени	Нормальный или увеличен (гепатомегалия)	Значительное увеличение, часто с закругленными краями
Расширение печеночных вен	Не характерно	Присутствует, выраженное
Расширение нижней полой вены	Не характерно	Расширена >20 мм, отсутствие коллапсируемости на вдохе
Скорость кровотока в воротной вене	Норма	Снижение или ретроградный кровоток
Жесткость печени на эластографии	Повышена (истинный фиброз)	Повышена, но может снижаться после лечения сердечной недостаточности
Наличие асцита	Редко	Часто наблюдается при застое
Спленомегалия	Не характерно	Часто наблюдается

Таблица 3

Балльная система оценки вклада сердечно-печеночного континуума в формирование фиброза печени

Признак	Описание	Оценка (баллы)	Интерпретация
Эхогенность печени	Эхогенность нормальная	0 баллов	Сумма баллов 0-8: Преобладает поражение печени. В этом случае наблюдаются характерные признаки поражения, такие как повышенная эхогенность и отсутствие значительного расширения венных сосудов.
	Гетерогенная эхогенность — мозаичная	1 балл	
	Повышенная эхогенность (гиперэхогенная)	2 балла	
Размер печени	Размер в пределах нормы	0 баллов	Сумма баллов 9-14: Комбинация поражений. Признаки включают как изменения, связанные с печенью (например, стеатоз), так и признаки венозного застоя. Это может указывать на наличие обеих патологий.
	Умеренное увеличение печени (ККР правой доли до 180 мм)	1 балл	
	Значительное увеличение печени с закругленными краями (ККР размер правой доли >180 мм)	2 балла	
Расширение печеночных вен	Печеночные вены не расширены (до 6 мм)	0 баллов	Сумма баллов 15-16: Преобладает поражение сердечно-сосудистой системы. В этом случае значительное расширение венных сосудов и другие признаки застойной гепатопатии являются основными, что указывает на венозный застой как основную причину изменений в печени.
	Умеренное расширение печеночных вен (6-8 мм)	1 балл	
	Явное расширение печеночных вен (>8 мм)	2 балла	
Расширение нижней полой вены	НПВ в пределах нормы (до 20 мм)	0 баллов	
	НПВ в пределах 20-25 мм	1 балл	
	Значительное расширение НПВ (>25 мм), отсутствие коллапсируемости на вдохе	2 балла	
Скорость кровотока в воротной вене	Скорость кровотока в норме	0 баллов	Сумма баллов 15-16: Преобладает поражение сердечно-сосудистой системы. В этом случае значительное расширение венных сосудов и другие признаки застойной гепатопатии являются основными, что указывает на венозный застой как основную причину изменений в печени.
	Снижение скорости кровотока	1 балл	
	Ретроградный кровоток	2 балла	
Жесткость печени по данным эластографии на фоне приема диуретических препаратов	Не снижается	0 баллов	
	Остается прежней	1 балл	
	Снижается	2 балла	
Наличие асцита	Асцит отсутствует	0 баллов	
	Асцит — малый объем (до 500 мл)	1 балл	
	Асцит — большой объем (более 500 мл)	2 балла	
Спленомегалия (увеличение селезенки)	Селезенка в норме	0 баллов	
	Увеличение площади селезенки в пределах 30-49 см ²	1 балл	
	Увеличение площади селезенки более 50 см ²	2 балла	

Сокращения: ККР — кранио-каудальный размер, НПВ — нижняя полая вена.

и стандартных отклонений для количественных переменных. Для сравнения групп пациентов были использованы непараметрические критерии, такие как критерий Манна-Уитни и критерий Краскала-Уоллиса, учитывая распределение данных. Также применялись методы корреляционного анализа для оценки взаимосвязей между различными показателями.

Результаты

Так, нами предложена балльная система оценки с учетом полученных результатов (табл. 2).

Для определения того, какой тип поражения преобладает (поражение печени, сердечно-сосудистой системы или комбинация), предложена балльная система оценки, основанная на признаках, характер-

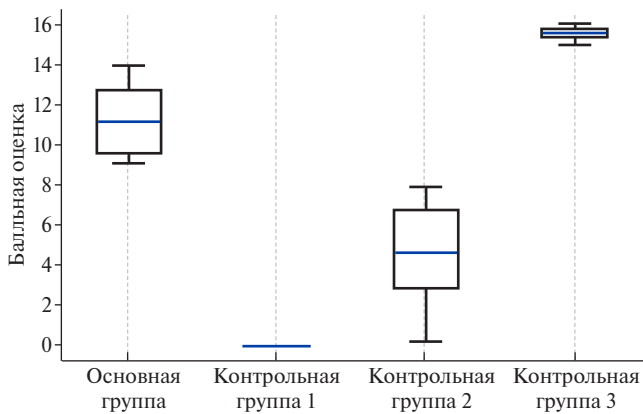


Рис. 4. Распределение пациентов основной и контрольной групп по сумме баллов согласно показателям, полученным при мультипараметрическом УЗ исследовании печени.

ных для каждого типа поражения. Каждый признак оценивается в баллах в зависимости от его специфичности для конкретного состояния. Каждый признак оценивается от 0 до 2 баллов: 0 баллов — признак отсутствует или не выражен; 1 балл — признак умеренно выражен, может встречаться как при поражении печени, так и при поражении сердечно-сосудистой системы; 2 балла — признак выражен и специфичен для определенного состояния (рис. 4). Предложенная балльная система может помочь дифференцировать причину фиброза и облегчает определение доминирующего патофизиологического процесса.

Для каждого пациента суммируются баллы по каждому признаку, чтобы определить, какой тип поражения преобладает (табл. 3).

Для оценки воспроизводимости предложенной балльной системы оценки причин возникновения фиброза печени была проведена дополнительная работа с участием врачей с разным стажем работы. В исследовании приняли участие 4 врача с опытом работы 2–4 года и 3 врача с опытом работы >10 лет, которые проводили мультипараметрическое УЗ исследование брюшной полости по предложенной схеме. Оценка индекса воспроизводимости показала высокую согласованность результатов между врачами с разным уровнем опыта. Коэффициент внутриклассовой корреляции (ICC) составил 0,79 у врачей со стажем 2–4 года и 0,84 у врачей со стажем >10 лет, что свидетельствует о высокой степени воспроизводимости метода. Несмотря на различия в опыте, врачи демонстрировали сопоставимые результаты, что подчеркивает надежность и стандартизацию предложенной методики.

Обсуждение

Использование балльной системы показало, что у пациентов основной группы баллы в среднем находятся в диапазоне от 9 до 14, что свидетельствует о смешанной этиологии повышения жесткости печени. У этих пациентов высокие значения жесткости

могли быть обусловлены как истинным фиброзом на фоне МАСБП, так и венозным застоем в результате сердечной недостаточности. Это согласуется с концепцией сердечно-печеночного континуума, подчеркивающей тесную взаимосвязь между состоянием сердечно-сосудистой системы и функцией печени. Контрольные группы дали возможность оценить вклад каждой из патологий в общую картину повышения жесткости печени. Пациенты контрольной группы 1 имели нулевые баллы, что подтверждает отсутствие изменений в печени и сердечно-сосудистой системе, служа эталоном для оценки специфичности методики. В контрольной группе 2, где пациенты имели только МАСБП и сопутствующие метаболические нарушения, балльная оценка преимущественно находилась в диапазоне от 0 до 8 баллов, что подтверждает связь между фиброзом печени и метаболическими нарушениями. В свою очередь, в контрольной группе 3, состоящей из пациентов с ХСН, без МАСБП, баллы находились в диапазоне от 15 до 16, что указывает на наличие выраженного венозного застоя, приводящего к повышению жесткости печени. Анализ данных с использованием диаграммы плотности распределения показал различия в характере распределения баллов среди групп. Основная группа продемонстрировала широкое распределение значений, что свидетельствует о смешанном генезе фиброза и неоднородности популяции. Контрольные группы показали более узкое распределение, что указывает на более специфическое влияние одного фактора — либо метаболического, либо сердечно-сосудистого.

Таким образом, разработанная балльная система и проведенный анализ показали высокую эффективность мультипараметрического УЗ исследования для определения причины повышения жесткости печени. Применение данной методики в клинической практике может улучшить диагностику и помочь в выборе более эффективной стратегии лечения для пациентов с кардиометаболическими рисками. Важно отметить, что в случаях сочетания ХСН и МАСБП для точной диагностики требуется комплексный подход, включающий как УЗ методы, так и лабораторные маркеры.

Заключение

Мультипараметрическое УЗ исследование печени в сочетании с разработанной балльной системой оценки может быть использовано для дифференциации причин повышения жесткости печени и определения выраженности стеатоза печени у пациентов с кардиометаболическими рисками. Стандартизация протокола УЗ исследования повышает воспроизводимость методики.

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

Литература/References

- Alferova VI, Mustafina SV. Prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96-105. doi:10.14341/omet12809.
- Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review. *Heart*. 2022;108(17):1351-60. doi:10.1136/heartjnl-2021-320131.
- Li Z, Hongmei Z, Jing W. Metabolism and chronic inflammation: the links between chronic heart failure and comorbidities. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:650278. doi:10.3389/fcvm.2021.650278.
- Sabirov IS, Karshina OO, Sabirova AI, Khalmatov AN. Metabolically associated fatty liver disease and old age. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2024;(3):25-32. (In Russ.) Сабиров И.С., Каршина О.О., Сабирова А.И., Халматов А.Н. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и пожилой возраст. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(3):25-32. doi:10.31146/1682-8658-ecg-223-3-25-32.
- Venidiktova DYU, Borsukov AV. Instrumental features of differential diagnostics of metabolically associated and non-alcoholic fatty liver diseases. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):209-17. (In Russ.) Венидиктова Д.Ю., Борсуков А.В. Инструментальные особенности дифференциальной диагностики метаболически ассоциированной и неалкогольной жировой болезней печени. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):209-17. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-2-209-217.
- Llovet JM, Willoughby CE, Singal AG, et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2023;20(8):487-503. doi:10.1038/s41575-023-00754-7.
- Westcott F, David JD, Leanne H. Hepatic fatty acid and glucose handling in metabolic disease: potential impact on cardiovascular disease risk. *Atherosclerosis*. 2024;394:117237. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117237.
- Hamza EH, Vincenzo AD, Vettor R, et al. Relationship between heart disease and liver disease: a two-way street. *Cells*. 2020;9(3):567. doi:10.3390/cells9030567.
- Aspromonte N, Fumarulo I, Petrucci L, et al. The Liver in Heart Failure: From Biomarkers to Clinical Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(21):15665. doi:10.3390/ijms242115665.
- Gao Jing MD, Lee BS, Trujillo M. Reliability of performing multiparametric ultrasound in adult livers. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2022;41(3):699-711. doi:10.1002/jum.15751.
- Nagao K, Shiori MK, Kenji A, et al. Association Between the Liver Fibrosis Markers and Scores, and Hemodynamic Congestion Assessed by Peripheral Venous Pressure in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(21):e030788. doi:10.1161/JAHA.123.030788.
- Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs mechanisms of disease*. 2021;13(1):e1499. doi:10.1002/wsbm.1499.
- Borsukov AV, Venidiktova DYU, Borsukov SA. Novel method for quantifying hepatic steatosis in patients with metabolically associated fatty liver disease. *International journal of Innovative Medicine*. 2022;2:12-6. doi:10.33667/2782-4101-2022-2-12-16.
- Borsukov AV, Venidiktova DYU, Smirnova AD, Yakusheva MA. Stiffness, elasticity, flexibility, density — clinical interpretation of the physical properties of liver tissue for an ultrasound diagnostic physician. *Medical alphabet*. 2023;28:37-43. (In Russ.) Борсуков А.В., Венидиктова Д.Ю., Смирнова А.Д., Якушева М.А. Жесткость, упругость, эластичность, плотность — клиническая интерпретация физических свойств тканей печени для врача ультразвуковой диагностики. *Медицинский алфавит*. 2023;28:37-43. doi:10.33667/2078-5631-2023-28-37-43.
- Barr RG, Wilson SR, Rubens D, et al. Update to the society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement. *Radiology*. 2020;296(2):263-74. doi:10.1148/radiol.2020192437.

Оценка факторов кардиометаболического риска у женщин с раком молочной железы до и после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н.

Цель. Оценка факторов кардиометаболического риска (КМР) у женщин с раком молочной железы (РМЖ) до и после химиотерапии (ХТ) доксорубицином и циклофосфамидом.

Материал и методы. В проспективном когортном исследовании участвовали 154 женщины с медианой возраста 43 года с впервые установленным РМЖ IIA-IIIВ стадий. Среди обследованных выделено 3 группы: с нормальным уровнем артериального давления (АД), маскированной артериальной гипертензией (МАГ) и гипертонической болезнью (ГБ). Всем пациенткам после хирургического лечения РМЖ проведено 4 курса ХТ доксорубицином и циклофосфамидом продолжительностью около 3 мес. Оценка факторов КМР проводилась на 3 этапах наблюдения: I — до ХТ; II и III — через 7-14 дней и 90-120 дней после ее завершения. В крови натощак определяли уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП, ХС ЛНП), ХС не-ЛВП. Рассчитывали коэффициент атерогенности, индексы висцерального ожирения (ИВО) и продукта накопления липидов (ИПНЛ).

Результаты. У женщин с коморбидностью РМЖ и ГБ индекс массы тела (ИМТ) снижался на II этапе исследования и возвращался к исходному уровню на III этапе, при этом ожирение I степени фиксировалось почти у трети больных. В группе МАГ увеличение ИМТ наблюдалось через 90-120 дней после окончания ХТ. У больных с нормальным АД концентрация ОХС в крови в процессе наблюдения существенно не изменялась, а среди женщин с ГБ статистически значимое повышение ОХС по сравнению с исходным уровнем определялось через 90-120 дней после завершения ХТ. У больных с коморбидностью РМЖ и ГБ на III этапе наблюдения установлена наибольшая концентрация в крови ХС ЛНП, ХС не-ЛВП и наименьшая — ХС ЛВП, что отличало их от лиц с нормотензией и МАГ. Гипертриглицеридемия фиксировалась у большинства больных МАГ и ГБ после завершения ХТ. Медианные значения ТГ, ИВО и ИПНЛ у лиц с нормальным АД были существенно ниже, чем в группах сравнения на всех этапах наблюдения.

Заключение. У больных РМЖ после адьювантной ХТ доксорубицином и циклофосфамидом фиксируется повышение уровня атерогенных липидов и индикаторов висцерального ожирения, которое в большей степени выражено при коморбидности РМЖ и ГБ. Нарушения метаболического статуса после проведенной ХТ сохранялись до 3-4 мес., что указывает на необходимость длительного мониторинга за динамикой изменений его индикаторов.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, дислипидемия, ожирение.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия.

Бродская Т.А. — д.м.н., профессор, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0002-9836-6339, Саталкина Т.С. — аспирант, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5192-4911, Гельцер Б.И. — д.м.н., профессор, член-корр. Российской академии наук, зам. директора по научной работе, Школа медицины и наук о жизни, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Котельников В.Н.* — д.м.н., профессор, Школа медицины и наук о жизни, Департамент клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 671235@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ЗНО — злокачественные новообразования, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМТ — индекс массы тела, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, КМР — кардиометаболический риск, МАГ — маскированная артериальная гипертензия, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, РМЖ — рак молочной железы, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности, ХТ — химиотерапия.

Рукопись получена 13.05.2024

Рецензия получена 09.09.2024

Принята к публикации 13.09.2024



Для цитирования: Бродская Т.А., Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Оценка факторов кардиометаболического риска у женщин с раком молочной железы до и после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5951. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5951. EDN JEMJBF

Evaluation of cardiometabolic risk factors in women with breast cancer before and after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide

Brodskaia T.A., Satalkina T.S., Geltser B.I., Kotelnikov V.N.

Aim. To evaluate cardiometabolic risk (CMR) factors in women with breast cancer (BC) before and after chemotherapy (CT) with doxorubicin and cyclophosphamide.

Material and methods. This prospective cohort study included 154 women with a median age of 43 years with newly diagnosed stage IIA-IIIВ BC. Three following groups were identified among the examined women: with normal blood pressure (BP), masked hypertension (MH) and primary hypertension (HTN). All patients after BC surgery underwent 4 courses of chemotherapy with doxorubicin and

cyclophosphamide lasting about 3 months. The assessment of CMR factors was carried out at 3 following stages: I — before chemotherapy; II and III — 7-14 days and 90-120 days after its completion. Fasting blood glucose, total cholesterol (TC), triglycerides (TGs), high-density (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and non-HDL-C were determined. The atherogenicity coefficient, visceral obesity index (VAI) and lipid accumulation product (LAP) index were calculated.

Results. In women with comorbidity of BC and HTN, the body mass index (BMI) decreased at stage II and returned to the initial level at stage III, while class I obesity

was recorded in almost a third of patients. In the MH group, an increase in BMI was observed 90-120 days after the end of chemotherapy. In patients with normal BP, TC level did not change significantly during the follow-up, and among women with HTN, a significant increase in TC compared to the baseline was determined 90-120 days after the completion of chemotherapy. In patients with comorbidity of BC and HTN at stage III, the highest concentration of LDL-C, non-HDL-C and the lowest concentration of HDL-C in the blood were established, which distinguished them from individuals with normotension and MH. Hypertriglyceridemia was recorded in most patients with MH and hypertension after the completion of chemotherapy. The median values of TGs, VAI and LAP index in individuals with normal BP were significantly lower than in the comparison groups at all stages.

Conclusion. In patients with BC after adjuvant chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide, an increase in the level of atherogenic lipids and visceral obesity indicators is recorded, which is more pronounced in the case of comorbidity of BC and HTN. Metabolic status disorders after chemotherapy persisted for up to 3-4 months, which indicates the need for long-term monitoring of changes.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, dyslipidemia, obesity.

Relationships and Activities. The work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the project FZNS-2023-0010 of the State Assignment of Far Eastern Federal University.

Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.

Brodskaya T.A. ORCID: 0000-0002-9836-6339, Satalkina T.S. ORCID: 0000-0002-5192-4911, Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Kotelnikov V.N.* ORCID: 0000-0001-5830-1322.

*Corresponding author: 671235@mail.ru

Received: 13.05.2024 **Revision Received:** 09.09.2024 **Accepted:** 13.09.2024

For citation: Brodskaya T.A., Satalkina T.S., Geltser B.I., Kotelnikov V.N. Evaluation of cardiometabolic risk factors in women with breast cancer before and after chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5951. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5951. EDN JEMJBF

Ключевые моменты

- Адьювантная химиотерапия (ХТ) комбинацией доксорубина и циклофосфамида при раке молочной железы (РМЖ) у женщин ассоциируется с повышением уровня атерогенных липопротеинов и индикаторов висцерального ожирения, которое в большей степени выражено у больных с коморбидностью РМЖ и артериальной гипертензии (АГ).
- У больных РМЖ нарушения метаболического статуса фиксируются через 7-14 дней после завершения ХТ и могут сохраняться до 3-4 мес., что указывает на необходимость длительного мониторинга за динамикой изменений его индикаторов.
- Комплексная оценка потенциально неблагоприятных последствий ХТ является необходимым условием для эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у женщин с РМЖ, особенно, в случаях его сочетания с маскированной АГ или гипертонической болезнью.

Рак молочной железы (РМЖ) относится к наиболее распространенным формам злокачественных новообразований (ЗНО) и является одной из основных причин преждевременной смертности женского населения в большинстве стран мира [1]. Благодаря прогрессу в технологиях диагностики и противоопухолевой терапии РМЖ, в последние годы значительно улучшились показатели безрецидивной и общей выживаемости больных, что актуализирует значение долгосрочного мониторинга за их состоянием, включая оценку факторов кардиометаболического риска (КМР). Важность последней обусловлена тем, что РМЖ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Key messages

- Adjuvant chemotherapy with a combination of doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer (BC) in women is associated with an increase in the level of atherogenic lipoproteins and visceral obesity parameters, which is more pronounced in patients with comorbidity of BC and hypertension (HTN).
- In patients with BC, metabolic status disorders are recorded 7-14 days after the completion of chemotherapy and can persist for up to 3-4 months, which indicates the need for long-term monitoring of changes.
- A comprehensive assessment of the potentially adverse effects of chemotherapy is a prerequisite for the effective prevention of cardiovascular complications in BC, especially in cases of its combination with masked or primary HTN.

имеют перекрестные факторы риска (ФР), к которым относят нарушения липидного обмена, сахарный диабет, ожирение, гиподинамию, табакокурение и др. Было показано, что "фоновая" артериальная гипертензия (АГ) является одним из ФР РМЖ, а их коморбидное течение увеличивается с возрастом [2]. Доказано также, что антрациклины, как наиболее часто используемые препараты для адьювантной химиотерапии (ХТ) РМЖ, способны повышать уровень атерогенных липидов в крови, индуцируя возрастающий риск развития ССЗ [3]. Кроме того, появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что атерогенная дислипидемия является неблагоприятным фактором прогноза при РМЖ. Показано, в частности, влияние избыточной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на усиление адгезивных свойств клеток РМЖ,

Таблица 1

Факторы КМР у больных РМЖ с нормотензией, МАГ и ГБ до и после ХТ (Ме, 95% ДИ)

Показатели	Этапы	Нормотензия, n=55/51	МАГ, n=54/39	ГБ, n=45/40	p-value
ИМТ, кг/м ²	I	26,5 [24; 28,7]	27,8 [24,6; 30,2]	30,2 [27; 31]	p _{1,2} =0,73; p _{1,3} =0,021; p _{2,3} =0,04
	II	25,7 [23,1; 27,3] p _{I,II} =0,072	27,2 [24,7; 29,5] p _{I,II} =0,96	28,7 [26,6; 32,1] p _{I,II} =0,042	p _{1,2} =0,057; p _{1,3} =0,046; p _{2,3} =0,2
	III	26,8 [24,5; 29,2] p _{I,III} =0,71; p _{II,III} =0,64	29,7 [26,3; 32,6] p _{I,III} =0,051; p _{II,III} =0,038	30,8 [27,5; 33,1] p _{I,III} =0,7; p _{II,III} =0,04	p _{1,2} =0,008; p _{1,3} =0,007; p _{2,3} =0,18
ОТ/рост×100, %	I	47 [45; 54,6]	55,8 [51,7; 56,7]	62,2 [55,4; 66,1]	p _{1,2} <0,0001; p _{1,3} <0,0001; p _{2,3} =0,003
	II	46,1 [44,5; 47,2] p _{I,II} =0,53	54,6 [51,9; 55,2] p _{I,II} =0,061	58,2 [56,3; 62,7] p _{I,II} =0,002	p _{1,2} =0,0045; p _{1,3} =0,006; p _{2,3} =0,052
	III	46,5 [43,7; 48,3] p _{I,III} =0,41; p _{II,III} =0,85	56,7 [52,6; 58,2] p _{I,III} =0,12; p _{II,III} =0,033	61,4 [58,5; 64,3] p _{I,III} =0,29; p _{II,III} =0,013	p _{1,2} =0,019; p _{1,3} =0,004; p _{2,3} =0,003
ОТ/ОБ, усл. ед.	I	0,74 [0,6; 0,92]	0,86 [0,61; 0,97]	0,87 [0,62; 0,98]	p _{1,2} =0,048; p _{1,3} =0,036; p _{2,3} =0,8
	II	0,71 [0,62; 0,83] p _{I,II} =0,058	0,83 [0,76; 0,94] p _{I,II} =0,61	0,79 [0,62; 0,87] p _{I,II} <0,0001	p _{1,2} =0,059; p _{1,3} =0,072; p _{2,3} =0,083
	III	0,75 [0,68; 0,9] p _{I,III} =0,93; p _{II,III} =0,8	0,92 [0,87; 0,98] p _{I,III} =0,064; p _{II,III} =0,041	0,85 [0,69; 0,94] p _{I,III} =0,37; p _{II,III} =0,002	p _{1,2} =0,007; p _{1,3} =0,081; p _{2,3} =0,061
ОХС, ммоль/л	I	4,7 [4,5; 5,2]	5,4 [4,8; 6,0]	5,6 [4,8; 6,1]	p _{1,2} =0,047; p _{1,3} =0,03; p _{2,3} =0,42
	II	5,1 [4,8; 5,4] p _{I,II} =0,064	5,6 [5,2; 5,8] p _{I,II} =0,071	5,8 [5,2; 6,4] p _{I,II} =0,068	p _{1,2} =0,045; p _{1,3} =0,033; p _{2,3} =0,28
	III	4,6 [4,2; 4,8] p _{I,III} =0,75; p _{II,III} =0,005	5,5 [5,1; 5,7] p _{I,III} =0,52; p _{II,III} =0,15	6,1 [5,5; 6,6] p _{I,III} =0,046; p _{II,III} =0,086	p _{1,2} =0,037; p _{1,3} <0,0001; p _{2,3} =0,047
ОХС >4,9 ммоль/л, n (%)	I	12 (23%)	23 (44%)	29 (65%)	p _{1,2} =0,004; p _{1,3} <0,0001; p _{2,3} =0,003
	II	18 (35%) p _{I,II} =0,035	21 (53%) p _{I,II} =0,056	28 (70%) p _{I,II} =0,028	p _{1,2} =0,004; p _{1,3} <0,0001; p _{2,3} =0,031
	III	11 (21%) p _{I,III} =0,087; p _{II,III} =0,029	18 (46%) p _{I,III} =0,38; p _{II,III} =0,016	32 (80%) p _{I,III} =0,036; p _{II,III} =0,031	p _{1,2} =0,005; p _{1,3} <0,0001; p _{2,3} =0,003
ХС ЛНП, ммоль/л	I	2,5 [2,3; 3,1]	3,4 [2,9; 3,7]	3,6 [2,9; 4,1]	p _{1,2} =0,034; p _{1,3} =0,028; p _{2,3} =0,25
	II	2,8 [2,5; 3,2] p _{I,II} =0,057	3,7 [3,4; 3,9] p _{I,II} =0,004	3,9 [3,5; 4,3] p _{I,II} =0,006	p _{1,2} =0,005; p _{1,3} =0,002; p _{2,3} =0,46
	III	2,6 [2,2; 2,8] p _{I,III} =0,73; p _{II,III} =0,058	3,8 [3,5; 4,2] p _{I,III} =0,054; p _{II,III} =0,92	4,3 [3,9; 4,5] p _{I,III} =0,005; p _{II,III} =0,001	p _{1,2} =0,017; p _{1,3} <0,0001; p _{2,3} =0,049

Таблица 1. Продолжение

Показатели	Этапы	Нормотензия, n=55/51	МАГ, n=54/39	ГБ, n=45/40	p-value
ХС ЛНП >3 ммоль/л, n (%)	I	13 (37%)	29 (54%)	35 (71%)	$p_{1,2}=0,056$; $p_{1,3}=0,003$; $p_{2,3}=0,014$
	II	21 (41%) $p_{I,II}=0,068$	29 (74%) $p_{I,II}<0,0001$	30 (75%) $p_{I,II}=0,072$	$p_{1,2}=0,03$; $p_{1,3}=0,042$; $p_{2,3}=0,87$
	III	6 (11%) $p_{I,III}=0,002$; $p_{II,III}<0,0001$	34 (87%) $p_{I,III}<0,0001$; $p_{II,III}=0,064$	35 (87%) $p_{I,III}=0,056$; $p_{II,III}=0,002$	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,9$
ХС ЛВП, ммоль/л	I	1,31 [1,24; 1,35]	1,2 [0,11; 1,32]	1,14 [1,08; 1,19]	$p_{1,2}=0,077$; $p_{1,3}=0,085$; $p_{2,3}=0,073$
	II	1,17 [0,9; 1,3] $p_{I,II}=0,054$	1,05 [0,8; 1,3] $p_{I,II}=0,051$	0,95 [0,7; 1,1] $p_{I,II}=0,01$	$p_{1,2}=0,5$; $p_{1,3}=0,39$; $p_{2,3}=0,084$
	III	1,2 [1,14; 1,4] $p_{I,III}=0,062$; $p_{II,III}=0,07$	0,9 [0,7; 1,07] $p_{I,III}=0,027$; $p_{II,III}=0,03$	0,7 [0,5; 0,9] $p_{I,III}=0,002$; $p_{II,III}=0,001$	$p_{1,2}=0,068$; $p_{1,3}=0,034$; $p_{2,3}=0,09$
ХС ЛВП <1 ммоль/л, n (%)	I	5 (10%)	7 (14%)	11 (26%)	$p_{1,2}=0,082$; $p_{1,3}=0,12$; $p_{2,3}=0,057$
	II	11 (21%) $p_{I,II}=0,046$	14 (35%) $p_{I,II}=0,035$	27 (67%) $p_{I,II}<0,0001$	$p_{1,2}=0,068$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,055$
	III	7 (13%) $p_{I,III}=0,087$; $p_{II,III}=0,0046$	27 (69%) $p_{I,III}<0,0001$; $p_{II,III}=0,0037$	33 (82%) $p_{I,III}<0,0001$; $p_{II,III}=0,002$	$p_{1,2}=0,002$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,051$
ТГ, ммоль/л	I	1,5 [1,3; 2]	2,1 [1,6; 2,3]	1,8 [1,2; 2,1]	$p_{1,2}=0,007$; $p_{1,3}=0,012$; $p_{2,3}=0,063$
	II	1,7 [1,4; 2,2] $p_{I,II}=0,081$	2,4 [2,1; 2,7] $p_{I,II}=0,082$	2,3 [1,9; 2,5] $p_{I,II}=0,037$	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,3$
	III	1,8 [1,6; 2,4] $p_{I,III}=0,65$; $p_{II,III}=0,49$	2,5 [2,1; 2,8] $p_{I,III}=0,073$; $p_{II,III}=0,8$	2,7 [2,4; 2,9] $p_{I,III}<0,0001$; $p_{II,III}=0,056$	$p_{1,2}=0,002$; $p_{1,3}=0,001$; $p_{2,3}=0,08$
ТГ >1,7 ммоль/л	I	13 (25%)	22 (41%)	13 (31%)	$p_{1,2}=0,056$; $p_{1,3}=0,31$; $p_{2,3}=0,08$
	II	15 (29%) $p_{I,II}=0,095$	29 (74%) $p_{I,II}=0,0067$	28 (70%) $p_{I,II}=0,006$	$p_{1,2}=0,005$; $p_{1,3}=0,001$; $p_{2,3}=0,28$
	III	11 (21%) $p_{I,III}=1,12$; $p_{II,III}=0,48$	33 (84%) $p_{I,III}<0,0001$; $p_{II,III}=0,074$	34 (85%) $p_{I,III}<0,0001$; $p_{II,III}=0,057$	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,77$
ХС не-ЛВП, ммоль/л	I	3,1 [2,8; 3,3]	3,4 [3,1; 3,8]	3,8 [3,5; 4,0]	$p_{1,2}=0,056$; $p_{1,3}=0,037$; $p_{2,3}=0,059$
	II	3,4 [2,9; 3,6] $p_{I,II}=0,073$	3,5 [3,3; 3,8] $p_{I,II}=0,82$	4,3 [3,9; 4,5] $p_{I,II}=0,021$	$p_{1,2}=0,87$; $p_{1,3}=0,029$; $p_{2,3}=0,016$
	III	3,2 [2,8; 3,4] $p_{I,III}=0,85$; $p_{II,III}=0,16$	3,7 [3,4; 3,9] $p_{I,III}=0,69$; $p_{II,III}=0,26$	4,7 [4,4; 4,9] $p_{I,III}=0,0063$; $p_{II,III}=0,38$	$p_{1,2}=0,038$; $p_{1,3}=0,015$; $p_{2,3}=0,023$

Таблица 1. Продолжение

Показатели	Этапы	Нормотензия, n=55/51	МАГ, n=54/39	ГБ, n=45/40	p-value
ХС не-ЛВП >3,8 ммоль/л	I	6 (12%)	24 (45%)	30 (67%)	$p_{1,2}=0,009$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,005$
	II	8 (16%) $p_{I,II}=0,069$	17 (51%) $p_{I,II}=0,061$	25 (69%) $p_{I,II}=0,074$	$p_{1,2}=0,002$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,054$
	III	5 (10%) $p_{I,III}=1,2$; $p_{II,III}=0,94$	22 (66%) $p_{I,III}=0,044$; $p_{II,III}=0,031$	31 (86%) $p_{I,III}=0,029$; $p_{II,III}=0,0034$	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,008$
КА, усл. ед.	I	2,6 [2,2; 2,9]	3,5 [3,1; 3,7]	3,7 [3,5; 3,9]	$p_{1,2}=0,006$; $p_{1,3}=0,001$; $p_{2,3}=0,4$
	II	2,8 [2,5; 3,1] $p_{I,II}=0,068$	3,6 [3,3; 3,8] $p_{I,II}=0,59$	3,9 [3,6; 4,2] $p_{I,II}=0,063$	$p_{1,2}=0,09$; $p_{1,3}=0,067$; $p_{2,3}=0,13$
	III	2,5 [2,1; 2,8] $p_{I,III}=0,97$; $p_{II,III}=1,5$	3,9 [3,6; 4,3] $p_{I,III}=0,027$; $p_{II,III}=0,041$	4,3 [3,9; 4,5] $p_{I,III}=0,035$; $p_{II,III}=0,059$	$p_{1,2}=0,061$; $p_{1,3}=0,002$; $p_{2,3}=0,046$
ИВО, усл. ед.	I	1,43 [1,1; 1,8]	2,2 [1,6; 3,3]	2,5 [1,9; 2,8]	$p_{1,2}=0,003$; $p_{1,3}=0,012$; $p_{2,3}=0,17$
	II	1,35 [1,21; 1,62] $p_{I,II}=0,065$	2,34 [1,85; 2,81] $p_{I,II}=0,23$	2,1 [1,25; 2,9] $p_{I,II}=0,056$	$p_{1,2}=0,022$; $p_{1,3}=0,037$; $p_{2,3}=0,6$
	III	1,41 [1,12; 1,75] $p_{I,III}=0,97$; $p_{II,III}=0,061$	2,5 [2,1; 3,4] $p_{I,III}=0,52$; $p_{II,III}=0,42$	2,4 [1,54; 3,4] $p_{I,III}=0,95$; $p_{II,III}=0,067$	$p_{1,2}<0,0001$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,3$
ИПНЛ, см×ммоль/л	I	40 [37; 48]	59 [45; 70]	65 [56; 76]	$p_{1,2}=0,004$; $p_{1,3}<0,0001$; $p_{2,3}=0,049$
	II	57,4 [42,6; 63,1] $p_{I,II}<0,0001$	66,3 [58,5; 70,2] $p_{I,II}=0,063$	72,4 [64,3; 78,1] $p_{I,II}=0,024$	$p_{1,2}=0,18$; $p_{1,3}=0,0072$; $p_{2,3}=0,051$
	III	48,4 [39,4; 52,6] $p_{I,III}=0,037$; $p_{II,III}=0,012$	60,9 [48,4; 71,3] $p_{I,III}=0,047$; $p_{II,III}=0,51$	73,2 [67,1; 78,6] $p_{I,III}=0,032$; $p_{II,III}=0,81$	$p_{1,2}=0,049$; $p_{1,3}=0,003$; $p_{2,3}=0,052$
Глюкоза, ммоль/л	I	4,5 [4,3; 4,8]	4,7 [4,5; 4,9]	5,2 [4,7; 5,4]	$p_{1,2}=0,2$; $p_{1,3}=0,061$; $p_{2,3}=0,054$
	II	4,4 [4,2; 4,6] $p_{I,II}=0,66$	4,9 [4,6; 5,1] $p_{I,II}=0,61$	5,3 [4,9; 5,7] $p_{I,II}=0,75$	$p_{1,2}=0,28$; $p_{1,3}=0,046$; $p_{2,3}=0,032$
	III	4,3 [4,2; 4,6] $p_{I,III}=0,59$; $p_{II,III}=0,9$	5,1 [4,8; 5,3] $p_{I,III}=0,059$; $p_{II,III}=0,73$	5,6 [5,2; 5,9] $p_{I,III}=0,24$; $p_{II,III}=0,19$	$p_{1,2}=0,062$; $p_{1,3}=0,045$; $p_{2,3}=0,08$

Примечание: $p_{1,2}$ — статистическая значимость различий показателей у больных с нормотензией, МАГ и ГБ на каждом этапе исследования; $p_{1,3}$ — статистическая значимость различий показателей у больных с нормотензией, МАГ и ГБ между этапами исследования; $p_{2,3}$ — в числителе количество больных на I этапе, в знаменателе — на II и III этапах.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, КА — коэффициент атерогенности, МАГ — "маскированная" артериальная гипертензия, Me — медиана, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности.

их пролиферативную и миграционную активность [4]. Установлено, что при сочетании РМЖ и ожирения, аномальное накопление липидов может ускорять прогрессирование ЗНО и повышать уровень смертности больных [5, 6]. В ряде исследований у жен-

щин с впервые выявленным РМЖ показана высокая распространенность скрытой или маскированной АГ (МАГ), при которой до начала ХТ фиксировались более выраженные нарушения метаболического статуса по сравнению с нормотензивными лицами [7].

Таблица 2

Отношение шансов ассоциации индикаторов КМР с РМЖ через 90-120 сут. после окончания ХТ (95% ДИ)

Показатель	Нормотензия, n=51	МАГ, n=39	ГБ, n=40	p-value
ИМТ >30 кг/м ²	0,51 [0,32; 0,77]	0,9 [0,73; 1,22]	1,62 [1,47; 1,89]	p ₁ =0,09; p ₂ =0,7; p ₃ =0,063
ОТ/ОБ >0,85 усл. ед.	0,41 [0,29; 0,64]	1,25 [1,11; 1,58]	1,02 [0,74; 1,32]	p ₁ =0,19; p ₂ =0,08; p ₃ =0,041
ОХС >4,9 ммоль/л	1,45 [1,18; 1,67]	1,87 [1,62; 2,27]	3,84 [3,53; 4,15]	p ₁ =0,02; p ₂ =0,017; p ₃ <0,0001
ХС ЛНП >3 ммоль/л	0,72 [0,48; 1,05]	2,24 [2,07; 2,56]	1,98 [1,79; 2,27]	p ₁ =0,2; p ₂ =0,013; p ₃ =0,006
ХС ЛВП <1 ммоль/л	0,96 [0,71; 1,32]	3,25 [2,93; 3,51]	2,74 [2,48; 3,02]	p ₁ =0,054; p ₂ <0,0001; p ₃ =0,003
ТГ >1,7 ммоль/л	1,02 [0,79; 1,43]	2,71 [2,46; 3,22]	3,12 [2,85; 3,47]	p ₁ =0,062; p ₂ =0,017; p ₃ <0,0001
ХС не-ЛВП >3,8 ммоль/л	0,81 [0,59; 1,24]	3,16 [2,71; 3,52]	4,5 [3,93; 4,86]	p ₁ =0,06; p ₂ =0,002; p ₃ =0,0016
КА >3,8 ммоль/л	1,25 [1,04; 1,56]	1,53 [1,27; 1,84]	4,16 [3,78; 4,41]	p ₁ =0,012; p ₂ =0,037; p ₃ <0,0001
ИВО >1,9 усл. ед.	0,51 [0,32; 0,72]	2,45 [2,14; 2,69]	1,47 [1,16; 1,72]	p ₁ =0,3; p ₂ =0,001; p ₃ =0,08
Глюкоза >5,5 ммоль/л	0,72 [0,45; 0,92]	1,17 [0,86; 1,34]	3,82 [3,61; 4,07]	p ₁ =0,046; p ₂ =0,057; p ₃ =0,002

Примечание: p₁₋₃ — статистическая значимость различий показателей у больных с нормотензией, МАГ и ГБ на каждом этапе исследования.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИПНЛ — индекс продукта накопления липидов, КА — коэффициент атерогенности, МАГ — "маскированная" артериальная гипертензия, Ме — медиана, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС не-ЛВП — холестерин, не связанный с липопротеинами высокой плотности.

Указанные изменения свидетельствуют о необходимости тщательной оценки факторов КМР в процессе динамического наблюдения за больными РМЖ, что позволит осуществлять их своевременную коррекцию, ограничить вероятность сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни.

Цель исследования состояла в оценке факторов КМР у женщин с РМЖ до и после ХТ комбинацией доксорубина и циклофосфида.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включены 154 женщины в возрасте от 25 до 63 лет с медианой (Ме) — 43 года с впервые установленным диагнозом РМЖ IА-IВ стадий. Обследование выполнялось в ГБУЗ "Приморский краевой онкологический диспансер" и соответствовало стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Дальневосточного федерального университета (протокол № 1 от 09.12.2021). Критерии включения в исследование: впервые диагностированный РМЖ IА-IВ стадии, адъювантная ХТ комбинацией доксорубина и циклофосфида, возраст ≥18 лет, наличие информированного согласия. Критерии исключения: метастатический РМЖ, ХТ в анамнезе по поводу ЗНО других локализаций, острые инфекционно-воспалительные и хронические заболевания в стадии обострения, беременность и период лактации. До начала ХТ больные были разделены на 2 группы: первая (109 женщин) — с нормальным и высоким нормальным уровнем клинического (офисного) артериального давления (АД), вторая (45 женщин) — с гипертонической болезнью (ГБ) 1-2 стадии с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE 2, получающие стандартную гипотензивную терапию. Всем па-

циенткам выполнено хирургическое лечение РМЖ с последующим назначением 4 курсов ХТ комбинацией доксорубина (60 мг/м²) и циклофосфида (600 мг/м²) 1 раз в 21 день, средняя продолжительность которой составляла 3 мес. Оценка факторов КМР проводилась на 3 этапах наблюдения: I — до ХТ; II и III — через 7-14 дней и 90-120 дней после завершения ХТ, соответственно. На II этапе из исследования были исключены 24 женщины в связи с необходимостью включения в режим их ХТ таксанов. Всем обследованным проводились антропометрические измерения: рост, вес, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, отношения ОТ/рост×100, ОТ/ОБ. В крови натошак определяли уровень глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛВП (холестерин липопротеидов высокой плотности) и ХС ЛНП. Показатель ХС не-ЛВП определяли как разницу между ОХС и ХС ЛВП. Дислипидемия была классифицирована с использованием следующих пороговых значений: ТГ >1,7 ммоль/л, ОХС >4,9 ммоль/л, ХС ЛВП <1,0 ммоль/л и ХС ЛНП >3,4 ммоль/л [8]. Индексы висцерального ожирения (ИВО) и продукта накопления липидов (ИПНЛ) рассчитывали по формулам: ИВО=(ОТ/39,68+(1,88×ИМТ))×ТГ/1,03×1,31/ХС ЛВП, ИПНЛ=(ОТ-65)×ТГ [9]. Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: (ОХС—ЛВП)/ЛВП. До начала ХТ всем больным проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с определением стандартных показателей.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью описательных методов статистики (Ме и их 95% доверительный интервал (ДИ)), непараметрического теста Манна-Уитни. ДИ рассчитывали методом бутстреп (bootstrap). Все показатели метаболического статуса согласно тесту Шапиро-Уилка демонстрировали отклонение распределения признаков от нормального. Отношение шансов рассчитывали с помощью точного теста Фишера. Статистически значимыми считали значение $p < 0,05$.

Результаты

По результатам СМАД, выполненного до начала ХТ, среди обследованных с нормальным и высоким нормальным уровнем клинического АД было выделено две подгруппы. Первая объединяла 55 (50,5%) женщин с "истинной" нормотензией, вторая — 54 (49,5%) с впервые выявленной МАГ. Сравнительный анализ показателей СМАД и метаболического статуса у женщин с РМЖ на фоне нормального АД, МАГ и ГБ до проведения ХТ представлен нами в ранее опубликованной работе [7]. В настоящем исследовании оценка индикаторов КМР у больных РМЖ с различным уровнем АД демонстрировала определенную динамику их изменений на этапах наблюдения (табл. 1).

Установлено, что через 90-120 дней после окончания ХТ у женщин с коморбидностью РМЖ и МАГ фиксируется увеличение ИМТ по сравнению с его уровнем до начала лечения. Медианные значения ИМТ в данной группе больных соответствовали избыточной массе тела, а ожирение I степени имело место у 8 (20%) обследованных. Среди пациенток с ГБ уровень ИМТ достоверно снижался ко II этапу исследования и возвращался к исходному на III этапе, при этом ожирение I степени фиксировалось почти у трети больных. У больных РМЖ с нормальным АД показатель ИМТ в динамике наблюдения существенно не изменялся и указывал на избыточную массу тела. Показатель ОТ/рост×100 при коморбидности РМЖ с МАГ или ГБ имел тенденцию к снижению через 7-14 дней после ХТ с последующим подъемом на III этапе наблюдения. Наибольший прирост этого показателя фиксировался среди женщин с сочетанием РМЖ и ГБ. Статистически значимое увеличение отношения ОТ/ОБ после окончания ХТ по отношению к исходному уровню имело место только в группе женщин с сочетанием РМЖ и МАГ. У женщин с нормотензией и ГБ указанные изменения не определялись. Анализ динамики изменений показателей липидного спектра демонстрировал определенные различия в группах сравнения. Установлено, что у больных с нормальным уровнем АД концентрация ОХС в крови в процессе наблюдения существенно не изменялась, в то время как среди женщин с ГБ статистически значимое повышение ОХС по сравнению с исходным уровнем наблюдалось через 90-120 дней после завершения ХТ. Важно отметить, что на всех этапах исследования у нормотензивных лиц уровень ОХС был ниже, чем у больных с МАГ и ГБ. Кроме того, у больных с коморбидностью РМЖ и ГБ на III этапе наблюдения установлена наибольшая концентрация в крови ХС ЛНП и наименьшая — ХС ЛВП, что достоверно отличало пациентов этой группы от лиц с нормотензией и МАГ. Указанные межгрупповые различия подтверждались соотношением количества больных с уровнем ХС ЛНП >3 ммоль/л и ХС ЛВП <1 ммоль/л, которое было максимальным при коморбидности РМЖ и ГБ (71% и 82%, соответственно). У больных РМЖ с сочетанием МАГ и ГБ содержание ТГ в крови было сопоставимым на всех этапах исследования и существенно превышало его уровень у нормотензивных лиц. При этом гипертриглицеридемия фиксировалась у большинства больных с МАГ и ГБ после завершения ХТ. Статистически значимое повышение содержания ХС не-ЛВП на II и III этапах исследования по сравнению с исходным уровнем имело место только у больных ГБ. Показатель КА статистически значимо возрастал в группах женщин с МАГ и ГБ по сравнению с нормотензивными лицами, достигая наибольших значений к III этапу наблюдения. Комбинированные антропометриче-

ские индексы, которые относят к информативным индикаторам метаболического статуса, в нашем исследовании демонстрировали разнонаправленные изменения в группах сравнения. Так, при сочетании РМЖ и МАГ фиксировалась тенденция к последовательному повышению ИВО от I к III этапу исследования, а при коморбидности РМЖ и ГБ его уровень в процессе наблюдения существенно не изменялся. Оценка показателя ИПНЛ указывала на его максимальный прирост через 7-14 дней после окончания ХТ во всех группах обследованных с последующим снижением у лиц с нормотензией и МАГ при относительно стабильном уровне у пациентов с ГБ. Уровень глюкозы в крови на II и III этапах исследования у больных с коморбидностью РМЖ и ГБ был статистически значимо выше, чем у нормотензивных лиц. При этом не установлено существенных различий данного показателя у обследованных всех групп до и после ХТ.

Результаты расчета отношения шансов демонстрировали неравнозначную ассоциацию различных факторов КМР с РМЖ у женщин с нормальным АД, МАГ и ГБ через 3-4 мес. после окончания ХТ (табл. 2). Так, вероятность наличия в этот период висцерального ожирения, атерогенной дислипидемии, гипергликемии существенно возрастала при сочетании РМЖ с МАГ и была максимальной при коморбидности РМЖ и ГБ. Установлено, что у больных ГБ риск гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии увеличивался в 4 и 3 раза, соответственно, а у больных МАГ в 3,25 раза возрастала вероятность снижения уровня ХС ЛВП <1 ммоль/л. Наиболее тесную ассоциацию с ГБ демонстрировали такие факторы КМР, как: ХС не-ЛВП $>3,8$ ммоль/л, коэффициент атерогенности $>3,5$ усл. ед. и глюкоза $>5,5$ ммоль/л.

Обсуждение

В последние годы накоплены данные, подтверждающие наличие перекрестных ФР и общих путей патогенеза РМЖ и ССЗ, характеризующих неслучайность их частого сочетания [2]. К наиболее изученным модифицируемым ФР этих заболеваний относят висцеральное ожирение, атерогенные дислипидемии, нарушение толерантности к глюкозе и др. Показано, что больные РМЖ с наличием метаболических нарушений имеют более высокую вероятность для реализации кардиоваскулярной токсичности ХТ и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений [10]. Биологические механизмы, объясняющие такие взаимосвязи, включают хроническое системное воспаление, нарушения гормонального баланса, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия и др. В 2022г результаты исследования Pathways Heart [11] свидетельствовали о более высоком риске ССЗ и их осложнений у больных, излечившихся от РМЖ, что обусловлено возрастающей "агрес-

сивностью" факторов КМР, индуцированной ХТ. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что выраженность нарушений метаболического статуса у больных РМЖ на различных этапах наблюдения зависит от исходного уровня АД. По сравнению с нормотензивными лицами больные с сочетанием РМЖ и АГ отличались более заметными изменениями липидного профиля и комбинированных антропометрических индексов. Ранее было показано, что ИВО и ИПНЛ, включающие липидные показатели, отличаются от изолированных индикаторов антропометрического и метаболического статуса более надежным предиктивным потенциалом в отношении оценки сердечно-сосудистого риска [9]. Известно, что при наличии перекрестных ФР у больных РМЖ ускоряется развитие АГ и возрастает риск смерти от сердечно-сосудистых причин. Важным аспектом данной проблемы является высокая распространенность МАГ среди больных с РМЖ, что связано с риском субклинического поражения органов-мишеней и трансформации МАГ в устойчивую АГ [12]. По данным литературы сочетание РМЖ и АГ имеет место у 33% больных, а распространенность их коморбидного течения увеличивается с возрастом [13]. Клиническое значение коморбидности АГ и РМЖ постоянно возрастает из-за все большей распространенности этих заболеваний и увеличения продолжительности жизни онкологических больных. В нашем исследовании доля больных с сочетанием РМЖ и МАГ составила 35%, а РМЖ и ГБ — 29,2%, что указывает на необходимость тщательного мониторинга за функцией системы кровообращения у этой категории больных. Важно также отметить, что концентрации атерогенных липидов (ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, ТГ) и уровень ИПНЛ были значительно выше у женщин с коморбидностью РМЖ и ГБ после адъювантной ХТ комбинацией доксорубина и циклофосфида. Известно, что лечение доксорубином увеличивает экспрессию аполипопротеина В в клетках печени. Кроме того, доксорубин снижает экспрессию гена АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (*ABCA1*) и аполипопротеина А1 (*Apo-A1*). Доказано, что экспрессия *ABCA1* в гепатоцитах вносит значительный вклад в повышение уровня ХС ЛВП, а связывающий белок Apo-A1 ускоряет отток ХС из эндотелиальных клеток и регулирует ангиогенез [3]. Повышение уровня атерогенных липопротеинов в различные сроки после ХТ может быть связано с тем, что она индуцирует развитие эндотелиальной дисфункции, усиливает перекисное окисление липидов и угнетает функцию гепатоцитов, что способствует нарушению метаболического статуса больных. Показано, что схемы лечения на основе циклофосфида, которые не включали антрациклины, не оказывают негативного воздействия на липидный профиль, а в ряде случаев его влияние

на липидный обмен проявлялось снижением уровня ХС ЛНП [14]. Важным компонентом ХТ у больных РМЖ является премедикация глюкокортикостероидами, применение которых связано с повышением концентрации ХС ЛНП и глюкозы в крови [15].

Ограничения исследования. К ограничениям исследования следует отнести необходимость контроля факторов КМР у женщин с РМЖ на более длительных сроках наблюдения и при использовании других схем ХТ. Кроме того, в работе многофакторный регрессионный анализ не проводился.

Заключение

У больных РМЖ после адьювантной ХТ доксорубицином и циклофосфамидом фиксируется повышение уровня атерогенных липидов и индикаторов

висцерального ожирения, которое в большей степени выражено при коморбидности РМЖ и АГ. Нарушения метаболического статуса могут сохраняться до 3–4 мес. после проведенной ХТ, что указывает на необходимость длительного мониторинга за динамикой изменений его индикаторов. Комплексная оценка потенциально неблагоприятных последствий ХТ является критически важной для предупреждения кардиоваскулярных осложнений у женщин с РМЖ, особенно, при его сочетании с МАГ или ГБ.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ.

Литература/References

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63. doi:10.3322/caac.21834.
- Brodskaya TA, Geltser BI, Satalkina TS, et al. Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism. *Arterial Hypertension.* 2022;28(2):147-56. (In Russ.) Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С. и др. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. *Артериальная гипертензия.* 2022;28(2):147-56. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156.
- da Cunha Menezes Souza L, Fernandes FH, Presti PT, et al. Effect of doxorubicin on cardiac lipid metabolism-related transcriptome and the protective activity of Alda-1. *Eur J Pharmacol.* 2021;898:173955. doi:10.1016/j.ejphar.2021.173955.
- Guan X, Liu Z, Zhao Z, et al. Emerging roles of low-density lipoprotein in the development and treatment of breast cancer. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):137. doi:10.1186/s12944-019-1075-7.
- Pati S, Irfan W, Jameel A, et al. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel).* 2023;15(2):485. doi:10.3390/cancers15020485.
- Hao Y, Xiao J, Liang Y, et al. Reassessing the causal role of obesity in breast cancer susceptibility: a comprehensive multivariable Mendelian randomization investigating the distribution and timing of exposure. *Int J Epidemiol.* 2023;52(1):58-70. doi:10.1093/ije/dyac143.
- Satalkina TS, Geltser BI, Brodskaya TA, et al. Daily blood pressure profile and cardiometabolic risk factors in women with newly diagnosed breast cancer. *Arterial Hypertension.* 2023;29(5):481-92. (In Russ.) Саталкина Т.С., Гельцер Б.И., Бродская Т.А. и др. Суточный профиль артериального давления и факторы кардиометаболического риска у женщин с впервые выявленным раком молочной железы. *Артериальная гипертензия.* 2023;29(5):481-92. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-5-481-492. EDN ASOZJE.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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.
- Svarovskaya AV, Garganeva AA. Anthropometric obesity indices and cardiometabolic risk: is there an association? *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2746. (In Russ.) Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(4):2746. doi:10.15829/1728-8800-2021-2746.
- Zhang F, Wang S, Liang S, et al. Identification of Subclinical Myocardial Dysfunction in Breast Cancer Patients with Metabolic Syndrome after Cancer-Related Comprehensive Therapy. *Cardiol Res Pract.* 2021;6640673. doi:10.1155/2021/6640673.
- Kwan ML, Cheng RK, Iribarren C, et al. Risk of Cardiometabolic Risk Factors in Women With and Without a History of Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1635-46. doi:10.1200/JCO.21.01738.
- Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, et al. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;(9):92-8. (In Russ.) Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О. и др. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал.* 2019;(9):92-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98.
- Essa H, Dobson R, Wright D, Lip GYH. Hypertension management in cardio-oncology. *J Hum Hypertens.* 2020;34(10):673-81. doi:10.1038/s41371-020-0391-8.
- Bhatnagar R, Dixit NM, Yang EH, Sallam T. Cancer therapy's impact on lipid metabolism: Mechanisms and future avenues. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:925816. doi:10.3389/fcvm.2022.925816.
- Viñals C, Zambón D, Yago G, et al. Secondary hypertriglyceridemia. *Hipertriglyceridemias secundarias.* *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33 Suppl 2:29-36. doi:10.1016/j.arteri.2021.02.006.



Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): обоснование и дизайн одноцентрового наблюдательного сравнительного исследования

Кобалава Ж. Д.^{1,2}, Писарюк А. С.^{1,2}, Филькова А. А.^{3,4}, Тухсанбоев Ё. С.^{1,2}, Амирова А. Н.¹, Корнейчук А. Д.^{4,5}, Павликов Г. С.², Бурханова Л. Р.², Мерай И. А.^{1,2}, Пантелеев М. А.^{4,5,6}, Свешникова А. Н.^{4,5,6}

Цель. Ацетилсалициловая кислота (АСК) в кишечнорастворимой оболочке высвобождается медленнее и всасывается в меньшем количестве и в течение длительного периода времени, что может привести к снижению биодоступности АСК и уменьшению антитромбоцитарного эффекта по сравнению с обычной АСК. Пациенты с сахарным диабетом (СД) характеризуются повышенной реактивностью тромбоцитов и сниженным фармакодинамическим ответом на АСК по сравнению с лицами без диабета. Представляется рациональным проверить гипотезу о том, что применение АСК, всасывающейся в желудке, может быть более эффективным у пациентов с СД 2 типа (СД2) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В одноцентровое неинтервенционное сравнительное исследование будут отобраны случайным образом 200 взрослых пациентов обоего пола со стабильной ИБС и СД2, которым в рутинной практике до включения в исследование был назначен препарат желудочнорастворимой формы АСК (Кардиомагнил 75 мг/сут.) или кишечнорастворимой формы АСК (Аспирин® Кардио 100 мг/сут. или Тромбо АСС® 100 мг/сут.). В соответствии с назначенной рутинным образом терапией пациенты будут разделены на 2 группы: группа пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут., и группа пациентов, принимающих Аспирин® Кардио 100 мг/сут. или Тромбо АСС® 100 мг/сут. Первичная конечная точка — частота развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне приема АСК (резистентности к АСК) по данным теста VerifyNow Aspirin Test.

Заключение. КАСКАД — это первое исследование, в котором оценивается частота развития ВОРТ (резистентности к АСК) по данным теста VerifyNow Aspirin Test у пациентов со стабильной ИБС и СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, стабильная ишемическая болезнь сердца, агрегация тромбоцитов, резистентность к ацетилсалициловой кислоте.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм". Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

ID исследования: ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT06716255.

¹ФГАОУ ВО Российский Университет Дружбы Народов им. Патриса Лумумбы, Медицинский институт, Москва; ²Университетская клиническая больница им. В. В. Виноградова (филиал), Москва; ³ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; ⁵ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; ⁶ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева; руководитель Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Писарюк А. С.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0000-0003-4103-

4322, Филькова А. А. — к.б.н., доцент инженерно-физического института; н.с., ORCID: 0000-0002-0448-3981, Тухсанбоев Ё. С. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0009-0001-2409-7797, Амирова А. Н. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0009-0000-2474-7297, Корнейчук А. Д. — аспирант по направлению "Биофизика"; м.н.с., ORCID: 0009-0005-4975-1491, Павликов Г. С. — врач-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, ORCID: 0009-0004-7478-5338, Бурханова Л. Р. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0009-0001-7102-681X, Мерай И. А. — к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева; зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных, ORCID: 0000-0001-6818-8845, Пантелеев М. А. — д.ф.-м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза; профессор кафедры медицинской физики физического факультета, ORCID: 0000-0002-8128-7757, Свешникова А. Н. — д.ф.-м.н., профессор, зав. лабораторией клеточной биологии и трансляционной медицины; зав. лабораторией внутриклеточной сигнализации и системной биологии; профессор факультета фундаментальной физико-химической инженерии, ORCID: 0000-0003-4720-7319.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pisaryuk-as@rudn.ru

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, БТП — богатая тромбоцитами плазма, ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НЯ — нежелательное явление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СНЯ — серьезное нежелательное явление, СТА — световая трансмиссионная агрегометрия, ТХ — тромбоксан, ТХА2 — тромбоксан А2, ТХВ2 — тромбоксан В2, ЦОГ — циклооксигеназа.

Рукопись получена 09.12.2024

Рецензия получена 02.01.2025

Принята к публикации 13.01.2025



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Писарюк А. С., Филькова А. А., Тухсанбоев Ё. С., Амирова А. Н., Корнейчук А. Д., Павликов Г. С., Бурханова Л. Р., Мерай И. А., Пантелеев М. А., Свешникова А. Н. Эффективность ацетилсалициловой кислоты с содержанием буфера и ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой оболочке по воздействию на агрегацию тромбоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа (КАСКАД): обоснование и дизайн одноцентрового наблюдательного сравнительного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6250. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6250. EDN WESPME

Efficacy of buffered and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes (CASCADE): rationale and design of a single-center observational comparative study

Kobalava Zh. D.^{1,2}, Pisaryuk A. S.^{1,2}, Filkova A. A.^{3,4}, Tukhsanboev E. S.^{1,2}, Amirova A. N.¹, Korneichuk A. D.^{4,5}, Pavlikov G. S.², Burkhanova L. R.², Meray I. A.^{1,2}, Panteleev M. A.^{4,5,6}, Sveshnikova A. N.^{4,5,6}

Aim. Enteric-coated acetylsalicylic acid (ASA) is released more slowly and is absorbed in smaller quantities and over a longer period of time, which may lead to bioavailability and antiplatelet effect decrease compared to conventional ASA. Patients with diabetes are characterized by increased platelet reactivity and a reduced pharmacodynamic response to ASA compared to individuals without diabetes. It seems rational to test the hypothesis that the use of ASA absorbed in the stomach may be more effective in patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) and stable coronary artery disease (CAD).

Material and methods. This single-center, non-interventional comparative study will randomly select 200 adult patients of both sexes with stable CAD and T2D who were routinely prescribed a gastro-soluble ASA (Cardiomagnyl 75 mg/day) or an enteric-soluble ASA (Aspirin® Cardio 100 mg/day or Thrombo ASS® 100 mg/day) before inclusion in the study. According to the routinely prescribed therapy, patients will be divided into 2 following groups: patients taking Cardiomagnyl 75 mg/day and patients taking Aspirin® Cardio 100 mg/day or Thrombo ASS® 100 mg/day. The primary endpoint is the incidence of high residual platelet reactivity (HRPR) while taking ASA (resistance to ASA) according to the VerifyNow Aspirin Test.

Conclusion. CASCADE is the first study to evaluate the HRPR using the VerifyNow Aspirin Test in patients with stable CAD and T2D.

Keywords: diabetes, stable coronary artery disease, platelet aggregation, acetylsalicylic acid resistance.

Relationships and Activities. The article was prepared with the support of JSC Nizhpharm. The opinion of the authors may not coincide with the opinion of the company.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Moscow; ²Vinogradov University Clinical Hospital (branch), Moscow; ³National Research Nuclear

University "MEPhI", Moscow; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ⁵Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences; ⁶Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Trial ID: ClinicalTrials.gov, NCT06716255.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Pisaryuk A. S.* ORCID: 0000-0003-4103-4322, Filkova A. A. ORCID: 0000-0002-0448-3981, Tukhsanboev E. S. ORCID: 0009-0001-2409-7797, Amirova A. N. ORCID: 0009-0000-2474-7297, Korneichuk A. D. ORCID: 0009-0005-4975-1491, Pavlikov G. S. ORCID: 0009-0004-7478-5338, Burkhanova L. R. ORCID: 0009-0001-7102-681X, Meray I. A. ORCID: 0000-0001-6818-8845, Panteleev M. A. ORCID: 0000-0002-8128-7757, Sveshnikova A. N. ORCID: 0000-0003-4720-7319.

*Corresponding author:
pisaryuk-as@rudn.ru

Received: 09.12.2024 **Revision Received:** 02.01.2025 **Accepted:** 13.01.2025

For citation: Kobalava Zh. D., Pisaryuk A. S., Filkova A. A., Tukhsanboev E. S., Amirova A. N., Korneichuk A. D., Pavlikov G. S., Burkhanova L. R., Meray I. A., Panteleev M. A., Sveshnikova A. N. Efficacy of buffered and enteric-coated acetylsalicylic acid on platelet aggregation in patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes (CASCADE): rationale and design of a single-center observational comparative study. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6250. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6250. EDN WESPME

Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) эффективны для профилактики тромботических событий [1]. АСК ингибирует агрегацию тромбоцитов путем необратимого ацетилирования и инактивации фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Это не позволяет тромбоцитам и эндотелию преобразовывать арахидоновую кислоту в простагландины и активирующий тромбоциты тромбоксан (TX) [2]. Известно, что АСК вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в первую очередь диспепсию или язвенный дефект слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. Поэтому было разработано несколько разных форм АСК, которые должны были снизить риск желудочно-кишечных осложнений. Это форма в оболочке (кишечнорастворимая), с антацидом (буферная) и липидная форма с модифицированным высвобождением (PL2200). В некоторых ранних исследованиях было показано, что АСК с кишечнорастворимой оболочкой вызывает меньше значительных бессимптомных поражений слизистой желудка по сравнению с простой формой АСК по данным эндоскопии после кратковременного курса лечения [4-10], однако кишечнорастворимое покры-

тие АСК не уменьшает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсия [4, 7, 8] или желудочно-кишечные кровотечения [11]. Это подтверждает, что воздействие, достаточно серьезное, чтобы вызвать кровотечение, возникает из-за системного, а не местного влияния АСК [12]. При этом именно местным действием АСК авторы объясняли более частое незначительное бессимптомное поражение слизистой желудка, выявленное при эндоскопии при приеме простых форм АСК, и бессимптомное поражение слизистой тонкой кишки при приеме кишечнорастворимых форм АСК, также выявленное по данным эндоскопии [13, 14]. В 2021г в систематическом обзоре Kadir НМ, et al. [15] собрали данные 6 клинических исследований общей численностью >15 тыс. пациентов, по результатам анализа которых сделали вывод о том, что применение АСК в кишечнорастворимой оболочке не является эффективным механизмом защиты желудочно-кишечного тракта и даже ее кратковременный прием связан с повреждением слизистой тонкой кишки. Кроме того, есть многочисленные данные, оформленные в виде экспертного мнения [16, 17],

Ключевые моменты

- У пациентов с сахарным диабетом часто выявляются гиперреактивные тромбоциты и как правило сниженный ответ на терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК).
- Для всех пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца необходимость анти-тромбоцитарной терапии для вторичной профилактики развития сердечно-сосудистых событий не вызывает сомнений.
- Для оценки эффективности АСК до сих пор не существует "золотого стандарта", однако в настоящий момент большие ожидания связаны с агрегометрией тромбоцитов и ее различных модификаций.
- До 60% пациентов резистентны к терапии АСК, одним из возможных факторов развития устойчивости может являться кишечнорастворимое покрытие.
- Буферная форма АСК, которая всасывается в желудке, потенциально более эффективна у пациентов с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца по сравнению с кишечнорастворимой формой без потерь в безопасности.

Key messages

- Patients with diabetes often have platelet hyper-reactivity and, as a rule, a reduced response to acetylsalicylic acid (ASA) therapy.
- In all patients with stable coronary artery disease, the need for antiplatelet therapy for secondary cardiovascular prevention is beyond doubt.
- There is still no "gold standard" for assessing the effectiveness of ASA, but at the moment, high expectations are associated with platelet aggregometry and its various modifications.
- Up to 60% of patients are resistant to ASA therapy, one of the possible factors for the development of resistance may be enteric coating.
- The buffered ASA, which is absorbed in the stomach, is potentially more effective in patients with diabetes and coronary artery disease compared to the enteric-coated form without any loss in safety.

нашего отражение в российских клинических рекомендациях [18], что кишечнорастворимое покрытие может иметь негативные последствия для биодоступности и антиагрегационного действия АСК, особенно в определенных группах пациентов. Другой разработанный подход к снижению гастроинтестинальной токсичности — это использование буферных форм АСК, имеющих в своем составе небольшую дозу антацида. Использование буферных форм АСК по данным одних исследований снижало частоту развития незначительных бессимптомных поражений слизистой желудка, выявленной при эндоскопическом исследовании, по сравнению с простой АСК [19], но не отличалось по частоте развития язв и кровотечений [12]. Однако по сравнению с кишечнорастворимой формой было показано явное преимущество буферной формы АСК по безопасности: меньшая частота диспепсии и симптомного поражения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [20–23], бессимптомного поражения тонкого кишечника [24] и скрытых кровотечений [25].

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) характеризуются повышенной реактивностью тромбоцитов и сниженной фармакодинамической реакцией на АСК по сравнению с лицами, не страдающими диабетом [26, 27]. Это объясняется множественными меха-

низмами, которые участвуют в различных профилях фармакодинамического ответа на антиагрегационную терапию у пациентов с СД2. Предполагается, что среди них важную роль играют сокращение продолжительности жизни и повышенная скорость смены тромбоцитов у пациентов с СД2, что приводит к усиленной регенерации тромбоцитов. Предпринимались различные подходы к решению проблемы резистентности к АСК в группе пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД2, проводились небольшие исследования со сменой режима дозирования с обнадеживающими результатами, однако крупных рандомизированных исследований, которые могли бы изменить существующую практику, не было. Существует заключение экспертов о том, что пациентам, у которых снижена биодоступность препарата (а именно люди с индексом массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$ или весом $>120 \text{ кг}$), предпочтительнее назначение АСК без оболочки [16–18]. Из этого утверждения кажется рациональным проверить гипотезу о предпочтительном назначении АСК без оболочки пациентам в группе СД2 и стабильной ИБС, у которых также может быть снижена биодоступность к АСК.

Чаще всего для подтверждения резистентности к АСК используют определение активности ЦОГ (метаболиты TXA_2 — TXB_2 в сыворотке крови или 11-дегидротромбоксана V_2 в моче). В исследовании Gurbel PA, et al. [28] показали нелинейную связь между ингибированием тромбоксана V_2 (TXB_2) в сыворотке и показателями агрегометрии тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов не наблюдалась, когда ингибирование TXB_2 достигало $>49\%$. Более того, авторы

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

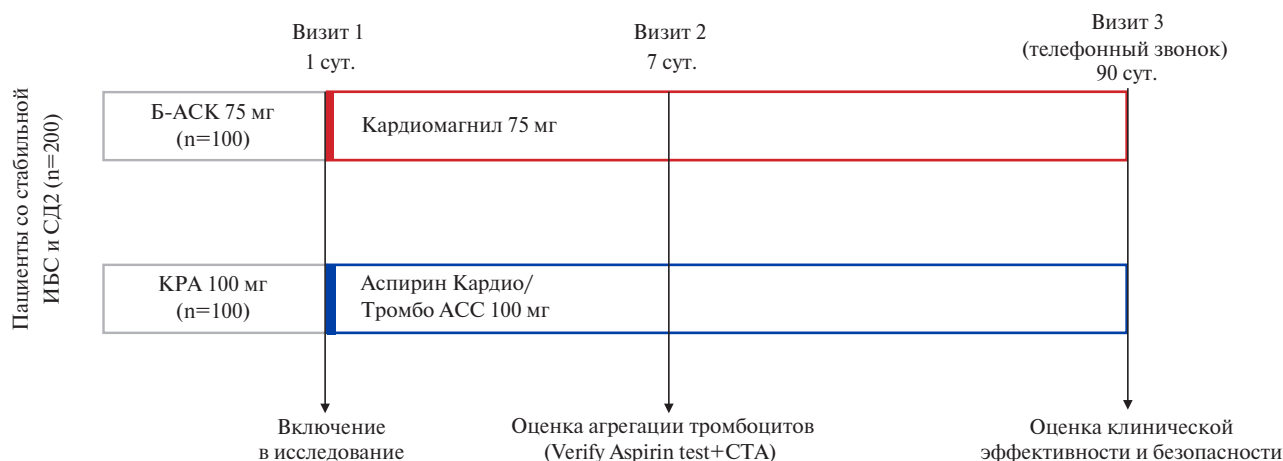


Рис. 1. Обзор дизайна исследования КАСКАД.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, Б-АСК — буферная форма ацетилсалициловой кислоты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КРА — кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СТА — световая трансмиссионная агрегометрия.

сделали вывод: определение ингибирования ТХВ2 в сыворотке >95% для указания уровня ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов, необходимого для оценки клинической эффективности, могут быть переоценены, и это должно быть пересмотрено в будущих трансляционных исследованиях, которые пытаются связать клиническую эффективность АСК с порогом лабораторных измерений. Таким образом, для оценки клинической эффективности препарата, по мнению авторов исследования [28], наиболее целесообразно использовать метод агрегометрии. Основываясь на изложенных данных, предлагается использовать метод агрегометрии в основе исследования КАСКАД для оценки состояния свертывания крови.

Исходя из всех описанных данных, было организовано одноцентровое наблюдательное сравнительное клиническое исследование КАСКАД, чтобы оценить эффективность и безопасность применения буферной формы АСК у пациентов со стабильной ИБС и СД2 по сравнению с кишечнорастворимой формой АСК на основании воздействия на агрегацию тромбоцитов.

Материал и методы

Дизайн исследования (рис. 1). Исследование КАСКАД — это проспективное одноцентровое наблюдательное сравнительное исследование в параллельных группах. Исследование будет выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом Университетской клинической больницы им. В.В. Виноградова (филиал) Российского университета дружбы народов им. Пат-

риса Лумумбы (протокол № 2 от 29.02.2024) и зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT06716255). Участникам исследования будут выдаваться формы информированного согласия с подробным описанием процедур и рисков исследования, а перед началом процедур планируется получать письменное подтверждение информированного согласия.

Критерии включения/невключения/исключения. Представлены в таблице 1. Согласие на участие в исследовании планируется брать у пациентов, наблюдающихся в консультативно-диагностическом отделении по поводу СД2, имеющих в анамнезе диагностированную ИБС, которая на момент включения в исследование подходит под определение "стабильной" и не требует назначения двойной антитромбоцитарной терапии, получающих только монотерапию АСК (в качестве желудочнорастворимой АСК выбрана буферная форма — Кардиомагнил 75 мг/сут.; кишечнорастворимая форма АСК представлена 2 наиболее часто встречающимися в практике препаратами: Аспирин® Кардио 100 мг/сут., Тромбо АСС® 100 мг/сут.) и выбранных из общей базы случайным образом. После подписания информированного согласия пациенты в течение 7 дней будут продолжать принимать препараты АСК (Кардиомагнил 75 мг/сут., Аспирин® Кардио 100 мг/сут., Тромбо АСС® 100 мг/сут.) с оценкой комплаенса и при 100% комплаенсе будут включены в исследование. Таким образом, при соблюдении всех критериев включения/невключения/исключения и уверенности в 100% комплаенсе могут быть включены в исследование и может быть проведена лабораторная оценка эффективности АСК.

Определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема АСК (резистентности

Таблица 1

Критерии включения, невключения и исключения в исследовании КАСКАД

Критерии включения	Критерии невключения	Критерии исключения
1. Пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 лет и старше со стабильной ИБС и СД2	1. Пациенты с состояниями, при которых требуется антикоагулянтная терапия (например, фибрилляция предсердий, механические клапаны сердца и т.д.), или двойная антитромбоцитарная терапия (недавнее чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование, инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга и т.д.)	1. Отзыв информированного согласия пациентом
2. Пациент постоянно принимает Кардиомагнил (75 мг/сут.) или Аспирин® Кардио (100 мг/сут.) или Тромбо АСС® (100 мг/сут.)	2. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (креатинин сыворотки >2,5 мг/дл (221 мкмоль/л)) или расчетным клиренсом креатинина <30 мл/мин	2. Ошибочное включение пациента в исследование с нарушением критериев включения/невключения
3. Подписанное информированное согласие	3. Пациенты с внутримозговыми кровоизлияниями в анамнезе	3. По мнению исследователя, продолжение участия субъекта в исследовании не отвечает интересам его здоровья и благополучия (например, развитие СНЯ)
	4. Пациенты с любыми противопоказаниями к АСК, в т.ч. известная аллергия или гиперчувствительность к АСК, вспомогательным веществам препаратов или другим нестероидным противовоспалительным препаратам	4. Потеря контакта с пациентом и выход из-под наблюдения
	5. Пациенты с бронхиальной астмой, индуцированной приемом салицилатов и нестероидными противовоспалительными препаратами	5. Досрочное прекращение терапии пациентом
	6. Пациенты с эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения)	
	7. Пациенты с запланированным коронарным шунтированием, чрескожным коронарным вмешательством или любой другой реваскуляризацией, при которой необходимо назначать двойную антитромбоцитарную терапию	
	8. Беременные, кормящие женщины	
	9. Пациенты с продолжающимся кровотечением	
	10. Пациенты с известными коагулопатиями, тромбоцитопатиями, тромбоцитопениями	
	11. Пациенты с активными психиатрическими, инфекционными и онкологическими заболеваниями	
	12. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса Нью-Йоркской ассоциации сердца	
	13. Пациенты, имеющие врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозную мальабсорбцию	
	14. Пациенты принимающие метотрексат (>15 мг в нед.)	

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СНЯ — серьезное нежелательное явление.

к АСК). Пациенты, подписавшие информированное согласие, подходящие под критерии включения и не имеющие критериев невключения/исключения, со 100% комплаенсом в течение 7 дней будут включены в исследование и им будет проведена лабораторная оценка эффективности АСК (табл. 2).

Определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне АСК (резистентности к АСК) будет проводиться двумя тестами: клиническим тестом VerifyNow Aspirin Test (Werfen, США) и световой трансмиссионной агрегометрией (СТА) на приборе Solar AP 2110. VerifyNow Aspirin Test используется для изменения ответа тромбоцитов на АСК (реакцией активации арахидоновой кислотой). Взятие

крови планируется проводить напрямую в вакуумную пробирку 2 мл пробирки Greiner Bio-One с концентрацией цитрата натрия 3,2%. Интерпретация значений теста представлена в таблице 3.

Для экспериментов по исследованию агрегации тромбоцитов методом СТА на приборе Solar AP 2110 из цельной крови, взятой в 10 мл пробирки S-Monovette® с цитратом натрия 3,2%, будет выделяться богатая тромбоцитами плазма (БТП) при помощи центрифугирования 200 g 5 минут. Регистрация образования агрегатов из тромбоцитов будет проводиться при равномерном перемешивании 310 мкл БТП магнитным якорем со скоростью 800 оборотов в минуту. Тромбоциты будут активироваться

Таблица 2

График визитов и процедур

№ п/п	День	День 1	День 7	День 90±3 дня
	Номер/название визита	1	2	3 (телефонный звонок)
1	Опрос пациента	X		
2	Демография	X		
3	Антропометрия	X		
4	Получение письменного Информированного согласия пациента на участие в исследовании	X		
5	Физикальное обследование	X	X	
6	Измерение жизненно важных показателей	X	X	
7	Лабораторные исследования	X	X	
8	Агрегация тромбоцитов (VerifyNow Aspirin test)		X	
9	Агрегация тромбоцитов методом световой трансмиссионной агрегометрии с различными индукторами		X	
10	ЭКГ в покое	X		
11	Оценка критериев включения/невключения	X		
12	Опрос пациента о самочувствии (сбор информации по безопасности — НЯ)	X	X	X
13	Оценка критериев исключения		X	X
14	Заполнение формы геморрагических событий			X
15	Оценка комплаенса		X	X

Сокращения: НЯ — нежелательное явление, ЭКГ — электрокардиография.

Таблица 3

Референсные значения теста VerifyNow Aspirin Test

Методика исследования	Высокая (остаточная) реактивность тромбоцитов = резистентность к АСК	Низкая реактивность тромбоцитов
VerifyNow Aspirin Test	≥550 ARU	—

арахионовой кислотой в концентрации 1 ммоль/л, при ≥20% агрегации в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой будет считаться полной резистентностью к АСК (рис. 2 А), при агрегации от 10 до 20% в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой будет считаться неполной резистентностью к АСК (рис. 2 Б). По данным нескольких исследований была установлена диагностическая граница для определения резистентности к АСК по данным СТА — это ≥20% агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой [29–35], а также связь между агрегацией ≥20% и увеличением риска сердечно-сосудистых и тромботических (ишемических) событий [36, 37].

Кроме того, тромбоциты будут активироваться различными концентрациями аденозиндифосфата (АДФ) (1–20 мкмоль/л), либо добавлением смеси серотонина (20 мкмоль/л) и адреналина (200 нмоль/л), либо пептидом, активирующим рецептор тромбина PAR-1 (TRAP-6 — 10 мкмоль/л) в присутствии ингибитора рецептора к АДФ P2Y₁₂ — ARC-69931MX, либо коллагеном в концентрации 1 мкг/мл (полный протокол агрегометрии в Приложении, таблица 1). В качестве референсного образца с полным светопропусканием будет использоваться плазма, обедненная тромбоцитами (центрифугирование цельной крови пациента проводится на скорости 2000 g в течение

15 мин). Хлорид кальция до финальной концентрации 2 mM будет добавляться в суспензию тромбоцитов перед измерениями, в которых указано наличие ионов кальция. В измерениях, в которых не указано наличие ионов кальция, к БТП будет добавляться соответствующий объем дистиллированной воды для обеспечения контроля. Рекальцификация будет проводиться для более физиологичного исследования агрегации тромбоцитов, а также наблюдения обратимой агрегации тромбоцитов [38]. Наблюдение явления обратимой агрегации тромбоцитов (произвольного развала агрегатов после их формирования в присутствии ионов кальция в среде) позволит оценить такой параметр, как "индекс необратимости", показывающий, какая доля тромбоцитов осталась в агрегате через 600 сек после его формирования в ответ на добавление активатора. Для исключения наблюдения работы плазменного звена перед рекальцификацией суспензии тромбоцитов в неё будет добавляться гирудин в концентрации 10 ед./мл. Сигнал будет регистрироваться каждую секунду.

День 90 — контакт с пациентом. С пациентами, включенными в исследование, будут связываться по телефону через 90 дней после проведения теста определения лабораторной эффективности АСК для оценки жизненного статуса, частоты госпитализаций, изменения в терапии. Будет регистрировать-

ся возникновение любых нежелательных явлений (НЯ), включая госпитализацию по любому поводу, кровотечение по BARC (Bleeding Academic Research Consortium) 1-5 типов, любое тромботическое (ишемическое) событие или смерть, в период между датой проведения теста оценки лабораторной эффективности АСК и 90-м днем.

Первичная конечная точка. Первичной конечной точкой в исследовании КАСКАД будет частота развития ВОРТ (резистентности к АСК) при приеме АСК в буферной форме (Кардиомагнил) по сравнению с приемом АСК в кишечнорастворимой оболочке (Аспирин® Кардио/Тромбо АСС®) по данным клинического теста VerifyNow Aspirin Test.

Вторичные конечные точки. Вторичными целями исследования является оценка частоты развития резистентности к АСК по данным СТА и влияние наличия лабораторной резистентности к АСК на 90-дневную летальность от всех причин, 90-дневную госпитализацию по любому поводу и 90-дневное развитие тромботического (ишемического) события. Вторичными конечными точками, отвечающие этим целям, являются: определение резистентности к АСК по данным СТА в ответ на активацию ара-

хидоновой кислотой, а также измерение степени агрегации тромбоцитов в ответ на другие различные индукторы в присутствии физиологической концентрации ионов кальция; количество и доля (%) пациентов, у которых за период наблюдения возникло любое тромботическое (ишемическое) событие любой локализации, госпитализация по любой причине, летальный исход.

Безопасность и переносимость. На каждом визите к врачу пациентам будет задаваться вопрос о возникновении любых НЯ и серьезных НЯ (СНЯ) и будут регистрироваться с момента подписания информированного согласия на участие в исследовании до даты визита 3 (90 дней после включения в исследование). Все СНЯ будут поданы и рассмотрены локальным этическим комитетом Университетской клинической больницы им. В.В. Виноградова (филиал) Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, а при необходимости и вышестоящими инстанциями. Конечными точками безопасности и переносимости будут считаться: количество и частота (%) и тип любых НЯ у пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут. или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® 100 мг/сут.; количество и частота (%) и тип нежелательной реакции (т.е. НЯ, расцененных как связанные с препаратом) у пациентов, принимающих Кардиомагнил 75 мг/сут. или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® 100 мг/сут.; количество и доля (%) пациентов, прекративших прием (самостоятельно или по рекомендации врача) препарата Кардиомагнил или Аспирин® Кардио/Тромбо АСС® по причине НЯ.

Расчет размера выборки. Исследования, посвященные оценке ВОРТ (резистентности к АСК) при приеме кишечнорастворимых и буферных форм АСК у пациентов со стабильной ИБС и СД2, отсутствуют.

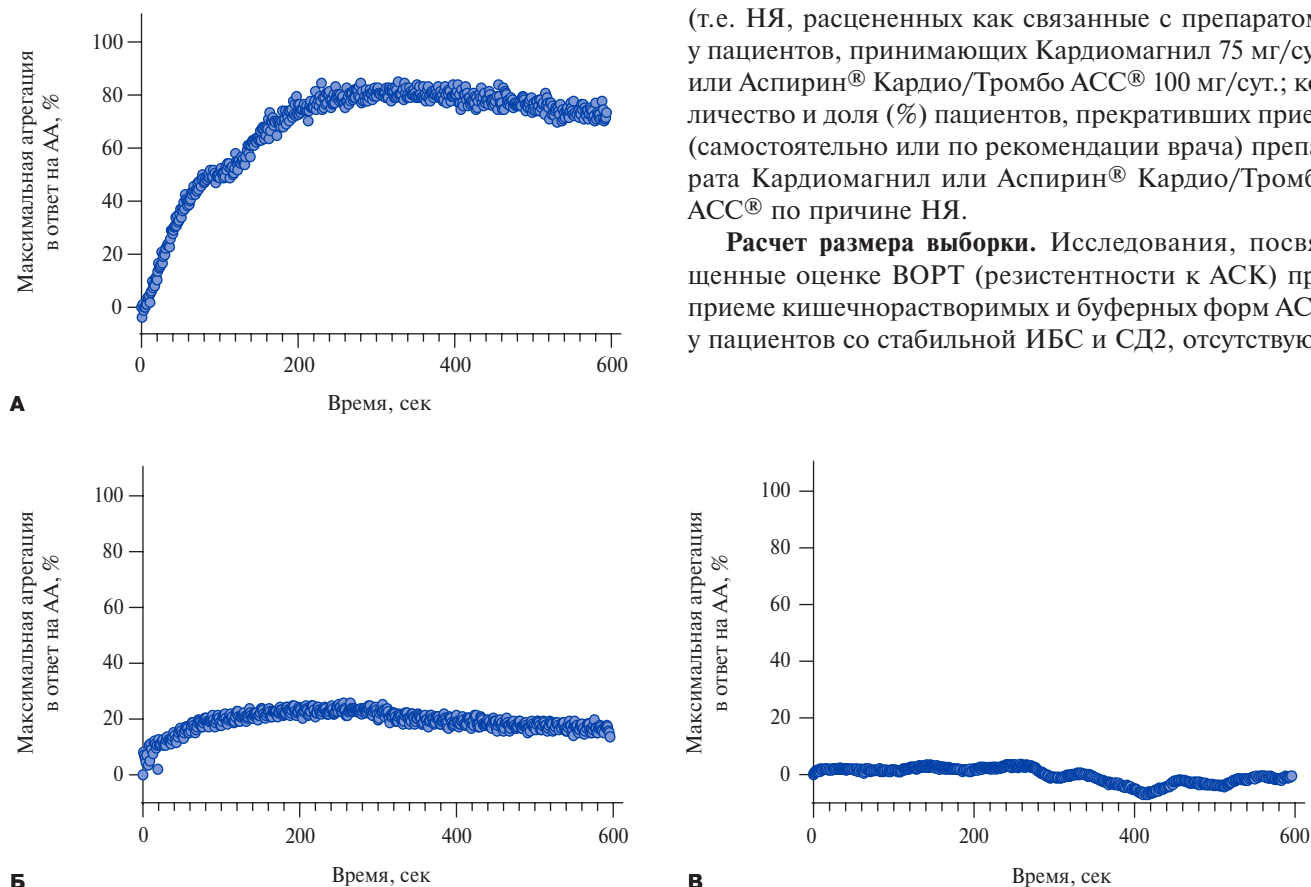


Рис. 2. Типичная агрегационная кривая в ответ на индуцирование агрегации тромбоцитов арахидоновой кислотой 1 ммоль/л.

Примечание: А — полная резистентность к АСК, Б — неполная резистентность к АСК, В — отсутствие резистентности к АСК.

Сокращения: АА — арахидоновая кислота, АСК — ацетилсалициловая кислота.

Поэтому расчет размера выборки проводился на основании работы, опубликованной Rocca B, et al. [16], в которой у пациентов с СД оценивалась эффективность различных режимов и доз АСК в кишечнорастворимой оболочке по уровню ТХА2 через оценку его метаболитов: сывороточного ТХВ2, 11-дегидротромбоксана В2 в моче. Учитывая, что оценка метаболитов ТХА2 — параметр, по которому оценивают наличие резистентности к АСК, в определенной степени близкий значениям агрегометрии по данным теста VerifyNow Aspirin test и коррелирующий с ней, было принято допущение о возможности использования значений резистентности к терапии АСК по данным определения метаболитов ТХА2 для расчета выборки нашего исследования. Так, при 80% мощности при двустороннем уровне значимости 5% ($\alpha=0,05$) для обнаружения схожих различий нам необходимо набрать 82 пациента в каждую группу. С учетом возможного выбывания 20% пациентов в ходе исследования нами запланирован набор 200 пациентов (по 100 пациентов в каждую группу).

Статистический анализ результатов. Статистическая оценка данных будет проведена с использованием программного обеспечения Stata/MP 16.0 (для Windows 64-bit), Prism (GraphPad, США) и Excel 2016 (Microsoft, США) с валидированными алгоритмами для применения статистических методов и надлежащим документальным оформлением.

Для описания количественных переменных будет использоваться среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD) (для параметрических данных) или медиана (Me) и интерквартильный размах [IQR] (для непараметрических данных). С целью оценки нормальности распределения будет применяться тест Колмогорова-Смирнова и Skewness тест. Значимость различий между двумя группами по количественным переменным будет оцениваться при помощи U-критерия Манна-Уитни (для непараметрических данных) и t-тест Стьюдента (для параметрических данных). Качественные переменные будут описываться абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для определения значимости различий качественных показателей будут использованы критерии: хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Статистическая значимость будет определяться при значении двустороннего $p < 0,05$. Все переменные, для которых будет продемонстрирована значимость межгрупповых различий, будут включены в многофакторный регрессионный анализ, где при помощи логистической регрессии будет определяться отношение шансов и 95% доверительный интервал (ДИ). Пороговые значения для количественных предикторов будут устанавливаться на основе соотнесения маргинальных вероятностей с выбранным баллом отсека. Балл отсека будет выбран при оптимальном со-

отношении чувствительности и специфичности. Первичным критерием свободы от тромботических, геморрагических событий и развития резистентности к АСК будет установлена кумулятивная свобода от тромботических, геморрагических событий и развития резистентности к АСК — промежуток между датой начала приема АСК и датой окончания исследования. Оценка статистически значимых различий кривых выживаемости будет проводиться с помощью log-rank-теста. На основании показателей выживаемости по каждому исследованию будут построены графические изображения — кривые выживаемости. Промежуточный анализ планируется провести, когда примерно 100 пациентам будет выполнена лабораторная оценка эффективности АСК, и исследование либо будет прекращено из-за бесперспективности (если расчетная условная мощность для первичной конечной точки при условии, что эффект лечения, предполагаемый для размера выборки в протоколе, применяется к оставшейся части исследования, составляет $< 0,25$), досрочно остановлено на основании более высокой эффективности или продолжено дальше.

Обсуждение

Исследование КАСКАД призвано сравнить влияние формы АСК на агрегацию тромбоцитов. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) являются ведущей причиной смерти во всем мире и основным фактором развития инвалидности [39]. Факторы риска АССЗ хорошо известны и в значительной степени поддаются коррекции, включая сахарный диабет, артериальную гипертензию, дислипидемию и образ жизни (в т.ч. курение и низкую физическую активность) [40]. Также потенциальным фактором риска АССЗ являются "гиперреактивные" тромбоциты [41, 42], а необходимость антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики на настоящий момент не вызывает сомнения, кроме того, последние годы даже обсуждается целесообразность использования антитромбоцитарных препаратов и для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий в определенных группах пациентов [43]. Основными мишенями фармакологического воздействия являются повышенные цифры артериального давления, повышенный уровень липидов, глюкозы и "гиперреактивные" тромбоциты, при этом в рекомендательных документах четко обозначены "требуемые" уровни для снижения риска для всех мишеней (артериальное давление, гликированный гемоглобин, холестерин липопротеинов низкой плотности) кроме тромбоцитов. Несмотря на существующее большое количество тестов, которые помогают оценить функциональное состояние тромбоцитов, на сегодняшний момент нет однозначного понимания "до какого уровня" должны быть ингибированы тромбоциты и ингибируются ли они лекарственными препара-



препарат АСК первого выбора^{1,2}
для лечения атеросклеротических
сердечно-сосудистых заболеваний*



для пациентов
с повышенной массой тела**



Оригинальная комбинация
АСК и гидроксида магния³



Доза 75 мг внесена
в актуальные рекомендации
Минздрава по стабильной
ИБС⁴



Желудочнорастворимая форма
всасывается на 44% лучше,
чем кишечнорастворимая⁵



АСК — ацетилсалициловая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца

*при стабильной и нестабильной стенокардии, а также после перенесенного инфаркта миокарда, ишемического инсульта, ТИА

**при индексе массы тела ≥ 40 кг/м² согласно Gigante B. et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2024 Nov 6;10(7):614-645

Адаптировано из материалов:

1. Кобалава Ж. Д. и соавт. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5709. 2. В категории препаратов с МНН АСК (в том числе с магния гидроксидом) АТС-класса ВО1АС по результатам исследования PrIndex™ «Мониторинг назначения врачей», проведенного ООО «Илсос Комкон» (16 городов России), на период 2 квартал 2024, врачи 16 специальностей амбулаторно-поликлинической практики. 3. Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов от 02.08.24: [Электронный ресурс] // ГРЛС. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (Дата обращения - 02.12.2024). 4. Барбараш О.Л. и соавт. Российский кардиологический журнал. 2024;29:6110 5. Sagar K. et al. J Pharm Biomed Anal. 1999; 21(2): 383-92

Информационная рассылка подготовлена при поддержке
фармацевтической компании АО «Нижфарм»

За дополнительной информацией обращаться:
АО «Нижфарм», 603105, РФ,
г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7

Декабрь, 2024
POS-20261209-2071

Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00.
Факс: +7 (831) 430-72-13.
E-mail: med@nizhpharm.ru
www.nizhpharm.ru



ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Информация для медицинских и фармацевтических работников

ми вообще, особенно при монотерапии АСК в некоторых группах пациентов [41].

Деацетилирование АСК до неактивной салициловой кислоты происходит в кишечнике и печени, эффект первого прохождения через печень (пре-системный метаболизм) достаточно высокий, в то время как эффект первого прохождения через слизистую оболочку тонкого кишечника не определен [11], однако учитывая данные фармакокинетических исследований по биодоступности, этот эффект есть [14]. АСК в кишечнорастворимой форме высвобождается медленнее и абсорбируется при более низких концентрациях в течение более длительного периода времени, что может приводить к более низкой биодоступности АСК и снижению антитромбоцитарного эффекта по сравнению с АСК в простой форме [43]. Фармакокинетика простой и буферной формы схожи, в исследованиях была показана биоэквивалентность фармакокинетики и фармакодинамики высоких доз буферной АСК [44, 45], однако биоэквивалентность низких доз (81-100 мг) еще не изучалась [14].

В исследовании Cox D, et al. [46] с перекрестным дизайном изучали 3 стратегии: АСК в кишечнорастворимой форме 75 мг, АСК в простой форме 75 мг и комбинацию дипиридамола 200 мг с АСК в простой форме 25 мг (комбинация назначалась 2 раза в день). В исследовании принял участие 71 здоровый доброволец в возрасте 20-50 лет. У всех измеряли активность ЦОГ до лечения и через 2 нед. лечения. Через 2 нед. отмывочного периода исследование повторяли с новым препаратом для каждого участника исследования. Первичной конечной точкой являлось ингибирование ТХА2 через 2 нед. лечения. Неэффективность лечения определялась как ингибирование ТХА2 <95% и была обнаружена у 0% (95% ДИ: 0-13,3) пациентов, получавших АСК в простой форме, у 13% (95% ДИ: 7,8-21,0) в группе пациентов с АСК в кишечнорастворимой форме и у 8% (95% ДИ: 1,9-27,7) в группе комбинированного лечения. Команда исследователей на основании этих данных сделала заключение, что пациенты, которые принимают низкие дозы препаратов АСК в кишечнорастворимой форме, с меньшей вероятностью получают полную пользу от АСК.

В исследовании Pease A, et al. [47] сравнивали влияние АСК в простой форме и АСК в кишечнорастворимой форме по уровню ТХВ2 в сыворотке у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациенты получали лечение АСК не менее 3 мес. и обязательно в течение 36 ч до проведения теста. У 44 из 236 (19%) человек уровень ТХВ2 оказался слишком высоким (>10 нг/мл), что свидетельствовало о недостаточном антитромбоцитарном эффекте. Чтобы исключить несоблюдение режима приема таблеток, 20 пациентов с повышенным уровнем ТХВ2 принимали таблетки под наблюдением. После этого у 10 пациентов все еще был слишком

высокий уровень ТХВ2. Все эти пациенты получали АСК в кишечнорастворимой форме 75 мг. Этим пациентам лечение было изменено на АСК в простой форме в дозе 75 мг и через 2 нед. лечения у 7 из 10 (70%) был адекватный ответ (низкий уровень ТХВ2). Три пациента, у которых оставался недостаточный эффект от АСК, имели средний вес 120 кг, и после того, как доза была увеличена до 150 мг АСК в простой форме, у всех троих наблюдалось адекватное снижение активности ЦОГ. Авторы пришли к выводу, что антитромбоцитарный эффект АСК в кишечнорастворимой форме может быть недостаточным даже после многократного регулярного приема. Это может быть связано с худшей абсорбцией, поскольку у большинства пациентов был достаточный ответ на прием АСК в простой форме. Кроме того, результаты исследования показывали, что у пациентов с ожирением могут потребоваться более высокие дозы АСК из-за увеличения объема распределения.

Marée AO, et al. [35] исследовали 131 стабильного пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые получали АСК в кишечнорастворимой оболочке в дозе 75 мг. Повышенная активность ЦОГ (ТХВ2 >2,2 нг/мл) была обнаружена у 58 из 131 (44%) как признак недостаточного антитромбоцитарного эффекта. Авторы обнаружили, что неадекватное снижение активности ЦОГ в значительной степени связано с молодым возрастом, большим весом и перенесенным инфарктом миокарда. Таким образом, кишечнорастворимое покрытие может снижать антитромбоцитарный эффект АСК, что влечет за собой риск недостаточной антитромботической профилактики.

Исследование КАСКАД разработано с учетом всех данных и ограничений ранее проведенных исследований, но является лишь первым шагом в изучении проблемы резистентности к АСК у пациентов с СД2 и имеет свои важные ограничения. Исследование КАСКАД является наблюдательным и даже при положительном результате его выводы должны будут проверяться в дальнейших интервенционных исследованиях, возможно, с перекрестным дизайном. Другим важным ограничением является само понятие резистентности к АСК и методах ее определения, для преодоления этого ограничения в исследовании запланировано использование двух лабораторных методов, однако оба метода имеют в своей основе схожий физический принцип (светопропускание), хоть и отражают такой важный биологический феномен, как "агрегация тромбоцитов" в отличие от методов исследования метаболитов ТХА2 в крови и моче, которые являются только "следами" данного феномена.

Заключение

КАСКАД — это первое исследование, в котором оценивается, может ли форма АСК, всасывающаяся в желудке и имеющая научное обоснование для бо-

лее высокой биодоступности без потерь в безопасности, повлиять на снижение доли пациентов, резистентных к АСК.

Литература/References

1. Laferrière C, Moazzami C, Belley-Côté E, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Vascular Ischemic Events: An Updated Systematic Review and Meta-analysis to Support Shared Decision-Making. *CJC Open*. 2023;5(12):881-90. doi:10.1016/j.cjco.2023.08.011.
2. Melchinger H, Jain K, Tyagi T, Hwa J. Role of Platelet Mitochondria: Life in a Nucleus-Free Zone. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:153. doi:10.3389/fcvm.2019.00153.
3. An H, Chen J, Li S, Chen A. Pantoprazole and Vonoprazan Performed Well in Preventing Peptic Ulcer Recurrence in Low-Dose Aspirin Users. *Dig Dis Sci*. 2024;69(3):670-82. doi:10.1007/s10620-023-08233-4.
4. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(8):1109-14. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00588.x.
5. Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med*. 1980;303(3):136-8. doi:10.1056/NEJM198007173030305.
6. Hawthorne AB, Mahida YR, Cole AT, Hawkey CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol*. 1991;32(1):77-83. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb05616.x.
7. Cole AT, Hudson N, Liew LC, et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin-enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(2):187-93. doi:10.1046/j.1365-2036.1999.00470.x.
8. Blondon H, Barbier JP, Mahé I, et al. Gastroduodenal tolerability of medium dose enteric-coated aspirin: a placebo controlled endoscopic study of a new enteric-coated formulation versus regular formulation in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 2000;14(2):155-7. doi:10.1111/j.1472-8206.2000.tb00404.x.
9. Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. *Clin Ther*. 1993;15(2):314-20.
10. Hoftiezer JW, Silvano GR, Burks M, Ivey KJ. Comparison of the effects of regular and enteric-coated aspirin on gastroduodenal mucosa of man. *Lancet*. 1980;2(8195 pt 1):609-12. doi:10.1016/s0140-6736(80)90282-2.
11. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(5):563-71. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01476.x.
12. van Oijen MG, Dieleman JP, Laheij RJ, et al. Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(3):309-13. doi:10.1016/j.cgh.2007.12.018.
13. Sidorov AV. Antithrombotic effect of different acetylsalicylic acid drug formulations: is there a difference? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4734. (In Russ.) Сидоров А.В. Анти тромботический эффект препаратов ацетилсалициловой кислоты в разных лекарственных формах: есть ли разница? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4734. doi:10.15829/1560-4071-2021-4734.
14. Clerici B, Cattaneo M. Pharmacological Efficacy and Gastrointestinal Safety of Different Aspirin Formulations for Cardiovascular Prevention: A Narrative Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(4):137. doi:10.3390/jcdd10040137.
15. Kadir HM, Sisay EA, Abiye AA. Enteric-Coated Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Side Effects: A Systematic Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:4757-63. doi:10.2147/IJGM.S326929.
16. Rocca B, Fox KAA, Ajan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*. 2018;39(19):1672-86. doi:10.1093/eurheartj/ehy066.
17. Gigante B, Tamargo J, Agewall S, et al. Update on antithrombotic therapy and body mass: a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2024;10(7):614-45. doi:10.1093/ehjcvp/pvae064.
18. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
19. Murray FE, Hudson N, Atherton JC, et al. Comparison of effects of calcium carbasalate and aspirin on gastroduodenal mucosal damage in human volunteers. *Gut*. 1996;38(1):11-4. doi:10.1136/gut.38.1.11.
20. Barkagan ZS, Kotovshchikova EF. Comparative analysis of the main and side effects of different forms of acetylsalicylic acid. *Clin. pharmacol. ter*. 2004;13(3):40-3. (In Russ.) Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакол. тер*. 2004;13(3):40-3.
21. Yakovenko EP, Krasnolobova LP, Yakovenko AV, et al. Effect of acetylsalicylic acid preparations on morphofunctional state of gastric mucosa in elderly cardiac patients. *Serdce*. 2013;12(3):145-50. (In Russ.) Яковенко Э.П., Краснolocова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013;12(3):145-50.
22. Vertkin AL, Aristarkhova OYu, Adonina EV, et al. Safety and pharmacoeconomic effectiveness of different acetylsalicylic acid preparations in patients with CHD. *RMJ*. 2009;8:570-5. (In Russ.) Верткин А.Л., Аристархова О.Ю., Адонина Е.В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *РМЖ*. 2009;8:570-5.
23. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(3):181-91.
24. Endo H, Sakai E, Higurashi T, et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44:833-8.
25. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T, et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:803-9.
26. Ajan RA, Kietsiriroje N, Badimon L, et al. Antithrombotic therapy in diabetes: which, when, and for how long? *Eur Heart J*. 2021;42(23):2235-59. doi:10.1093/eurheartj/ehab128.
27. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123(7):798-813. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913376.
28. Gurbel PA, Bliden KP, Tantry US. Defining platelet response to acetylsalicylic acid: the relation between inhibition of serum thromboxane B2 and agonist-induced platelet aggregation. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(2):260-4. doi:10.1007/s11239-020-02334-x.
29. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med*. 1984;311(19):1206-11. doi:10.1056/NEJM198411083111902.
30. Harrison P, Segal H, Blasberg K, et al. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke*. 2005;36(5):1001-5. doi:10.1161/01.STR.0000162719.11058.bd.
31. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2001;88(3):230-5. doi:10.1016/s0002-9149(01)01631-9.
32. Venketasubramanian N, Agustin SJ, Padilla JL, et al. Comparison of Different Laboratory Tests to Identify "Aspirin Resistance" and Risk of Vascular Events among Ischaemic Stroke Patients: A Double-Blind Study. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5):156. doi:10.3390/jcdd9050156.
33. Dash P, Singh VK, Gautam D, et al. Aspirin resistance and blood biomarkers in predicting ischemic stroke recurrence: An exploratory study. *Brain Circ*. 2022;8(1):31-7. doi:10.4103/bc.bc_75_21.
34. Lordkipanidzé M, Pharand C, Schampaert E, et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1702-8. doi:10.1093/eurheartj/ehm226.
35. Maree AO, Curtin RJ, Dooley M, et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(7):1258-63. doi:10.1016/j.jacc.2005.06.058.
36. Khan H, Zamzam A, Gallant RC, et al. Aspirin nonsensitivity in patients with vascular disease: Assessment by light transmission aggregometry (aspirin nonsensitivity in vascular patients). *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(8):e12618. doi:10.1002/rth2.12618.
37. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7637):195-8. doi:10.1136/bmj.39430.529549.BE.
38. Filkova AA, Panteleev MA, Sveshnikova AN. Reversible platelet aggregation in the presence of calcium ions: mechanisms and potential value. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2019;18(3):120-9. (In Russ.) Филькова А.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Обратимая агрегация тромбоцитов в присутствии ионов кальция: механизмы и потенциальная значимость. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019;18(3):120-9. doi:10.24287/1726-1708-2019-18-3-120-129.
39. Stark B, Johnson C, Roth G. Global prevalence of coronary artery: an update from the global burden of disease study. *JACC*. 2024;83(13_Supplement):2320.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при поддержке АО "Нижфарм". Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

40. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113-31. doi:10.1093/eurheartj/ehaa099.
41. Kobalava ZhD, Pisaryuk AS, Filkova AA, et al. Platelet phenotypes and practical aspects of platelet function testing in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):614-28. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С., Филькова А.А. и др. Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):614-28. doi:10.20996/1819-6446-2023-2981.
42. Cofer LB, Barrett TJ, Berger JS. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Time for a Platelet-Guided Approach. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42(10):1207-16. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318020.
43. Haastруп PF, Grønlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(3):212-5. doi:10.1111/bcpt.12362.
44. Batterman RC. Comparison of buffered and unbuffered acetylsalicylic acid. *N Engl J Med*. 1958;258(5):213-9. doi:10.1056/NEJM195801302580503.
45. Feldman M, Cryer B. Aspirin absorption rates and platelet inhibition times with 325-mg buffered aspirin tablets (chewed or swallowed intact) and with buffered aspirin solution. *Am J Cardiol*. 1999;84(4):404-9. doi:10.1016/s0002-9149(99)00324-0.
46. Cox D, Maree AO, Dooley M, et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;37(8):2153-8. doi:10.1161/01.STR.0000231683.43347.ec.
47. Peace A, McCall M, Tedesco T, et al. The role of weight and enteric coating on aspirin response in cardiovascular patients. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2323-5. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03997.x.

Приложение

Таблица 1

Индукторы тромбообразования в тесте агрегометрия на приборе Solar AP 2110

1.	АДФ 1 мкмоль/л (1 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
2.	АДФ 2 мкмоль/л (2 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
3.	АДФ 3 мкмоль/л (3 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
4.	АДФ 5 мкмоль/л (5 мкМ)
5.	АДФ 20 мкмоль/л (20 мкМ)
6.	TRAPs 10 мкмоль/л (10 мкМ) + ARC-69931MX. БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
7.	TRAPs 10 мкмоль/л (10 мкМ) + ARC-69931MX
8.	Адреналин 200 нмоль/л (200 нМ) + Серотонин 20 мкмоль/л (20 мкМ). БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)
9.	Арахидоновая кислота 1 ммоль/л (1 мМ)
10.	Коллаген 1 мкг/мл. БТП предварительно рекальцифицирована добавлением CaCl_2 до концентрации 2 ммоль/л (2 мМ)

Сокращения: АДФ — аденозиндифосфат, БТП — богатая тромбоцитами плазма, TRAPs — thrombin receptor activating peptides (пептиды, активирующие рецептор тромбина).

Патогенетическая терапия пролапса митрального клапана

Малев Э. Г.^{1,2}, Реева С. В.², Омельченко М. Ю.¹, Митрофанова Л. Б.¹, Тимофеев Е. В.², Парфенова Н. Н.², Лунова Е. Б.¹

Цель. Оценить влияние терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) на экспрессию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в миксоматозно измененном митральном клапане, на уровни TGF- β 1/TGF- β 2 в сыворотке крови и систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материал и методы. В ретроспективное нерандомизированное одноцентровое исследование было включено 233 пациента, которым была выполнена хирургическая коррекция тяжелой митральной регургитации вследствие ПМК. По истории болезни была оценена дооперационная медикаментозная терапия. Трансторакальная эхокардиография была выполнена всем пациентам до хирургического вмешательства. Проводилось патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование фрагментов митрального клапана, удаленных при хирургическом вмешательстве. Содержание TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. У пациентов в контрольной группе по данным эхокардиографии створки митрального клапана были значительно длиннее и толще, чем в группе БРА. Эти данные были подтверждены результатами патоморфологического исследования — у большинства больных контрольной группы имелись избыточные миксоматозные створки митрального клапана ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$). В группе БРА экспрессия коллагена III типа в створках митрального клапана была ниже по сравнению с контрольной группой и не различалась экспрессия фибулина-5. Также в основной группе была выявлена повышенная плотность клапанных интерстициальных клеток, в т.ч. экспрессирующих TGF- β 1 и TGF- β 2, по сравнению с контрольной группой. Уровень TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови были достоверно выше в контрольной группе, чем в группе БРА.

Несмотря на отсутствие различий по фракции выброса ЛЖ между группами, глобальная продольная систолическая деформация и скорость деформации были достоверно выше в основной группе.

Заключение. Это первое исследование, в котором был выявлен положительный эффект терапии БРА на миксоматозную дегенерацию митрального клапана и функцию ЛЖ за счет ингибирования TGF- β сигнального пути, что открывает возможности патогенетической терапии у пациентов с ПМК.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов ангиотензина II, пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация, митральная регургитация, пластика митрального клапана, деформация левого желудочка, трансформирующий фактор роста- β , коллаген III типа, фибулин-5, клапанные интерстициальные клетки.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Малев Э. Г.* — д.м.н., в.н.с. НИЛ соединительнотканых дисплазий, ORCID: 0000-0002-6168-8895, Реева С. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9183-2245, Омельченко М. Ю. — к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ORCID: 0000-0002-0214-3609, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Тимофеев Е. В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9607-4028, Парфенова Н. Н. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1236-3058, Лунова Е. Б. — к.м.н., с.н.с. НИЛ соединительнотканых дисплазий, ORCID: 0000-0002-0211-8905.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): edwardmalev@hotmail.com

БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДИ — доверительный интервал, КИК — клапанные интерстициальные клетки, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МР — митральная регургитация, ОШ — отношение шансов, ПМК — пролапс митрального клапана, ФВ — фракция выброса, ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс, TGF- β — трансформирующий фактор роста- β .

Рукопись получена 11.05.2024

Рецензия получена 27.08.2024

Принята к публикации 07.09.2024



Для цитирования: Малев Э. Г., Реева С. В., Омельченко М. Ю., Митрофанова Л. Б., Тимофеев Е. В., Парфенова Н. Н., Лунова Е. Б. Патогенетическая терапия пролапса митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5948. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5948. EDN FAEQGI

Pathogenetic therapy of mitral valve prolapse

Malev E. G.^{1,2}, Reeve S. V.², Omelchenko M. Yu.¹, Mitrofanova L. B.¹, Timofeev E. V.², Parfenova N. N.², Luneva E. B.¹

Aim. To evaluate the effect of angiotensin II receptor blocker (ARB) therapy on the expression of transforming growth factor- β (TGF- β) in the myxomatous mitral valve, on the serum levels of TGF- β 1/TGF- β 2 and the left ventricular (LV) systolic function in patients with mitral valve prolapse (MVP).

Material and methods. The retrospective non-randomized single-center study included 233 patients who underwent surgical treatment of severe mitral regurgitation due to MVP. Preoperative drug therapy was assessed using case records. Transthoracic echocardiography was performed in all patients before surgery. Pathological and immunohistochemical analysis of mitral valve fragments removed during surgery were performed. The serum content of TGF- β 1 and TGF- β 2 was determined by the enzyme immunoassay.

Results. According to echocardiography, mitral valve leaflets were significantly longer and thicker in patients in the control group than in the ARB group. These data were confirmed by pathological study — most patients in the control group

had excessive myxomatous mitral valve leaflets ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$). In the ARB group, the expression of type III collagen in the mitral valve leaflets was lower compared to the control group and the expression of fibulin-5 did not differ. Also, in the main group, an increased density of valvular interstitial cells was found, including those expressing TGF- β 1 and TGF- β 2 compared to the control group. The serum level of TGF- β 1 and TGF- β 2 was significantly higher in the control group than in the ARB group.

Despite the absence of differences in LV ejection fraction between the groups, global longitudinal systolic strain and strain rate were significantly higher in the main group.

Conclusion. This is the first study to reveal a positive effect of ARB therapy on myxomatous mitral valve degeneration and LV function due to inhibition of the TGF- β signaling pathway, which opens up potential for pathogenetic therapy in patients with MVP.

Keywords: angiotensin II receptor blockers, mitral valve prolapse, myxomatous degeneration, mitral regurgitation, mitral valve surgery, left ventricular strain, transforming growth factor- β , type III collagen, fibulin-5, valve interstitial cells.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia.

Malev E. G.* ORCID: 0000-0002-6168-8895, Reeva S. V. ORCID: 0000-0002-9183-2245, Omelchenko M. Yu. ORCID: 0000-0002-0214-3609, Mitrofanova L. B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Timofeev E. V. ORCID: 0000-0001-9607-4028,

Parfenova N. N. ORCID: 0000-0002-1236-3058, Luneva E. B. ORCID: 0000-0002-0211-8905.

*Corresponding author:
edwardmalev@hotmail.com

Received: 11.05.2024 **Revision Received:** 27.08.2024 **Accepted:** 07.09.2024

For citation: Malev E. G., Reeva S. V., Omelchenko M. Yu., Mitrofanova L. B., Timofeev E. V., Parfenova N. N., Luneva E. B. Pathogenetic therapy of mitral valve prolapse. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5948. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5948. EDN FAEQGI

Ключевые моменты

- Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с пролапсом митрального клапана привела к снижению экспрессии трансформирующего фактора роста- β (его концентрации в сыворотке крови и плотности экспрессирующих TGF- β 1 и TGF- β 2 клапанных интерстициальных клеток) и выраженности миксоматозной дегенерации (экспрессии коллагена III типа, но не фибулина-5, толщины и длины створок по данным эхокардиографического и патоморфологического исследования).
- Прием блокаторов рецепторов к ангиотензину II ассоциируется у пациентов с пролапсом митрального клапана с улучшением деформации левого желудочка и снижением тяжести митральной регургитации.
- Данные исследования указывают на потенциал блокаторов рецепторов к ангиотензину II для разработки новых подходов к патогенетической терапии пролапса митрального клапана.

Пролапс митрального клапана (ПМК) является распространенной клапанной патологией, а миксоматозная дегенерация митрального клапана (МК) — наиболее частой причиной тяжелой митральной регургитации (МР), требующей хирургической коррекции [1]. Наряду с существенным прогрессом в области генетики ПМК [2], ряд последних исследований указывают на основную роль трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) в качестве медиатора миксоматозных изменений при первичном ПМК [3]. В норме TGF- β регулирует синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) клапанными интерстициальными клетками (КИК), что обеспечивает как ремоделирование, так и поддержание нормального строения МК. При изменении экспрессии TGF- β , КИК приобретают признаки активированных миофиibroбластов, пролиферируют и продуцируют повышенное количество

Key messages

- Angiotensin II receptor blocker therapy in patients with mitral valve prolapse resulted in decreased expression of transforming growth factor- β (serum concentration and density of TGF- β 1 and TGF- β 2 expressing valvular interstitial cells) and severity of myxomatous degeneration (expression of type III collagen, but not fibulin-5, thickness and length of leaflets according to echocardiographic and pathological examination).
- Angiotensin II receptor blocker therapy is associated with improved left ventricular strain and reduced severity of mitral regurgitation in patients with mitral valve prolapse.
- These studies indicate the potential of angiotensin II receptor blockers for the development of new approaches to pathogenetic therapy of mitral valve prolapse.

протеогликанов и металлопротеаз, что приводит к ремоделированию коллагена и эластичных волокон в фиброзном слое створок МК [4]. В отечественной литературе также имеется ряд указаний на повышение концентрации TGF- β в сыворотке крови при ПМК [5, 6].

Ранее было показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут являться потенциально эффективными ингибиторами сигнального пути TGF- β , снижая активность как канонического, так и альтернативного TGF- β сигнального пути [7]. Исследования показали, что БРА ингибируют продукцию ЭЦМ КИК у пациентов с миксоматозным ПМК [8]. Однако до настоящего времени не было проведено ни одного исследования *in vivo*, которое бы показало влияния БРА на миксоматозную дегенерацию МК. Модуляция прогрессирования ПМК с помощью таких терапевтических агентов может иметь большое клиническое значение.

Целью нашего исследования стало оценить влияние терапии БРА на морфологию МК и функцию левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ПМК.

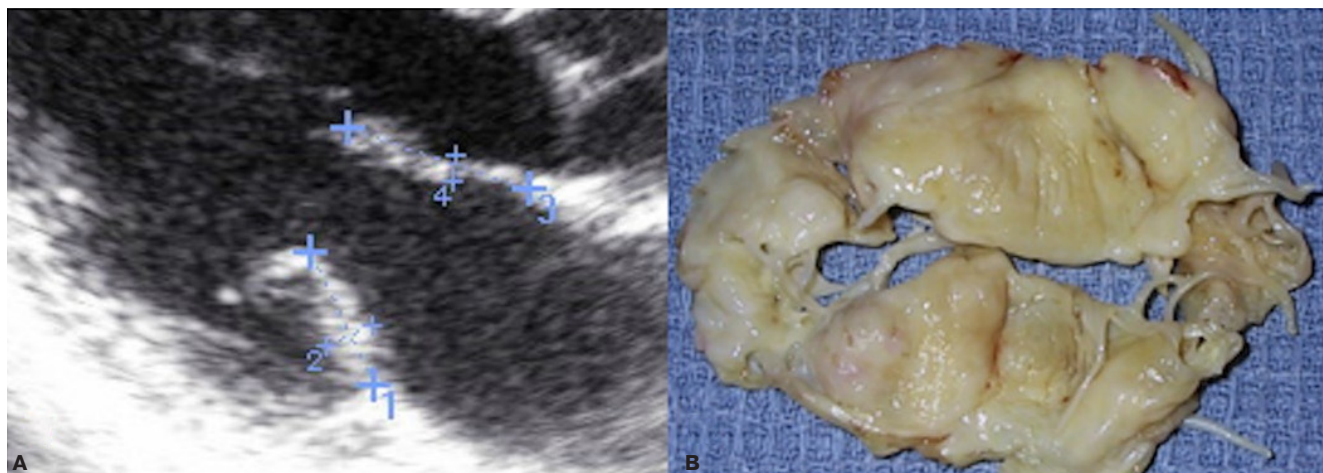


Рис. 1. А — пример измерения длины и толщины створок МК при проведении дооперационной эхокардиографии. В — иссеченные в ходе оперативного вмешательства створки МК с признаками миксоматозной дегенерации.

Материал и методы

В данное ретроспективное нерандомизированное одноцентровое исследование было последовательно включено 233 пациента, которым была выполнена пластика или протезирование МК по поводу тяжелой МР вследствие пролапса или отрыва хорд МК. Исключались пациенты с тяжелой МР вследствие ишемической болезни сердца или кардиомиопатии (на основании предоперационной коронароангиографии), с синдромом Марфана, хронической ревматической болезнью сердца или любой другой клапанной патологией.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова и письменное информированное согласие получено у всех пациентов.

Данные о предоперационном применении препаратов БРА были получены из историй болезни. 43 пациента (18,5%) получали лозартан, телмисартан или валсартан до операции (основная группа). Большинство пациентов (190 человек; 81,5%) БРА не получали, они были включены в контрольную группу.

Трансторакальная эхокардиография была выполнена на дооперационном этапе всем обследованным с помощью эхокардиографов Vivid 7 Dim (GE Healthcare). ПМК диагностировался при максимальном систолическом смещении створок за линию кольца МК более чем на 2 мм в парастеральном продольном сечении. "Молотьящая створка" (flail leaflet) выявлялась при наличии высокоподвижного кончика створки с протрузией в полость левого предсердия. Оценка утолщения створок (≥ 5 мм) производилась в диастолу, в их средней части, вне зоны отхождения хорд, создающих ложное впечатление об их утолщении (рис. 1 А).

Степень МР оценивалась в соответствии с рекомендациями ASE по клапанной недостаточности.

Измерения размеров и объемов камер сердца, а также фракции выброса (ФВ) ЛЖ проводились в соответствии с рекомендациями ASE. Конечный систолический и диастолический объемы ЛЖ, ФВ ЛЖ определяли, используя модифицированную формулу Симпсона из верхушечного четырех- и двухкамерного сечений. Оценка деформации миокарда проводилась с помощью методики speckle tracking, при частоте кадров серошкального изображения 50-55/сек. В каждом сечении записывалось по одному кардиальному циклу с последующим анализом на рабочей станции EchoPAC'08 (GE Healthcare, США). Пиковая систолическая деформация определялась в момент закрытия аортального клапана, систолическая скорость деформации определялась как максимальное отрицательное значение в фазу выброса.

Пациенты были отобраны для хирургического вмешательства в соответствии с рекомендациями АНА/ACC [9]. В 196 случаях (84%) была выполнена реконструктивная операция для коррекции МР. Использовалась квадрангулярная или треугольная резекция пролабирующего сегмента, аннулопластика МК и, при необходимости, искусственные хорды. У 37 пациентов (16%), включая 5 пациентов (2%) с неудачными первичными реконструктивными вмешательствами, было выполнено протезирование МК с сохранением хорд.

В исследование были включены только пациенты с хирургически резецированным МК (частью задней створки или всем клапаном), у которых были выявлены характерные гистологические и макроскопические признаки миксоматозной дегенерации МК.

Гистологическое исследование срезов толщиной 5 μ м проводилось при окрашивании гематоксилин-эозином и по ван Гизон с эластикой. Оценивался миксоматоз спонгиозного слоя, с отрогами в другие слои створок, фрагментация и лизис коллагеновых

Таблица 1

Клиническая характеристика групп пациентов

Показатели		Терапия БРА (n=43)	Без терапии БРА (n=190)	p
Возраст, годы		54 [45; 63]	53 [45; 61]	0,75
Пол (мужчины), %		66%	65%	0,89
Класс по NYHA, n (%)	I	7 (16%)	38 (20%)	0,28
	II	24 (56%)	89 (47%)	0,22
	III	10 (23%)	52 (27%)	0,62
	IV	2 (5%)	11 (6%)	0,67
Фибрилляция предсердий, n (%)		5 (12%)	28 (15%)	0,61
ЧСС, уд./мин		74 [64; 85]	73 [63; 82]	0,52
Систолическое АД, мм рт.ст.		146 [134; 158]	142 [132; 153]	0,24
Диастолическое АД, мм рт.ст.		75 [67; 83]	79 [66; 92]	0,18
Артериальная гипертензия, n (%)		22 (51%)	84 (44%)	0,41
Диабет, n (%)		—	13 (7%)	0,075
Иная медикаментозная терапия				
Бета-блокаторы, %		39 (89%)	69 (36%)	0,42
Диуретики, %		12 (27%)	62 (33%)	0,32

Сокращения: АД — артериальное давление, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской ассоциации сердца.

и эластических волокон, лизис субэндотелиальной эластической мембраны [10]. Макроскопическими признаками миксоматозной дегенерации считалось диффузное или неравномерное утолщение створок до 3 мм, студневидная консистенция, наличие межхордальных капюшонов, очаговое или диффузное утолщение и студневидный вид хорд (рис. 1 В).

Иммуногистохимическую характеристику срезов МК проводили со следующими первичными антителами: TGF- β 1 (Santa Cruz Biotechnology, Inc), TGF- β 2 (Thermo Fisher Scientific Inc), коллагеном III (BioGenex) и фибулином 5 (Abnova Corporation).

Все образцы были докрашены гематоксилином. Изображения иммуноокрашенных срезов были получены с помощью Leica DFC 490 (Leica Microsystems, Inc.) и проанализированы в Leica Application Suite V 4.5.0 и Image J 1.48v.

Количественная оценка проводилась путем подсчета клеток экспрессирующих TGF- β 1 и TGF- β 2, в пределах 10 случайно выбранных участков с высоким разрешением, делённых на общее количество клеток в образцах. Все слои МК (фиброзный/спонгиозный) оценивались и включались в количественную оценку клеток. Количественная оценка иммуногистохимического окрашивания для коллагена III и фибулина 5 выполнялась путем измерения площади окрашивания, деленной на общую площадь образцов.

Содержание TGF- β 1 и TGF- β 2 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, используя тест-системы Human TGF- β 1 Platinum ELISA и Human TGF- β 2 Platinum ELISA ("Bender MedSystems", Австрия). Исследования выполня-

лись на автоматическом иммуноферментном анализаторе "ELx 800" ("BioTek Instruments", США). Чувствительность (минимальный уровень детекции) определения TGF- β 1 и TGF- β 2 составила 5 пг/мл.

Статистика: оценка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха — Me [Q1; Q3], качественные — в абсолютных числах и процентах. Значимость различий между количественными признаками определялась при помощи t-критерия Стьюдента, между качественными признаками — при помощи непараметрических методов (критерий Манна-Уитни). Различия между группами по частоте изучаемого признака определялись по методу χ^2 . Линейная взаимосвязь двух количественных переменных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона, качественных — с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs) или Кендалла (rt). Нормальность распределения анализируемых признаков оценивалась по критерию Колмогорова-Смирнова.

Проводился анализ независимых переменных, таких как уровни TGF- β , показатели деформации миокарда и утолщение клапана, с использованием одномерного линейного регрессионного анализа для выявления предикторов миксоматозной дегенерации МК.

Для выявления взаимосвязи между миксоматозной дегенерацией и терапией БРА, диуретиками или β -блокаторами использовали модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса).

Таблица 2

Сравнение основных эхокардиографических показателей обследованных групп

Показатели	Терапия БРА (n=43)	Без терапии БРА (n=190)	p
КДР, мм	50 [45; 54]	49 [44; 53]	0,36
КСР, мм	32 [28; 36]	30 [25; 36]	0,14
КДО, мл	104 [87; 120]	107 [89; 124]	0,52
КСО, мл	40,8 [32; 50]	40 [31; 49]	0,73
УО, мл	63 [51; 74]	66 [55; 78]	0,19
ФВ ЛЖ, %	62,2 [56; 69]	60,2 [53; 67]	0,11
Глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ, %	-15,5 [-13,75; -17,25]	-13,6 [-12,12; -15,08]	<0,0001
Скорость систолической продольной деформации, %	-1,16 [-1,05; -1,27]	-0,91 [-0,83; -0,99]	<0,0001
Е, м/с	1,32 [1,1; 1,54]	1,3 [1,15; 1,45]	0,63
Е/е'	13,9 [11; 16,8]	13,1 [9,86; 16,34]	0,32
ВИВР/Т _{Е-е'}	2,3 [1,56; 3,04]	2,1 [1,29; 2,91]	0,32
Продольная раннедиастолическая скорость деформации, с ⁻¹	1,11 [1,01; 1,21]	1,06 [0,97; 1,15]	0,028
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	153 [126; 181]	155 [130; 181]	0,76
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	57 [52; 61]	56 [51; 60]	0,35
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.	37 [31; 42]	38 [33; 43]	0,35

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ВИВР/Т_{Е-е'} — соотношение времени изоволюметрической релаксации и разницы времени от начала комплекса QRS до начала волны Е и е', КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, Е — скорость раннего диастолического наполнения, Е/е' — соотношение скоростей раннего диастолического наполнения и раннего диастолического расслабления левого желудочка.

Статистическая обработка данных была выполнена при помощи программы Statistica 10 (StatSoft, Inc.) и MedCalc 12.5 (MedCalc Software).

Результаты

Согласно данным из историй болезни из 233 включенных в исследование пациентов, 43 пациента (18,5%) в до- и послеоперационном периоде принимали БРА (лозартан, телмисартан, валсартан) и составили группу исследования. 190 (81,5%) пациентов не получали БРА и были включены в контрольную группу.

Клиническая характеристика пациентов, разделенных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия терапии БРА, представлена в таблице 1.

По возрасту, половому соотношению достоверных различий между группами не отмечалось. До операции большинство пациентов имели умеренно выраженную симптоматику (II-III функциональный класс NYHA) и схожую продолжительность симптоматики (одышки или быстрой утомляемости при физической нагрузке). Фибрилляция предсердий имела только у 12% пациентов основной и 15% пациентов контрольной группы. Сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа, были одинаково распространены в обеих группах.

Не было существенных различий между группами по другим видам медикаментозного лечения, таким как β-адреноблокаторы и диуретики. Частота сердечных сокращений и артериальное давление были сопоставимы между группами.

Стандартные эхокардиографические параметры сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Между группами не было значимых различий в размерах и объемах ЛЖ. Несмотря на отсутствие разницы в ФВ ЛЖ, значения продольной деформации и скорости продольной деформации были выше в группе, получавшей БРА (рис. 2).

Глобальная диастолическая функция ЛЖ, оцениваемая по трансмитральным и тканевым доплеровским параметрам, позволяющим прогнозировать наполнение ЛЖ при тяжелой МР, таким как время изоволюметрической релаксации и его отношение к Т_{Е-е'} (разницы времени от начала комплекса QRS до начала волны Е и е'), была одинаковой в обеих группах, но глобальная продольная ранняя диастолическая скорость деформации также была выше в группе БРА.

В однофакторном линейном регрессионном анализе на глобальную продольную систолическую деформацию влияла терапия БРА (отношение шансов (ОШ) 2,95; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,8-19,1; p<0,0001), пол (ОШ 1,97; 95% ДИ: 1,4-4,7; p=0,009), но не диуретики (ОШ 1,3; 95% ДИ: 0,8-2,7; p=0,57) или β-адреноблокаторы (ОШ 1,2; 95% ДИ: 0,9-1,6; p=0,69).

Индекс массы ЛЖ и индекс объема левого предсердия существенно не различались, также не было различий между группами по систолическому давлению в легочной артерии до операции.

При оценке эхокардиографических характеристик МК мы выявили достоверные различия длины и толщины створок МК между группами (табл. 3).

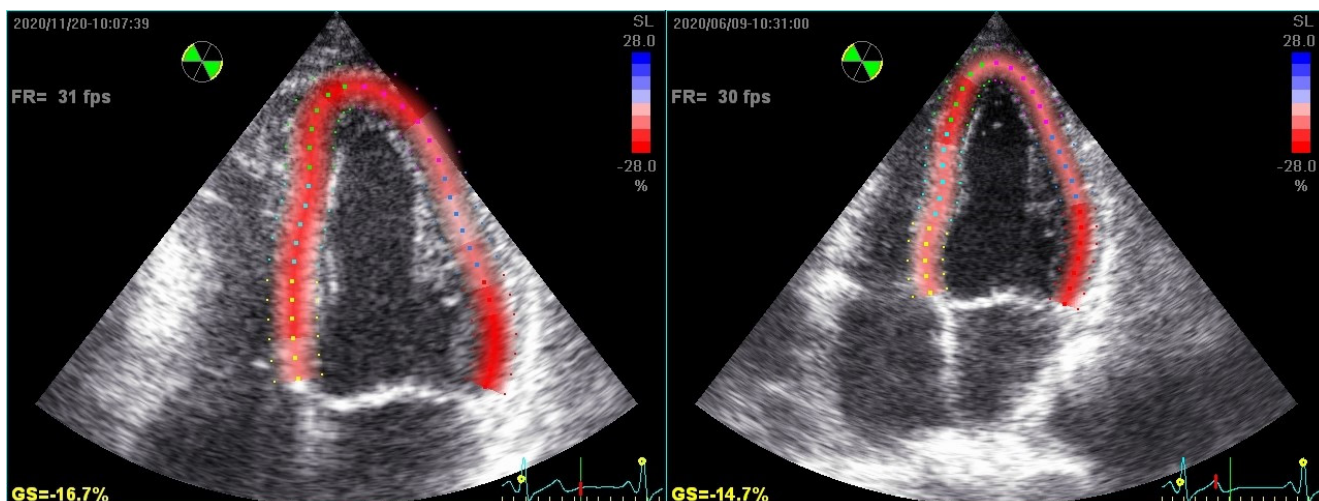


Рис. 2. Пример оценки глобальной продольной деформации ЛЖ у пациентов основной (слева) и контрольной (справа) групп.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Таблица 3

Эхокардиографические и патоморфологические характеристики МК в зависимости от медикаментозной терапии

Показатели	Терапия БРА (n=43)	Без терапии БРА (n=190)	p
Длина передней створки МК, мм*	23 [21; 25]	29 [26; 31]	<0,0001
Толщина передней створки МК, мм*	3,5 [2,6; 4,4]	4,2 [3,5; 4,9]	0,0004
Длина задней створки МК, мм*	14 [12; 16]	15 [13; 17]	0,02
Толщина задней створки МК, мм*	3,7 [3,2; 4,3]	5,0 [4,1; 5,9]	<0,0001
Утолщенные/неутолщенные створки МК, количество пациентов†	14/29	107/83	$\chi^2=7,9$; p=0,005
<i>Vena contracta</i> , мм	8 [6; 9]	8 [6; 9]	0,83
Радиус PISA, мм	12 [10,3; 12,7]	12 [10,4; 13,2]	0,32
Объем митральной регургитации, мл	70 [62,9; 76,1]	72 [66,5; 78,1]	0,08
Эффективная площадь отверстия регургитации, см ²	0,38 [0,3; 0,46]	0,40 [0,31; 0,49]	0,38

Примечание: * — по данным эхокардиографического исследования, † — по данным патоморфологического исследования.

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, МК — митральный клапан, PISA — площадь проксимальной изоскоростной поверхности (proximal isovelocity surface area), *vena contracta* — ширина устья струи регургитации.

Таблица 4

Результаты иммуногистохимического исследования образцов резецированных участков МК

	Терапия БРА (n=43)	Без терапии БРА (n=190)	p
КИК, шт. в участках с высоким разрешением	70,0 [55,36; 84,64]	95,3 [68,39; 122,21]	0,0001
TGF-β1 положительные КИК, % от общего числа КИК	18,4 [5,99; 30,81]	32,6 [8,45; 56,75]	0,012
TGF-β2 положительные КИК, % от общего числа КИК	15,8 [5,01; 26,59]	38,2 [24,78; 51,62]	<0,00001
Площадь коллагена III типа, % от общей площади препарата	31,3 [24,02; 38,58]	43,8 [33,48; 54,12]	<0,00001
Площадь фибулина-5, % от общей площади препарата	2,7 [0,27; 5,13]	3,3 [1,07; 5,53]	0,29

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, КИК — клапанные интерстициальные клетки, TGF-β — трансформирующий фактор роста β.

У пациентов, принимающих БРА, створки МК были достоверно тоньше и короче, что свидетельствует о меньшей степени миксоматозной дегенерации. При этом, несмотря на отсутствие существенных различий по тяжести МР между группами по *vena contracta* и площади эффективного отверстия регургитации, имела тенденция к меньшему ее объему у пациентов, принимающих сартаны. Также

терапия БРА отрицательно коррелировала с тяжестью МР ($r_s=-0,79$; $p<0,0001$).

Схожие с эхокардиографическими данные были получены и при анализе патоморфологических данных о строении удаленных в ходе хирургического вмешательства участков створок МК. У большего количества пациентов в контрольной группе имелись избыточные миксоматозные створки (утолщение створок

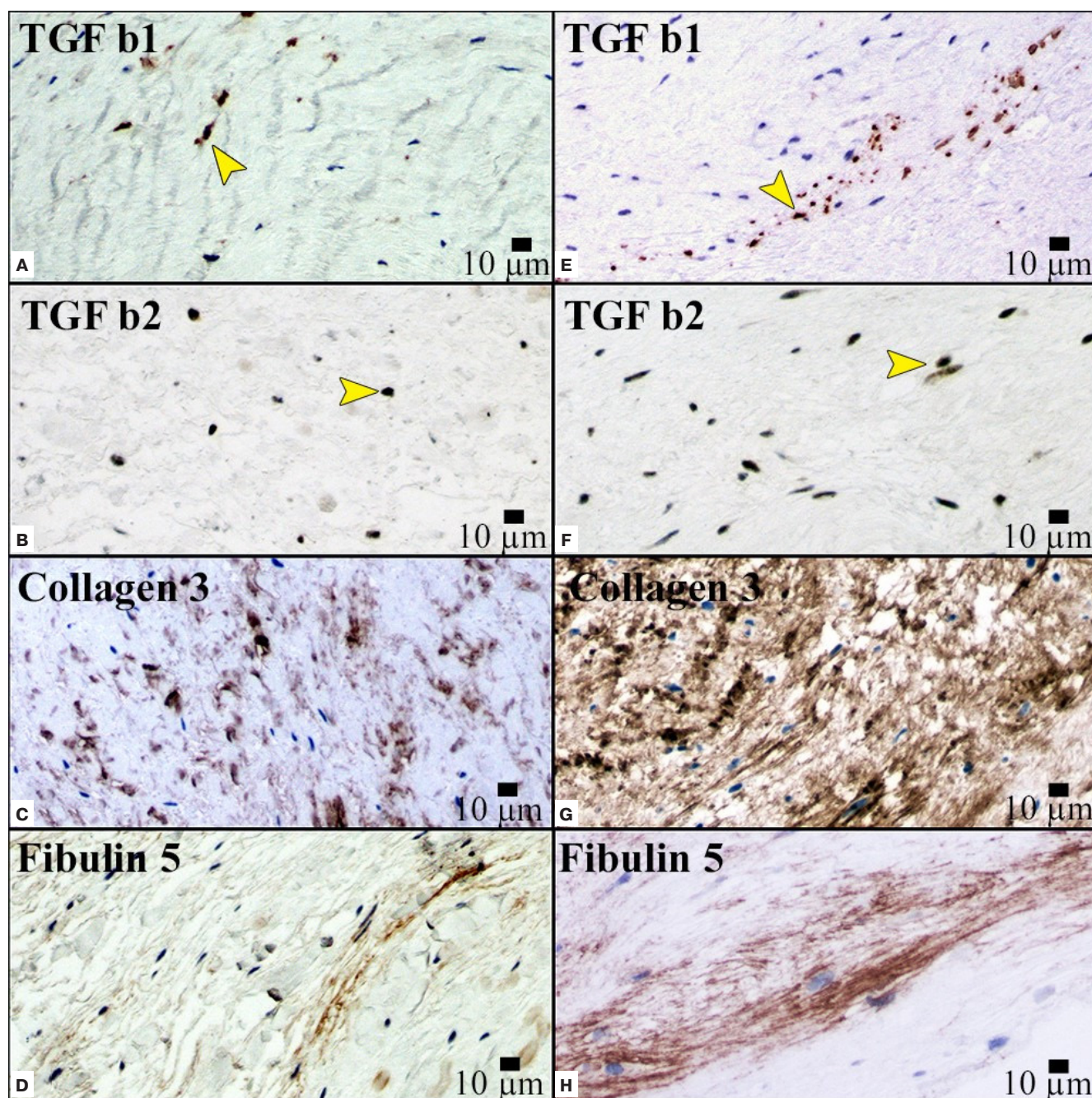


Рис. 3. Иммуногистохимический анализ. Примеры определения количества КИК экспрессирующих TGF-β1 и TGF-β2 (указаны желтыми стрелками) в основной (А и В) и контрольной группе (Е и F), определения площади окрашивания на коллаген III типа и фибулин-5 в основной (С и D) и контрольной группе (G и H).
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

≥3 мм, межхордажные капюшоны), чем в основной группе (107 vs 14 пациентов; $\chi^2=7,9$; $p=0,005$). При определении диагностической точности в выявлении миксоматозных изменений МК в ходе эхокардиографии по сравнению с морфологическим исследованием она оказалась высокой и составила 0,87 (95% ДИ: 0,70-0,95).

Гистологическое исследование показало дезорганизацию коллагеновых и эластиновых волокон, экспансию спонгиозного слоя в фиброзный в обеих группах.

Также иммуногистохимическое исследование образцов резецированных участков МК (табл. 4) выявило меньшую площадь коллагена III типа в образцах пациентов из основной группы по сравнению с контролем и отсутствие различий в экспрессии фибулина-5.

Образцы резецированных участков МК в контрольной группе показали более высокую плотность КИК. Экспрессирующие TGF-β1 и TGF-β2 КИК встречались значительно реже в образцах пациентов группы БРА, чем в образцах МК контрольной группы (рис. 3).

Таблица 5

Влияние терапии на развитие миксоматоза у пациентов с ПМК и тяжелой МР по данным модель пропорциональных рисков

Фактор	Отношение шансов	p
Терапия БРА	0,85 (95% ДИ: 0,51-0,97)	0,01
Терапия диуретиками	1,07 (95% ДИ: 0,78-1,66)	0,56
Терапия бета-блокаторами	1,03 (95% ДИ: 0,84-1,58)	0,69

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал.

Площадь окрашивания на коллаген III типа и количество TGF- β 2-положительных клеток при этом показали слабую, но высокодостоверную корреляцию ($r=0,28$; $p=0,000014$) в основной группе.

Использование регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса позволило определить относительный риск развития миксоматоза на фоне терапии БРА (табл. 5). Лечение диуретиками и β -блокаторами не влияло на относительный риск миксоматозной дегенерации у всех пациентов с ПМК.

Обсуждение

TGF- β играет ключевую роль в развитии МК, и ряд исследований показали, что гиперактивация TGF- β сигнального пути, в т.ч. за счет системы ангиотензина II, обуславливает те патологические изменения, которые наблюдаются в ЭЦМ миксоматозно измененного МК [4, 8]. Наше исследование показывает, что общее количество КИК и количество TGF- β 1/TGF- β 2 положительных КИК в резецированных образцах МК были значительно ниже у пациентов, получавших лечение БРА, по сравнению с контрольной группой.

Повышение соотношения коллагенов III/I типа является типичным признаком дисрегуляции продукции ЭЦМ при ПМК и приводит к уменьшению механической прочности миксоматозных створок [11]. Мы продемонстрировали более низкую экспрессию коллагена III типа и меньшую толщину створок МК у пациентов, получающих терапию сартанами, что является очевидным результатом ингибирования активности TGF- β сигнального пути с помощью БРА.

Другой характерной чертой миксоматозного ПМК является дезорганизация эластических фибриллярных структур. Мы оценили продукцию фибулина-5, гликопротеина внеклеточного матрикса, необходимого для нормального эластогенеза, который координированно экспрессируется с эластином и, как было показано, опосредован каноническим TGF- β

сигнальным путем [12]. Однако в нашем исследовании нет различий между группами в продукции фибулина-5 в образцах резецированных створок МК. Литературные данные также свидетельствуют и нарушении целостности эластических волокон преимущественно в коже и аорте у пациентов с различными наследственными нарушениями соединительной ткани, прежде всего при *cutis laxa*, и в настоящее время нет данных о влиянии фибулина-5 на эластогенез при миксоматозном ПМК.

Уровни трансформирующего фактора роста- β 1 и - β 2 в сыворотке также были выше у пациентов с ПМК в контрольной группе. Способность БРА снижать уровень TGF- β 1 в плазме была показана у пациентов с синдромом Марфана [13], но наше исследование впервые показало, что терапия БРА влияет не только на уровень TGF- β 1, но и на уровень TGF- β 2 у пациентов с миксоматозным ПМК.

В обеих группах больных нами было выявлено пограничное снижение дооперационной систолической функции ЛЖ, оцененной стандартными методами (ФВ по Симпсону). Зависимость ФВ от преднагрузки существенно ограничивает точную оценку систолической функции ЛЖ при тяжелой МР. Напротив, деформация миокарда в меньшей степени зависит от пред- и постнагрузки и повышает чувствительность выявления дисфункции миокарда [14]. Одним из результатов нашего исследования стало выявление снижения глобальной продольной систолической деформации и скорости деформации миокарда в контрольной группе по сравнению с группой терапии БРА. Поскольку как ренин-ангиотензиновая система, так и система TGF- β являются ключевыми медиаторами адаптации миокарда к гемодинамической перегрузке, которая включает гипертрофию кардиомиоцитов, гиперпродукцию ЭЦМ и фиброз, то их ингибирование БРА препятствует снижению сократительной функции ЛЖ [15].

Заключение

Обнаруженные в данном исследовании результаты открывают новые перспективы для патогенетической терапии у пациентов с ПМК. С учетом того, что терапия БРА показала благоприятный эффект на экспрессию TGF- β , выраженность миксоматозной дегенерации МК и на параметры систолической деформации миокарда ЛЖ, это может стать основой для разработки новых методов лечения для пациентов с ПМК.

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

Литература/References

- Malev EG. Mitral valve prolapse. In: Faculty therapy (selected sections): in 3 v.: a textbook for medical universities. SPb: SpecLit, 2022. V. II: Diseases of the heart and vessels: 137-41. (In Russ.) Малев Э.Г. Проплапс митрального клапана. В кн: Факультетская терапия (избранные разделы): в 3 т.: учебник для медицинских вузов. СПб: СпецЛит, 2022. Т. II: Болезни сердца и сосудов: 137-41. ISBN: 978-5-299-01156-2.
- Roselli C, Yu M, Nauffal V, et al. Genome-wide association study reveals novel genetic loci: a new polygenic risk score for mitral valve prolapse. *Eur Heart J*. 2022;43(17): 1668-80. doi:10.1093/eurheartj/ehac049.
- Malev EG, Zemtsovskiy EV, Omelchenko MI, et al. The role of transforming growth factor- β in the pathogenesis of mitral valve prolapse. *Kardiologiya*. 2012;52(12):34-9. (In Russ.) Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Омелченко М.Ю. и др. Роль трансформирующего β -фактора роста в патогенезе пролапса митрального клапана. *Кардиология*. 2012;52(12):34-9.
- Tang Q, McNair AJ, Phadwal K, et al. The role of transforming growth factor- β signaling in myxomatous mitral valve degeneration. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:872288. doi:10.3389/fcvm.2022.872288.
- Yagoda AV, Gladkikh NN, Gladkikh LN, et al. Mediators of intracellular interactions and endothelial function in myxomatous mitral valve prolapse. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(1):28-32. (In Russ.) Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. и др. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном пролапсе митрального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(1):28-32. doi:10.15829/1560-4071-2013-1-28-32.
- Malev E, Luneva E, Reeva S, et al. Circulating transforming growth factor- β levels and myocardial remodeling in young adults with mitral valve prolapse patients. *Prog Pediatr Cardiol*. 2021;62:101347. doi:10.1016/j.ppedcard.2021.101347.
- van Andel MM, Indrakusuma R, Jalalzadeh H, et al. Long-term clinical outcomes of losartan in patients with Marfan syndrome: follow-up of the multicentre randomized controlled COMPARE trial. *Eur Heart J*. 2020;41(43):4181-7. doi:10.1093/eurheartj/ehaa377.
- Ronco D, Buttiglione G, Garatti A, et al. Biology of mitral valve prolapse: from general mechanisms to advanced molecular patterns — a narrative review. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1128195. doi:10.3389/fcvm.2023.1128195.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143(5):e35-e71. doi:10.1161/CIR.0000000000000932.
- Mitrofanova LB, Kovalsky GB. Morphological characteristics and differential diagnosis of heart valve diseases. *Arkhiv patologii*. 2007;69(10):24-31. (In Russ.) Митрофанова Л.Б., Ковальский Г.Б. Морфологическая характеристика и дифференциальная диагностика заболеваний клапанов сердца. *Архив патологии*. 2007;69(10):24-31.
- Sadeghinia MJ, Aguilera HM, Urheim S, et al. Mechanical behavior and collagen structure of degenerative mitral valve leaflets and a finite element model of primary mitral regurgitation. *Acta Biomater*. 2023;164:269-81. doi:10.1016/j.actbio.2023.03.029.
- Sun B, Tomita B, Salinger A, et al. PAD2-mediated citrullination of fibulin-5 promotes elastogenesis. *Matrix Biol*. 2021;102:70-84. doi:10.1016/j.matbio.2021.07.001.
- Stark VC, Olfe J, Diaz-Gil D, et al. TGF β level in healthy and children with Marfan syndrome-effective reduction under sartan therapy. *Front Pediatr*. 2024;12:1276215. doi:10.3389/fped.2024.1276215.
- Pace N, Sellal JM, Venner C, et al. Myocardial deformation in malignant mitral valve prolapse: A shifting paradigm to dynamic mitral valve-ventricular interactions. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1140216. doi:10.3389/fcvm.2023.1140216.
- Vistnes M. Hitting the target! Challenges and opportunities for TGF- β inhibition for the treatment of cardiac fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(3):267. doi:10.3390/ph17030267.



Клиническое применение фиксированной комбинации телмисартана и индапамида для лечения артериальной гипертензии. Резолюция Совета Экспертов

Конради А. О., Агеев Ф. Т., Галявич А. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ткачева О. Н.

Цель экспертного совета "Первый звездный дуэт телмисартана и индапамида в РФ", посвященного внедрению в клиническую практику новой фиксированной комбинации телмисартана и индапамида (таблетки с модифицированным высвобождением) — сформулировать экспертное мнение о потенциале применения новой фиксированной комбинации телмисартана и индапамида в лечении пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, телмисартан, индапамид, фиксированная комбинация, Телинстар.

Отношения и деятельность. Резолюция подготовлена при поддержке компании КРКА.

Конради А. О.* — д.м.н., профессор, академик РАН; зам. генерального директора по научной работе "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Агеев Ф. Т. — д.м.н., профессор, г.н.с. ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор Института клинической медицины, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Минздрава России (Пироговский

университет) — ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Главный внештатный гериатр Минздрава России, директор ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-4193-688X.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БРА — блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СД — сахарный диабет.

Рукопись получена 09.01.2025

Принята к публикации 13.01.2025



Для цитирования: Конради А. О., Агеев Ф. Т., Галявич А. С., Карпов Ю. А., Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ткачева О. Н. Клиническое применение фиксированной комбинации телмисартана и индапамида для лечения артериальной гипертензии. Резолюция Совета Экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6249. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6249. EDN RAPVSZ

Clinical use of a fixed-dose combination of telmisartan and indapamide in hypertension. Expert Council resolution

Konradi A. O., Ageyev F. T., Galyavich A. S., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Tkacheva O. N.

The aim of the expert council "First star duo of telmisartan and indapamide in the Russian Federation", dedicated to the introduction of a new fixed-dose combination of telmisartan and indapamide (modified-release tablets) into clinical practice was to formulate an expert opinion on the potential use of novel fixed-dose combination of telmisartan and indapamide in the treatment of hypertensive patients.

Keywords: hypertension, telmisartan, indapamide, fixed-dose combination, Telnistar.

Relationships and Activities. The resolution was supported by KRKA.

Konradi A. O.* ORCID: 0000-0001-8169-7812, Ageyev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768,

Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

*Corresponding author:
ahleague@mail.ru

Received: 09.01.2025 **Accepted:** 13.01.2025

For citation: Konradi A. O., Ageyev F. T., Galyavich A. S., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Kotovskaya Yu. V., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Tkacheva O. N. Clinical use of a fixed-dose combination of telmisartan and indapamide in hypertension. Expert Council resolution. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6249. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6249. EDN RAPVSZ

Совет экспертов "Первый звездный дуэт телмисартана и индапамида в РФ", посвященный внедрению в клиническую практику новой фиксированной комбинации телмисартана и индапамида (таблетки с модифицированным высвобождением), состоялся 30 марта 2024г в г. Москве.

Цель экспертного совета — сформулировать экспертное мнение о потенциале применения новой фиксированной комбинации телмисартана и индапамида в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Советом экспертов сформулированы 5 ключевых положений.

1. Фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов являются важным инструментом для достижения и поддержания целевого артериального давления — основополагающего фактора снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также для повышения приверженности пациентов к антигипертензивной терапии. Фиксированные комбинации используются на всех этапах лечения АГ (как в качестве стартовой терапии, так и в качестве стратегии длительного лечения)

В соответствии с современными клиническими рекомендациями большинству пациентов в качестве стартовой терапии рекомендуется назначение комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком или дигидропиридиновым антагонистом кальция [1, 2]. При этом предпочтительно назначение двух препаратов в одной таблетке (фиксированной комбинации) как стратегии, позволяющей быстрее достигать целевого артериального давления (АД), обеспечивать длительный стабильный контроль АД, снижать риск сердечно-сосудистых событий в большей степени, чем при лечении свободной комбинацией антигипертензивных препаратов. Фиксированные комбинации могут использоваться как стратегия усиления монотерапии без увеличения количества принимаемых пациентом таблеток. Фиксированные комбинации удобнее для пациентов, обеспечивают более высокую приверженность к длительной антигипертензивной терапии [1, 2].

2. Блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II — обоснованный базис фиксированной комбинации лекарственных препаратов для лечения АГ

В качестве базиса фиксированной комбинации большинству пациентов назначается блокатор ренин-ангиотензиновой системы. Блокаторы АТ1-рецепторов к ангиотензину II (БРА) имеют более благоприятный профиль переносимости при АГ по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, тогда как существенных различий по способности снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неосложнённой АГ не выявлено [3].

БРА обладают рядом дополнительных частично АД-независимых эффектов, важных для прогноза пациента с АГ при длительной антигипертензивной терапии. БРА способны снижать риск развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера, замедлять снижение когнитивных функций у пожилых пациентов с АГ [4-7]. Кроме того, лечение БРА ассоциировано со снижением риска переломов, в т.ч. проксимального отдела бедренной кости [8], что также немаловажно в пожилом и старческом возрасте.

3. Фиксированные комбинации БРА с диуретиком пролонгированного высвобождения — новая опция антигипертензивной терапии

Все БРА, зарегистрированные для применения в Российской Федерации, доступны в виде фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом за исключением азилсартана медоксомила, представленного в виде фиксированной комбинации с хлорталидоном. Новая фиксированная комбинация телмисартана и индапамида (Телинстар, КРКА) является первой и единственной фиксированной комбинацией БРА с индапамидом, доступной в Российской Федерации.

4. Потенциал клинической эффективности фиксированной комбинации телмисартана и индапамида складывается из антигипертензивной эффективности и органопротективного действия компонентов, их способности снижать риск сердечно-сосудистых исходов при благоприятном профиле безопасности и переносимости

Телмисартан — самый липофильный представитель класса сартанов, что обеспечивает не только системную, но и тканевую блокаду ренин-ангиотензиновой системы и плейотропный эффект. Высокая липофильность обеспечивает органопротективные свойства телмисартана, что крайне важно для коморбидных пациентов с АГ, сахарным диабетом (СД), инфарктом, инсультом в анамнезе.

При однократном применении в сутки телмисартан эффективно снижает клиническое и амбулаторное АД, обеспечивает контроль АД в ранние утренние часы, снижает вариабельность АД, в исследованиях с использованием суточного мониторинга АД демонстрирует длительность эффекта, превышающую 24 ч. Начало антигипертензивного эффекта отмечается уже через 3 часа после первого приема телмисартана.

Телмисартан является блокатором АТ-1 рецепторов, особенностью которого является наиболее выраженный агонизм рецепторов PPAR-γ (peroxisome proliferator activated receptor-γ) — центрального регулятора метаболизма инсулина и глюкозы, повышающего чувствительность тканей к инсулину, что усиливает благоприятный метаболический и органопротективный профиль препарата [9, 10].

Органопротективные эффекты телмисартана продемонстрированы в ряде исследований. Телмисартан

Таблица 1

**Клинические ситуации, в которых потенциально полезно применение
фиксированной комбинации телмисартана и индапамида**

Особая клиническая ситуация	Обоснование
Любая стадия АГ без коморбидности	Многочисленные исследования телмисартана и индапамида у пациентов с разной степенью повышения АД с и без поражения органов-мишеней и с разным риском развития ССЗ
Пациенты с метаболическим синдромом, сахарным диабетом	Документированный благоприятный метаболический профиль обоих компонентов. Доказанный потенциал телмисартана для уменьшения инсулинорезистентности и профилактики сахарного диабета
Изолированная систолическая АГ	В исследованиях ONTARGET, X-CELLENT, HYVET продемонстрировано достоверное уменьшение пульсового АД, улучшение эластичности крупных артерий
Пациенты с ГЛЖ	Доказанный регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции левого желудочка при использовании каждого из компонентов комбинации
Пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, включая пациентов с анамнезом ишемической болезни сердца, инсульта/транзиторной ишемической атаки, заболеваниями периферических артерий	В исследованиях ONTARGET, PATS, PROGRESS было продемонстрировано снижение риска основных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных исходов у пациентов высокого риска
Пациенты с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	Высокий антигипертензивный потенциал комбинации для достижения стабильного контроля АД. Доказанный регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции левого желудочка при использовании каждого из компонентов комбинации. Способность каждого из компонентов комбинации снижать артериальную ригидность
Пациенты с хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73 м ² *	Документированный регресс альбуминурии при использовании каждого из компонентов. Преимущественное выведение телмисартана через печень. Сбалансированный путь выведения индапамида
Пациенты пожилого возраста	Оба компонента хорошо изучены в популяции "крепких" пациентов пожилого возраста, включая пациентов с изолированной систолической АГ. При использовании комбинации следует соблюдать основные принципы мониторинга гериатрического статуса, включая оценку ортостатического изменения уровня АД, риска падений, когнитивных нарушений и других гериатрических синдромов

Примечание: * — при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м² рекомендуется применение петлевых диуретиков.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

уменьшал артериальную жесткость у пациентов с и без АГ, с и без СД, с и без хронической болезни почек, а также превосходил ряд других блокаторов ренин-ангиотензиновой системы по способности уменьшать гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [9]. Кроме того, телмисартан имеет наибольший индекс сглаживания в сравнении с другими сартанами. Индекс сглаживания отражает равномерность антигипертензивного эффекта, коррелирует с регрессом массы левого желудочка и является предиктором изменения толщины стенки сонной артерии. Нефропротективный потенциал препарата документирован в ряде исследований у пациентов с и без АГ, а также с наличием или отсутствием СД [9].

В исследовании ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) телмисартан продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с рамиприлом в отношении снижения риска основных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных исходов у пациентов высокого риска [11]. Исследования с использованием телмисартана и оценкой жестких

конечных точек включали наибольшее количество пациентов по сравнению с другими представителями класса и внесли большой вклад в формирование экспертной позиции о месте сартанов в лечении АГ. По совокупности результатов клинических исследований для телмисартана зарегистрировано показание "для снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца, инсультом или поражением периферических артерий в анамнезе".

Индапамид хорошо изучен как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии в больших и разнообразных популяциях пациентов, включая пациентов 80 лет и старше. Результаты не прямых сравнений индапамида, гидрохлоротиазида и хлорталидона указывают на его более благоприятный метаболический профиль в отношении риска развития гипокалиемии, гиперурикемии, нарушений углеводного и липидного обмена [12, 13]. Для индапамида убедительно документированы органопротективные свойства: в исследовании LIVE препарат превзошел ингибитор ангиотензинпревращающего

фермента эналаприл в отношении регресса ГЛЖ [14], в исследовании NESTOR индапамид достоверно снижал альбуминурию у пациентов с СД 2 типа по сравнению с эналаприлом [15], в исследовании X-CELLENT индапамид уменьшал пульсовое АД, улучшал эластичность крупных артерий и не уступал амлодипину и кандесартану при лечении больных с изолированной систолической АГ [16]. Индапамид (в т.ч. в комбинации с периндоприлом) эффективно снижал риск повторного инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, в исследованиях PATS и PROGRESS [17, 18]. В единственном рандомизированном клиническом исследовании HYVET у пациентов старше 80 лет индапамид продемонстрировал способность снижать риск основных сердечно-сосудистых событий и общую смертность [19].

5. Применение фиксированной комбинации телмисартана и индапамида в особых клинических ситуациях

Фиксированная комбинация телмисартана и индапамида может применяться в широких популяциях

пациентов как с неосложненной, так и осложненной АГ (табл. 1).

Заключение

Появление первой в России фиксированной комбинации телмисартана и индапамида расширяет возможности эффективной и безопасной терапии для большинства пациентов с АГ, в т.ч. с коморбидностью. Свойства молекул телмисартана и индапамида пролонгированного действия могут обеспечивать стойкий контроль АГ при хорошей переносимости терапии. Появление новой уникальной комбинации открывает широкие возможности для перевода на фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов как пациентов, уже получающих сартаны и индапамид в качестве свободных комбинаций, так и для широкого назначения стартовой терапии перечисленных целевых групп.

Отношения и деятельность. Резолюция подготовлена при поддержке компании КРКА.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(9):6117. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(9):6117. doi:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
- Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, et al. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. Hypertension. 2021;78(3):591-603. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667.
- Larsson SC, Markus HS. Does Treating Vascular Risk Factors Prevent Dementia and Alzheimer's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2018;64(2):657-68. doi:10.3233/JAD-180288.
- Adesuyan M, Jani YH, Alsugeir D, et al. Antihypertensive Agents and Incident Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. J Prev Alzheimers Dis. 2022;9(4):715-24. doi:10.14283/jpad.2022.77.
- Hu W, Li Y, Zhao Y, et al. Telmisartan and Rosuvastatin Synergistically Ameliorate Dementia and Cognitive Impairment in Older Hypertensive Patients With Apolipoprotein E Genotype. Front Aging Neurosci. 2020;12:154. doi:10.3389/fnagi.2020.00154.
- Zhang P, Hou Y, Tu W, et al. Population-based discovery and Mendelian randomization analysis identify telmisartan as a candidate medicine for Alzheimer's disease in African Americans. Alzheimers Dement. 2023;19(5):1876-87. doi:10.1002/alz.12819.
- Wu J, Wang M, Guo M, et al. Angiotensin Receptor Blocker is Associated with a Lower Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Clin Pract. 2022;2022:7581110. doi:10.1155/2022/7581110.
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S, et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:113-33. doi:10.2147/vhrm.s7857.
- Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, et al. Anti-Diabetic Effect of Telmisartan Through its Partial PPAR γ -Agonistic Activity. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:3627-35. doi:10.2147/DMSO.S265399.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008;358:1547-59.
- Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. Am J Hypertens. 2022;35(7):573-86. doi:10.1093/ajh/hpac048.
- DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. Future Cardiol. 2015;11(2):203-17. doi:10.2217/fca.14.83.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. Journal of Hypertension. 2000;18(10):1465-75.
- Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR* study. Journal of Hypertension. 2004;22(8):1613-22. doi:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
- London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. Am J Hypertens. 2006;19(1):113-21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
- Chalmers J, Mourad JJ, Brzozowska-Villatte R, et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. J Hypertens. 2023;41(3):508-15. doi:10.1097/HJH.000000000000336.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358:1887-98. doi:10.1056/NEJMoa08013.

Динапения и пресаркопения у пациентов с коронарным атеросклерозом: клинические предикторы и структурно-функциональные особенности сердца

Неешпапа А. Г.¹, Каретникова В. Н.^{1,2}, Кривошапова К. Е.¹, Карпова Е. И.¹, Коков А. Н.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

Цель. Оценить частоту распространенности динапении, пресаркопении и связь данных патологий со структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. В исследование включено 136 человек со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Для измерения мышечной силы пациентам выполнялась динамометрия. У женщин признаком снижения мышечной силы являлось снижение захвата <16 кг, у мужчин — <27 кг (согласно рекомендациям Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 от 2019г). Всем пациентам выполнялась компьютерная томография с последующим расчетом скелетно-мышечного индекса (СМИ, см²/м²). Пороговыми значениями СМИ, снижение относительно которых расценивалось как уменьшение объема мышечной ткани по сравнению с нормой, являлись 52,4 см²/м² для мужчин и 38,5 см²/м² для женщин. При наличии у пациентов изолированного снижения СМИ по данным компьютерной томографии состояние классифицировалось как пресаркопения; при снижении мышечной силы по данным динамометрии, состояние расценивалось как динапения. Всем пациентам выполнялась эхокардиография по стандартной методике.

Результаты. При проведении анализа установлено, что лица с пресаркопенией были представлены исключительно мужским полом и были более высокого роста 175 (168; 179) см по сравнению с лицами, имеющими нормальную мышечную массу: рост 166 (159; 172,5) см ($p=0,001$), однако индекс массы тела при наличии пресаркопении был меньше — 27,3 (24,4; 30,3) кг/м² и 29,5 (25,8; 33,1) кг/м² — у лиц без данной патологии ($p=0,02$). При сравнении эхокардиографических параметров установлено меньшее значение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) среди пациентов с пресаркопенией. Конечный диастолический объем ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ и конечный систолический размер ЛЖ были в группе пациентов с пресаркопенией больше в сравнении с остальными пациентами ($p<0,05$). У пациентов с пресаркопенией чаще в анамнезе регистрировался перенесенный инфаркт миокарда (24 пациента, что составило 68,6% от данной группы против 41 (46,6%) — из группы без пресаркопении) ($p=0,02$). Пациенты с динапенией отличались по следующим параметрам: соответствовали более старшему возрасту — 68 (65,6; 71,4) лет по сравнению с остальной выборкой — 65 лет (63; 67,9), большей своей частью были представлены женщинами (74,2%) с менее высоким ростом — 164 (159,6; 165,4) см по сравнению с лицами без динапении — 170 (168; 172) см ($p<0,05$). У пациентов с динапенией чаще в анамнезе встречался сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек ($p<0,05$).

Заключение. Пациенты с пресаркопенией и ИБС чаще имеют в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда и больше размеры и объемы полости ЛЖ. Пациенты с динапенией и коронарным атеросклерозом чаще принадлежат к женскому полу, имеют более низкий рост, чаще страдают хронической болезнью почек и сахарным диабетом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, динапения, пресаркопения, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, Кемерово, Россия.

Неешпапа А. Г.* — к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6808-9959, Каретникова В. Н. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; зав. лабораторией патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Кривошапова К. Е. — к.м.н., н.с. лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-2384-5682, Карпова Е. И. — ординатор по специальности кардиология, ORCID: 0009-0005-9057-3535, Коков А. Н. — д.м.н., в.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СМИ — скелетно-мышечный индекс, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, EWG SOP — writing group for the European working group on sarcopenia in older people, ROC — Receive Operative Curve.

Рукопись получена 27.05.2024

Рецензия получена 05.09.2024

Принята к публикации 07.09.2024



Для цитирования: Неешпапа А. Г., Каретникова В. Н., Кривошапова К. Е., Карпова Е. И., Коков А. Н., Барбараш О. Л. Динапения и пресаркопения у пациентов с коронарным атеросклерозом: клинические предикторы и структурно-функциональные особенности сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):5967. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5967. EDN NIHATL

Dynapenia and presarcopenia in patients with coronary atherosclerosis: clinical predictors and cardiac structural and functional features

Neeshpapa A. G.¹, Karetnikova V. N.^{1,2}, Krivoshapova K. E.¹, Karpova E. I.¹, Kokov A. N.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

Aim. To assess the prevalence of dynapenia, presarcopenia and their relationship with structural and functional parameters of the heart in patients with coronary atherosclerosis.

Material and methods. The study included 136 people with stable types of coronary artery disease (CAD). Hand grip test was performed to measure muscle strength. In women, a decrease in grip strength of <16 kg was a sign of decreased

muscle strength, while in men — <27 kg (according to the guidelines of the Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 of 2019). All patients underwent computed tomography with skeletal muscle index (SMI, cm²/m²) estimation. The threshold values of SMI, a decrease in which was regarded as a decrease in muscle volume, were 52,4 cm²/m² for men and 38,5 cm²/m² for women. If patients had an isolated decrease in SMI according to computed

tomography, the condition was classified as presarcopenia. With a decrease in muscle strength according to the hand grip test, the condition was classified as dynapenia. All patients underwent echocardiography using a standard technique.

Results. The analysis revealed that individuals with presarcopenia were exclusively male and were taller (175 (168; 179) cm) than those with normal muscle mass (166 (159; 172,5) cm ($p=0,001$)), but the body mass index in presarcopenia was lower (27,3 (24,4; 30,3) kg/m² and 29,5 (25,8; 33,1) kg/m²) in individuals without this pathology ($p=0,02$). When comparing echocardiographic parameters, a lower left ventricular (LV) ejection fraction was found among patients with presarcopenia. The LV end-diastolic volume (EDV), LV end-systolic volume (ESV), LV end-diastolic dimension (EDD), and LV end-systolic dimension (ESD) were greater in the group of patients with presarcopenia compared to other patients ($p<0,05$). Patients with presarcopenia were more likely to have prior myocardial infarction — 24 patients (68,6%) versus 41 (46,6%) in the group without presarcopenia ($p=0,02$). Patients with dynapenia differed in the following parameters: they were older (68 (65,6; 71,4) years versus 65 years (63; 67,9) in rest of the sample), mostly women (74,2%) and shorter (164 (159,6; 165,4) cm) compared to individuals without dynapenia (170 (168; 172) cm ($p<0,05$)). Patients with dynapenia were more likely to have prior type 2 diabetes and chronic kidney disease ($p<0,05$).

Conclusion. Patients with presarcopenia and CAD more often have prior myocardial infarction and larger LV size and volume. Patients with dynapenia and coronary atherosclerosis are more often female, have shorter stature, and more often had chronic kidney disease and diabetes.

Keywords: coronary artery disease, coronary atherosclerosis, dynapenia, presarcopenia, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Neeshpapa A. G.* ORCID: 0000-0002-6808-9959, Karetnikova V.N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Krivoshapova K. E. ORCID: 0000-0003-2384-5682, Karpova E. I. ORCID: 0009-0005-9057-3535, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:

anastasiyaneeshpapa@mail.ru

Received: 27.05.2024 **Revision Received:** 05.09.2024 **Accepted:** 07.09.2024

For citation: Neeshpapa A. G., Karetnikova V.N., Krivoshapova K. E., Karpova E. I., Kokov A. N., Barbarash O. L. Dynapenia and presarcopenia in patients with coronary atherosclerosis: clinical predictors and cardiac structural and functional features. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):5967. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5967. EDN NIHATL

Ключевые моменты

- Нарушения костно-мышечного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца могут быть представлены динапенией и пресаркопенией и встречаются примерно у четверти пациентов.
- Пресаркопения и динапения могут рассматриваться не только как составляющие компоненты саркопении, но и как самостоятельные патологии, не всегда взаимосвязанные между собой.

Key messages

- Skeletal muscle disorders in patients with coronary artery disease can be represented by dynapenia and presarcopenia and occur in approximately a quarter of patients.
- Presarcopenia and dynapenia can be considered not only as components of sarcopenia, but also as independent pathologies that are not always interconnected.

Саркопения, являясь прогрессирующим генерализованным заболеванием скелетной мускулатуры, характеризуется низкой мышечной силой, уменьшением количества мышц или низким их качеством и сопровождается снижением физической работоспособности пациента [1]. Распространенность саркопении составляет 5-13% среди лиц старше 60 лет и 11-50% — в возрастной категории старше 80 лет. Существует ряд определений и критериев саркопении, использующих разные пороговые значения количественных диагностических параметров и приводящих к отсутствию стандартизации, что затрудняет их применение в клинической практике [2, 3]. Согласно рекомендациям Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 2019 г (EWGSOP2), низкая мышечная сила является основным критерием саркопении, поскольку именно мышечная сила служит наиболее надежным показателем мышечной функции в целом. Диагноз сарко-

пении становится вероятным при обнаружении низкой мышечной силы, а подтверждается при уменьшении количества или снижении качества мышц [1]. Консенсус EWGSOP (2010) также отдельно выделяет термин "пресаркопения" [4], которая является доклинической стадией саркопении, и характеризуется снижением массы скелетных мышц без снижения мышечной силы или функции. Пресаркопения — это первая стадия заболевания и обязательный пункт для постановки диагноза "саркопения" [4]. Также в 2008г Clark BC, et al. ввели термин динапения [5], при которой снижение мышечной силы не обязательно сопровождается уменьшением массы скелетных мышц, при этом измерение массы/объема скелетных мышц не всегда требуется для диагностики динапении [6]. Предполагается, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и саркопения имеют общие механизмы развития. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) системное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, снижение мышечного кровотока, нарушения углеводного

Таблица 1

**Характеристика пациентов с коронарным атеросклерозом,
поступивших для планового чрескожного коронарного вмешательства**

Признак	Значение	
Возраст, лет (Me, Q25; Q75)	66 (64; 68)	
Пол, n (%)	мужчины 81 (59,6)	
	женщины 55 (40,4)	
Вес (Me, Q25; Q75)	81 (71,5; 95)	
Рост, см (Me, Q25; Q75)	168 (162; 175)	
Индекс массы тела, кг/м ² (Me, Q25; Q75)	29 (25,3; 33,9)	
Ожирение, n (%)	I степень	35 (25,7)
	II степень	15 (11)
	III степень	3 (2,2)
Пресаркопения, n (%)	36 (26,5)	
Динапения, n (%)	31 (22,7)	
Характер поражения коронарного русла, n (%)	однососудистое	41 (30,1)
	двухсосудистое	52 (38,2)
	трехсосудистое	43 (31,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	71 (52,2)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	24 (17,3)	
Гипертоническая болезнь, n (%)	130 (95,6)	
Хроническая сердечная недостаточность (стадии), n (%)	I стадия	80 (58,8)
	IIa стадия	53 (39)
	IIb стадия	3 (2,2)
Хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс), n (%)	I	12 (8,8)
	II	116 (85,3)
	III	8 (5,9)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	43 (31,6)	
Курение, n (%)	26 (19,1)	
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	10 (7,4)	
Хроническая болезнь почек, n (%)	44 (32,4)	
Хроническая обструктивная болезнь почек, n (%)	2 (1,5)	
Скелетно-мышечный индекс, см ² /м ² (Me, Q25; Q75)	52,69 (50,3; 55,3)	
Площадь мышц, см ² (Me, Q25; Q75)	149,3 (119,4; 178,9)	
КДО ЛЖ, мл (Me, Q25; Q75)	135 (113; 154)	
КСО ЛЖ, мл (Me, Q25; Q75)	44 (40; 62)	
Ударный объем ЛЖ, мл (Me, Q25; Q75)	83 (72; 95,5)	
КДР ЛЖ, см (Me, Q25; Q75)	5,3 (4,9; 5,6)	
КСР ЛЖ, см (Me, Q25; Q75)	3,3 (3,17; 3,8)	
Задняя стенка ЛЖ, см (Me, Q25; Q75)	1,1 (1,1; 1,2)	
Межжелудочковая перегородка, см (Me, Q25; Q75)	1,2 (1,0; 1,3)	
ФВ ЛЖ, % (Me, Q25; Q75)	64 (60; 68)	
Соотношение E/A (Me, Q25; Q75)	0,69 (0,66; 0,84)	
Индекс массы миокарда, г/м ² (Me, Q25; Q75)	121 (104; 144)	
Левое предсердие, см (Me, Q25; Q75)	4,3 (4,0; 4,6)	
Правый желудочек, см (Me, Q25; Q75)	2,7 (2,3; 2,9)	

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный систолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

обмена, возрастные изменения гормонального фона и сниженная физическая активность (как в силу возраста, так и вследствие ограничений, вызванных ССЗ), вероятно, способствуют саркопении, связанной с кардиологической патологией [7]. Метаанализ Pacifico J, et al. (2020) продемонстрировал высокую

распространенность саркопении при ИБС (до трети пациентов) [8].

Изучение взаимного влияния нарушений мышечного статуса и ИБС, учитывая возраст-ассоциированное увеличение их распространенности, является актуальным и значимым для клинической практики.

Таблица 2

Особенности пациентов с ИБС в зависимости от наличия пресаркопии

Показатель	Группа пациентов с пресаркопией	Группа пациентов без пресаркопии	Уровень значимости, p
Мужской пол, n (%)	36 (100)	—	—
Рост, см (Me, Q25; Q75)	175 (168; 179)	166 (159; 172,5)	0,001
Индекс массы тела, кг/м ² (Me, Q25; Q75)	27,3 (24,4; 30,3)	29,5 (25,8; 33,1)	0,02
Скелетно-мышечный индекс, см ² /м ² (Me, Q25; Q75)	45,5 (42,7; 49,1)	56,7 (49,5; 63,2)	0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	24 (68,6)	41 (46,6)	0,02
ФВ ЛЖ, % (Me, Q25; Q75)	62 (52,2; 64)	65 (61; 69)	0,0040
КСР ЛЖ, см (Me, Q25; Q75)	3,7 (3,2; 4,2)	3,3 (3,0; 3,6)	0,0053
КДР ЛЖ, см (Me, Q25; Q75)	5,5 (5,2; 5,9)	5,2 (4,8; 5,5)	0,0085
КСО ЛЖ, мл (Me, Q25; Q75)	66 (41,7; 82)	44 (35; 54)	0,0035
КДО ЛЖ, мл (Me, Q25; Q75)	147 (130; 173)	130 (108; 147)	0,0092

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный систолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

Целью исследования являлось оценить частоту выявления динапении, пресаркопии и их связь со структурно-функциональными параметрами сердца у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Материал и методы

В исследование включено 136 человек, поступивших в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово для планового чрескожного коронарного вмешательства. Предварительно минимальный объем выборки был рассчитан при помощи калькулятора размера выборки¹ и составил 94 пациента. Перед включением в исследование пациентами подписывалось добровольное информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, протокол № 12 от 27.12.2019. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Формирование выборки проводилось в сплошном порядке, основными критериями включения являлись: возраст, превышающий 18 лет, стабильная на момент госпитализации ИБС (стенокардия I-III функционального класса и/или постинфарктный кардиосклероз), целью госпитализации являлось выполнение планового чрескожного коронарного вмешательства. Применены следующие критерии исключения: установленные заболевания нервно-мышечной системы, длительная терапия глюкокортикостероидами, цитостатиками, антидепрессантами, миорелаксантами и барбитуратами. Медиана возраста пациентов составила 66 (64; 68) лет. В выборке преобладали лица мужского пола — 81 (59,6%), все включенные женщины были

в периоде постменопаузы, 53 пациента (38%) страдали ожирением (I-III степень), 95,6% — имели фоновую гипертоническую болезнь; инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе встречался у половины пациентов, при этом у большинства из них была сохранная фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). У всех пациентов был установлен диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН), у большего числа (58,8%) она соответствовала I стадии (по классификации Стражеско-Василенко). Основные клиничко-анамнестические характеристики участников исследования представлены в таблице 1.

В Российской Федерации в настоящее время отсутствуют рекомендации как по саркопии, так и по ее компонентам в виде динапении и пресаркопии, в связи с этим данные патологические состояния верифицировали в соответствии с рекомендациями европейской рабочей группы EWGSOP2 от 2019г [1]. Всем пациентам выполнялась динамометрия в качестве простого и информативного метода измерения мышечной силы. Использовался медицинский динамометр ДМЭР-120 (АО "Твес", Россия). Сила захвата определялась двумя последовательными измерениями на каждой руке с выбором наилучшего результата. У женщин признаком снижения мышечной силы являлось снижение захвата <16 кг, у мужчин <27 кг (EWGSOP2, 2019) [1].

Для расчета количества мышечной ткани пациентам выполнялась компьютерная томография на мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens, Германия). Ручным методом были очерчены контуры мышц (большой поясничной мышцы, квадратной мышцы спины, подвздошно-реберных мышц, наружных косых мышц живота, паравerteбральных мышц) на уровне тела L3-позвонка. Диапазон аттенуации составил 29-150 HU. В последующем рассчитывался скелетно-мышечный индекс (СМИ) — площадь мышечной

¹ <https://socioline.ru/rv.php>.

Таблица 3

Площадь под характеристической ROC-кривой, 95% доверительный интервал показателей, ассоциированных с пресаркопенией

Показатели	AUC	Уровень значимости, p	95% ДИ		Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
			Нижняя граница	Верхняя граница			
КДО ЛЖ, мл	0,666	0,007	0,571	0,752	>130	70,4	54,7
КСО ЛЖ, мл	0,686	0,0013	0,592	0,770	>47	63	60,5
КДР ЛЖ, см	0,668	0,006	0,573	0,754	>5,2	70,4	57,6
КСР ЛЖ, см	0,698	0,002	0,583	0,763	>3,65	50	78,5
ФВ ЛЖ, %	0,684	0,001	0,590	0,768	62	59,3	65,1

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный систолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

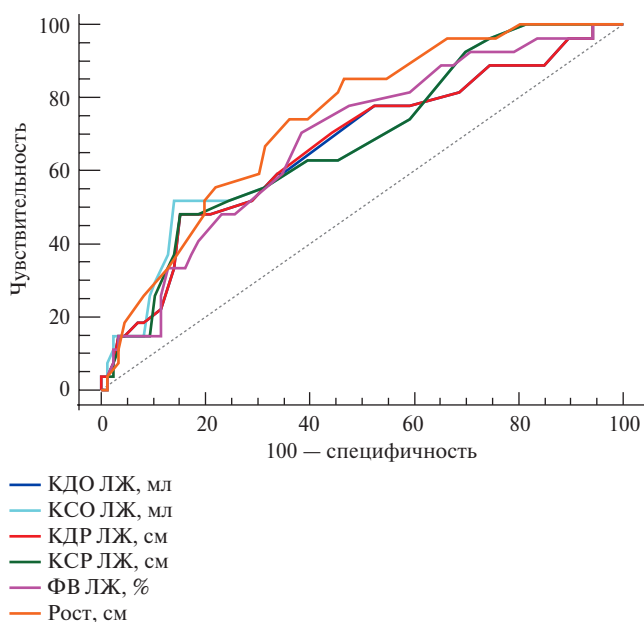


Рис. 1. ROC-кривые параметров, ассоциированных с пресаркопенией.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса.

ткани, нормализованная к квадрату показателя роста пациента ($\text{см}^2/\text{м}^2$). Пороговыми значениями СМИ, снижение относительно которых расценивалось как уменьшение объема мышечной ткани по сравнению с нормой, являлись $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин [9, 10]. При наличии у пациентов изолированного снижения СМИ по данным компьютерной томографии без сопутствующего снижения силы и функции мышц, состояние классифицировалось как пресаркопения, при снижении мышечной силы по данным динамометрии, состояние расценивалось как динапения. Эхокардиография выполнялась на аппарате "GE VIVID T8" (General Electric, США) цветным доплеровским сканированием и двухмерным методом по стандартной методике. ФВ оценивалась биплановым методом.

Статистический анализ. Для проведения статистических расчетов использовалась программа MedCalc, версия 20.215-64 bit (Бельгия). Проверка на нормальное распределение количественных данных выполнялась с помощью критерия Шапиро-Уилка, распределение рассматриваемых данных не являлось нормальным. Количественные показатели в статье представлены в виде медианы и квартильного размаха в скобках (Me (Q25; Q75)). Качественные — в виде частот и процентов (n, %). Сравнительный анализ по количественному признаку среди двух групп выполнялся при помощи U-критерия Манна-Уитни; по качественному показателю сравнение групп проводилось с расчетом χ^2 Пирсона. Уровень статистической значимости принимался при $p < 0,05$. ROC-кривые (ROC — Receive Operative Curve) применялись для расчета порогового значения показателей с учетом сочетания оптимальных значений специфичности и чувствительности. Качество модели рассматривалось как хорошее/среднее при $p < 0,05$ и площадью под ROC-кривой (AUC) $> 0,6-0,7$. Логистический регрессионный анализ выполнялся по методу пошагового отбора, на основании параметров, показавших свою значимость при выполнении однофакторного типа анализа.

Результаты

При анализе группы пациентов с пресаркопенией было установлено, что все они представлены мужчинами более высокого роста 175 (168; 179) см по сравнению с лицами, имеющими нормальную мышечную массу (рост 166 (159; 172,5) см ($p=0,001$)), однако индекс массы тела при наличии пресаркопии был меньше — $27,3 (24,4; 30,3) \text{ кг}/\text{м}^2$ и $29,5 (25,8; 33,1) \text{ кг}/\text{м}^2$ — у лиц без данной патологии ($p=0,02$). Закономерно СМИ в группе пресаркопии также был меньше ($p=0,0001$). При сравнении основных эхокардиографических параметров установлено меньшее значение ФВ среди пациентов с пресаркопенией, а такие показатели как конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО),

Таблица 4

Результаты бинарной логистической регрессии для факторов, ассоциированных с пресаркопенией

Факторы	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Коэффициент	χ^2 Вальда	Стандартная ошибка	Уровень значимости, p
Рост, см	1,124	1,06; 1,1895	0,117	16,56	0,028	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе	3,25	1,33; 7,9	1,179	6,71	0,4548	0,0095
Константа	—	—	-21,63	—	—	—

Примечание: процент правильной классификации модели составил 77,94%, AUC — 0,771; p<0,0001.

Таблица 5

Особенности пациентов с динапенией

Показатель	Пациенты с динапенией, n=31	Пациенты без снижения мышечной силы, n=105	Уровень значимости, p
Возраст, лет (Me, Q25; Q75)	68 (62,7; 73,5)	65 (60; 70)	0,03
Женский пол, n, %	23 (74,2)	32 (30,5)	0,0001
Скелетно-мышечный индекс, см ² /м ² (Me, Q25; Q75)	57,9 (54,5; 63,4)	50,3 (43,6; 59)	0,0003
Рост, см (Me, Q25; Q75)	164 (157,5; 169,7)	170 (164; 176)	0,0010
Динамометрия, кг (Me, Q25; Q75)	16 (11; 22)	30 (20; 38)	0,0001
Хроническая болезнь почек, n, %	15 (48,4)	29 (27,6)	0,03
Сахарный диабет 2 типа, n, %	15 (48,4)	29 (27,6)	0,05

Таблица 6

Площадь под характеристической ROC-кривой, 95% доверительный интервал показателей, ассоциированных с динапенией

Показатели	AUC	Уровень значимости, p	95% доверительный интервал		Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
			Нижняя граница	Верхняя граница			
Возраст, лет	0,627	0,021	0,540	0,708	>64	74,2	49,5
Скелетно-мышечный индекс, см ² /м ²	0,714	0,001	0,631	0,788	>53,4	77,4	65,7
Рост, см	0,683	0,001	0,608	0,769	<166	71	67,6

Таблица 7

Результаты бинарной логистической регрессии для факторов, ассоциирующихся с динапенией

Факторы	Отношение шансов	95% доверительный интервал	Коэффициент	χ^2 Вальда	Стандартная ошибка	Уровень значимости, p
Скелетно-мышечный индекс, см ² /м ²	1,05	1,0148; 1,0927	0,051648	6,27	0,018877	0,0062
Константа	—	—	-4,05	—	—	—

Примечание: процент правильной классификации модели составил 75%, AUC — 0,714; p=0,0002.

конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) ЛЖ были значимо больше в сравнении с остальными пациентами выборки. При этом КСО (норма 21–61 мл) в группе пресаркопении превышал верхнюю границу нормы [11], остальные показатели соответствовали нормативному диапазону. У пациентов с пресаркопенией значимо чаще в анамнезе регистрировался перенесенный ИМ (24 больных (68,6%) против 41 (46,6%) — из группы без пресаркопении (p=0,02)). Данные, по которым отмечены различия групп, представлены в таблице 2.

В результате ROC-анализа свою значимость показали рост и эхокардиографические (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ФВ ЛЖ). Подробные статистические данные представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

В результате бинарной логистической регрессии выявлены два независимых клинических предиктора, ассоциированных с пресаркопенией: рост и ИМ в анамнезе (табл. 4).

Пациенты с динапенией отличались по следующим параметрам: соответствовали более старшему

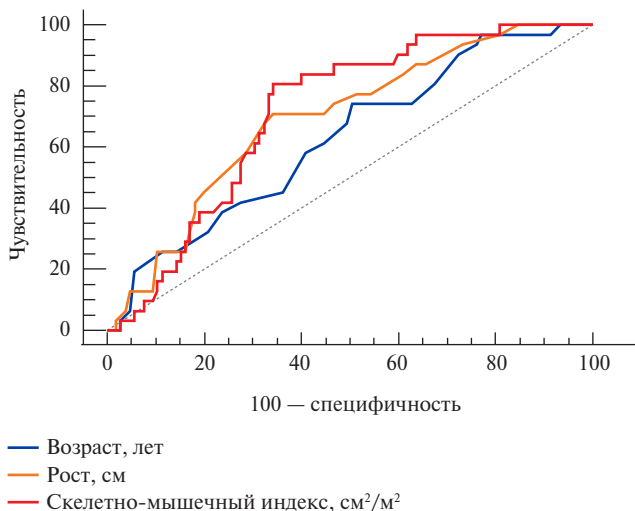


Рис. 2. ROC-кривые параметров, ассоциированных с динапенией.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

возрасту — 68 (65,6; 71,4) лет по сравнению с остальной выборкой — 65 лет (63; 67,9), большей частью были представлены женщинами (74,2%) с менее высоким ростом — 164 (159,6; 165,4) см по сравнению с лицами без динапении — 170 (168; 172) см и закономерно имели меньшие значения динамометрии 16 (12,7; 22) кг, при 30 (29; 32) кг в остальной выборке. У пациентов с динапенией чаще в анамнезе встречался сахарный диабет (СД) 2 типа и хроническая болезнь почек (ХБП) (табл. 5).

В результате ROC-анализа свою значимость у пациентов с динапенией показали следующие параметры: возраст, СМИ, рост (табл. 6, рис. 2).

Для определения наиболее значимых клинических предикторов динапении выполнен многофакторный анализ методом логистической регрессии, выявлен независимый клинический предиктор, ассоциированный с динапенией: СМИ (табл. 7).

Обсуждение

Помимо общераспространенного мнения о том, что динапения и пресаркопения являются частью одной общей концепции [7], именуемой саркопенией, существуют альтернативные взгляды, рассматривающие динапению как независимую патологию со значительной ролью в прогнозе пациентов и имеющую иные патофизиологические пути развития (например, изменения сократительных свойств мышц или нарушения иннервации) [5]. Эти данные требуют дальнейшего изучения. Известно, что динапения связана с повышенным уровнем смертности, снижением нормальной повседневной активности и ухудшением качества жизни. Динапения может рассматриваться как независимый предиктор смертности у пожилых людей, тем не менее ее прогностическая польза для пациентов с ССЗ окончательно не уста-

новлена, хотя по данным ограниченного количества исследований, данная патология существенно связана с более высоким уровнем смертности от всех причин у пациентов с ССЗ [12, 13]. Существуют данные, что снижение мышечной силы более значимо для риска ССЗ и смертности, чем уменьшение мышечной массы [14]. В проведенном нами исследовании среди пациентов с установленным диагнозом ИБС частота выявления снижения мышечной массы и мышечной силы была схожей (четверть пациентов). При этом среди лиц с динапенией преобладали женщины более старшего возраста, а группа с пресаркопенией представлена мужчинами без существенной разницы по возрасту в сравнении с остальной выборкой. Пациенты с пресаркопенией имели более высокий рост, что можно объяснить принадлежностью всех пациентов с данной патологией к мужскому полу. По результатам некоторых исследований ранее были выявлены различия по большей частоте встречаемости таких нарушений мышечного статуса, как динапения и саркопения (включая ее компоненты) у мужчин и женщин, доступные данные говорят о том, что эти патологии наиболее характерны для лиц женского пола, соответствующих более старшей возрастной категории, что частично (группа динапении) совпадает с нашими результатами [15, 16].

Клиническая характеристика пациентов с ИБС и начальными нарушениями мышечного статуса свидетельствует о наличии ХСН. В настоящее время предполагается взаимосвязь между патофизиологическими путями сердечной недостаточности (СН), возрастными изменениями состава тела и саркопенией. Биологически активные вещества, первоначально секретирующиеся при развитии СН в качестве контррегуляторных механизмов в течение длительного времени потенциально могут вызывать повреждение кардиомиоцитов и сосудистой стенки с формированием морфофункциональных нарушений. Кардиоскелетная миопатия взаимосвязана с изменениями миофибрилл, сократительных белков, активностью митохондрий, снижением кровотока и соотношением капилляры/волокона. Данная миопатия при СН, вероятно, связана с непереносимостью физических нагрузок. Распространенность низкой мышечной массы у пациентов с СН варьирует от 19,5% до 47,3% и связана с плохой физической работоспособностью, ухудшением сократительной функции ЛЖ и более высокой частотой госпитализаций, вызванных декомпенсацией. Тем не менее распространенность низкой аппендикулярной массы может существенно варьировать в разных популяциях и в зависимости от критериев, используемых для ее определения, в связи с этим на сегодняшний день все еще недостаточно информации для точной оценки распространенности (пре-)саркопении при СН [17, 18]. Согласно полученным в ходе исследования дан-

ным путем сравнительного анализа определена связь пресаркопии с рядом структурно-функциональных параметров сердца: более высокими значениями КСР, КДР, КДО и меньшим значением ФВ (однако в рамках фенотипа ХСН с сохраненной ФВ). Данные изменения у пациентов с пресаркопией можно объяснить большей распространенностью перенесенного ИМ, который запускает каскад изменений в виде начальных проявлений ремоделирования миокарда и скелетной мышечной ткани с уменьшением ее объемов, как дебюта последующих изменений в виде прогрессирующей ХСН и саркопии, что требует динамического наблюдения пациентов с повторным обследованием.

По данным проведенного исследования получена связь динапии с СД 2 типа и ХБП. СД 2 типа является хроническим метаболическим заболеванием с тяжелыми системными последствиями как для макро-, так и для микроциркуляторного русла. Ряд исследований продемонстрировал вклад СД в выраженное нарушение мышечной функции, по сравнению с недиабетической популяцией [19, 20]. Более того, СД 2 типа также может способствовать прогрессированию динапии и вызывать снижение мышечной массы, ускоряя дебют различных нарушений мышечного статуса [19]. При сравнении уровня креатинина группы пациентов с динапией и СД с остальной выборкой не было получено статистически значимых различий. Тем не менее ХБП, как и любое хроническое заболевание, несет риски развития саркопии [21]. Частота влияния ХБП на динапию по литературным данным в настоящее время не определена вследствие ограниченного количества информации по данному вопросу.

В проведенном исследовании среди лиц группы динапии преобладали женщины более старшего возраста, с меньшим ростом, что объясняется половой принадлежностью большинства, входящих в эту группу. Ранее установлено, что структурные и функциональные изменения яичников, которые происходят во время климакса, особенно после менопаузы, вызывают эндокринные изменения и приводят к нарушениям в составе тела [22]. Эти изменения, в свою очередь, могут усиливать развитие неблагоприятных состояний, таких как мышечная слабость — динапия. Распространенность динапии у женщин

в постменопаузе варьирует в пределах 18,76–34,4%, что вызывает серьезные опасения по поводу состояния здоровья в целом, учитывая, что динапия является важным фактором риска неблагоприятных исходов в виде саркопии, хрупкости, повышения рисков падений и переломов. Более того, это состояние в целом ассоциировано с высоким риском смертности, что определяет необходимость мониторинга с оценкой уровня мышечной силы [23].

Установленная ассоциация динапии с более высокими значениями СМИ может свидетельствовать об отсутствии единой этиологии и причинно-следственных связей этих состояний: динапия и пресаркопия могут развиваться параллельно в силу разнообразных патогенетических механизмов и факторов [5, 15]. По литературным данным, полученным Uchida S, et al. (2020), также отмечено, что снижение силы скелетных мышц с возрастом не демонстрирует прямой корреляции с уменьшением массы/объема скелетных мышц, а вклад мышечной атрофии в снижение мышечной силы относительно невелик [12].

Ограничения исследования. Ограничениями данного исследования служит относительно небольшая выборка пациентов с ИБС и нарушениями состава тела, тем не менее ограниченное количество данных по этой тематике объясняет необходимость проведения дальнейших исследований.

Заключение

Пациенты с пресаркопией и ИБС чаще имеют в анамнезе перенесенный ИМ и большие размеры и объемы полости ЛЖ сердца. Пациенты с динапией и коронарным атеросклерозом чаще принадлежат к женскому полу, имеют более низкий рост, чаще страдают ХБП и СД, несмотря на большее значение показателя СМИ по данным компьютерной томографии. Установленные нами ассоциации позволяют рассматривать пресаркопию и динапию не только в виде звеньев одного патологического процесса, именуемого саркопией, но и в качестве изолированных вариантов патологии, не всегда имеющих однозначную взаимосвязь.

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

Литература/References

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
2. Xue Q, Wu J, Ren Y, et al. Sarcopenia predicts adverse outcomes in an elderly population with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):493. doi:10.1186/s12877-021-02438-w.
3. Tsygankov DA, Krivosheina KE, Tsygankova DP. Ultrasound potential in sarcopenic obesity diagnosis: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5345. (In Russ.) Цыганков Д.А., Кривошапова К.Е., Цыганкова Д.П. Ультразвуковые возможности диагностики саркопенического ожирения (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5345. doi:10.15829/1560-4071-2023-5345.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23. doi:10.1093/ageing/afq03420392703.
5. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia =/= dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:829-34. doi:10.1093/gerona/63.8.829.
6. Akishita M, Kozaki K, Iijima K, et al. Chapter 1 Definitions and diagnosis of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(1):7-12. doi:10.1111/ggi.13311.

7. Sasaki KI, Fukumoto Y. Sarcopenia as a comorbidity of cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2022;79(5):596-604. doi:10.1016/j.jcc.2021.10.013.
8. Pacifico J, Geerlings MAJ, Reijnierse EM, et al. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2020;131:110801. doi:10.1016/j.exger.2019.110801.
9. Masenko VL, Kokov AN, Grigoreva II, et al. Radiology methods of the sarcopenia diagnosis. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019;6(4):127-37. (In Russ.) Масенко В.Л., Коков А.Н., Григорьева И.И. и др. Лучевые методы диагностики саркопении. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(4):127-37. doi:10.17709/2409-2231-2019-6-4-13.
10. Amini B, Boyle SP, Boutin RD, et al. Approaches to Assessment of Muscle Mass and Myosteatosis on Computed Tomography: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(10):1671-8. doi:10.1093/gerona/glz034.
11. Bobrov AL. Clinical standards. Echocardiography. Moskva: GEOTAR-Media, 2020. p. 80. (In Russ.) Бобров А.Л. Клинические нормы. Эхокардиография. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. p. 80. ISBN: 978-5-9704-5893-8.
12. Uchida S, Kamiya K, Hamazaki N, et al. Prognostic utility of dynapenia in patients with cardiovascular disease. *Clin Nutr*. 2021;40(4):2210-8. doi:10.1016/j.clnu.2020.09.050.
13. Yoshikoshi S, Yamamoto S, Suzuki Y, et al. Associations between dynapenia, cardiovascular hospitalizations, and all-cause mortality among patients on haemodialysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(5):2417-25. doi:10.1002/jcsm.13039.
14. Teixeira IA, Coutinho ESF, Marinho V, et al. Prevalence of dynapenia and overlap with disability, depression, and executive dysfunction. *Rev Saude Publica*. 2023;57:43. doi:10.11606/s1518-8787.2023057004580.
15. Borges VS, Lima-Costa MFF, Andrade FB. A nationwide study on prevalence and factors associated with dynapenia in older adults: ELSI-Brazil. *Cad Saude Publica*. 2020;36(4):e00107319. doi:10.1590/0102-311X00107319.
16. Maffei K. Evaluation of dynapenia in the elderly in São Caetano do Sul, São Paulo, Brazil. *Fisioterapia em Movimento*. 2019;32:e003218. doi:10.1590/1980-5918.032.A018.
17. Canteri AL, Gusmon LB, Zanini AC, et al. Sarcopenia in heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiovasc Dis*. 2019;9(6):116-26.
18. Xu B, Guo Z, Jiang B, et al. Factors affecting sarcopenia in older patients with chronic diseases. *Ann Palliat Med*. 2022;11(3):972-83. doi:10.21037/apm-22-201.
19. Santos DNDD, Coelho CG, Diniz MFHS, et al. Dynapenia and sarcopenia: association with the diagnosis, duration and complication of type 2 diabetes mellitus in ELSA-Brazil. *Cad Saude Publica*. 2024;40(1):e00081223. doi:10.1590/0102-311XEN081223.
20. Takahashi F, Hashimoto Y, Kaji A, et al. Sarcopenia is associated with a risk of mortality in people with type 2 diabetes mellitus. *Front endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:783363. doi:10.3389/fendo.2021.783363.
21. Gasanov MZ, Batyushin MM, Terentyev VP, et al. The impact of chronic kidney disease on muscle tissue metabolism in patients undergoing hemodialysis. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(1):83-8. (In Russ.) Гасанов М.З., Батюшин М.М., Терентьев В.П. и др. Влияние хронической болезни почек на метаболизм мышечной ткани у пациентов на гемодиализе. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022;3(1):83-8. doi:10.21886/2712-8156-2022-3-1-83-88.
22. Chidi-Ogbolu N, Baar K. Effect of estrogen on musculoskeletal performance and injury risk. *Front Physiol*. 2019;9:1834. doi:10.3389/fphys.2018.01834.
23. Santos LD, Miranda CG, Silva IESE, et al. Anthropometric indicators as predictors of dynapenia in postmenopausal women. *Motriz: Revista de Educação Física*. 2022;28:e10220001522. doi:10.1590/S1980-657420220001522.

Анализ факторов риска аортального стеноза у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю.

Цель. Проанализировать факторы, влияющие на развитие аортального стеноза (АС) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС).

Материал и методы. Обследовано 114 пациента с гетерозиготной СГХС (средний возраст $54,3 \pm 2,7$ лет, мужчин 85 (69,1%)), из них у 10 (8,8%) человек выявлен АС. СГХС диагностировалась по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Проанализированы показатели липидного спектра, уровень липопротеида(а) (Лп(а)), возраст, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, курение, артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия; учитывался факт наличия в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта. Кумулятивные уровни липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и холестерина (ХС) неЛВП рассчитывались как суммарный показатель ХС ЛНП за годы жизни пациента с учетом достигнутых показателей на фоне гиполипидемической терапии.

Результаты. На развитие АС влияли возраст (отношение шансов (ОШ) 1,1 [1,02; 1,15], $p=0,009$); АГ (ОШ 8,15 [1,50; 44,08], $p=0,017$), показатели липидного спектра: общего ХС (ОШ 2,09 [1,38; 3,10], $p=0,0006$; ХС ЛНП (ОШ 2,8 [1,59; 4,79], $p=0,0004$), ХС неЛВП (ОШ 1,012 [1,005; 1,019], $p=0,003$), триглицеридов (ОШ 1,97 [1,33; 2,87], $p=0,0007$). Кумулятивные показатели также влияли на риск развития АС: КЛНП, накопленный за годы жизни (ОШ 2,13 [1,31; 3,54], $p=0,003$), кумулятивный уровень ХС неЛВП, накопленный за жизнь (ОШ 1,56 [1,01; 2,18], $p=0,013$), уровень Лп(а) (риск развития АС увеличивается в 10,6 раз при повышении Лп(а) на 1 единицу измерения (1 г/л)) (ОШ_Δ=10,5 [5,0; 21,9], $p=0,0017$).

Наличие ИБС и ИМ при СГХС повышает риск развития АС (для ИБС ОШ 8,62 [1,07; 69,113], $p=0,044$; для ИМ ОШ 3,93 [1,08; 14,36], $p=0,034$). Сочетание ИМ и нарушения мозгового кровообращения в 4,94 повышает риск развития АС (ОШ 4,94 [1,23; 19,62], $p=0,021$). Наличие сухожильных ксантом значительно влияет на развитие АС (ОШ 50,2 [6,03; 413,00], $p<0,001$).

Заключение. Выявленный в молодом возрасте АС может быть проявлением СГХС. На развитие АС при СГХС влияют возраст и АГ, и комплекс липидных факторов: уровни общего ХС, уровни ЛНП, триглицеридов, а также уровни Лп(а) и кумулятивные показатели.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, аортальный стеноз, факторы риска, холестерин липопротеидов низкой плотности, липопротеин(а).

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия.

Корнева В.А.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Кузнецова Т.Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0003-2231-4695.

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

АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, геСГХС — гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, гоСГХС — гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КЛНП — кумулятивный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, ХС неЛВП — кумулятивный уровень холестерина, не входящего в состав липопротеидов высокой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), неЛВП — не липопротеиды высокой плотности, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network.

Рукопись получена 28.07.2024

Рецензия получена 07.09.2024

Принята к публикации 13.09.2024



Для цитирования: Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Анализ факторов риска аортального стеноза у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6068. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6068. EDN CARTWA

Analysis of risk factors for aortic stenosis in patients with familial hypercholesterolemia

Korneva V. A., Kuznetsova T. Yu.

Aim. To analyze factors influencing the development of aortic stenosis (AS) in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (heFH).

Material and methods. A total of 114 patients with heFH were examined (mean age $54,3 \pm 2,7$ years, 85 men (69,1%)), of whom 10 (8,8%) had AS. FH was diagnosed according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria. Lipid profile parameters, lipoprotein(a) (Lp(a)) level, age, family history of cardiovascular disease, smoking, hypertension (AH), hyperglycemia were analyzed. The history of coronary artery disease (CAD), myocardial infarction (MI), and ischemic stroke was taken into account. Cumulative levels of low-density lipoprotein (LDL) and non-HDL cholesterol were calculated as the total LDL-C over the patient's life, taking into account the levels achieved during lipid-lowering therapy.

Results. AS development was influenced by age (odds ratio (OR) 1,1 [1,02; 1,15], $p=0,009$), HTN (OR 8,15 [1,50; 44,08], $p=0,017$), lipid profile parameters: total cholesterol (OR 2,09 [1,38; 3,10], $p=0,0006$; LDL-C (OR 2,8 [1,59; 4,79], $p=0,0004$), non-HDL-C (OR 1,012 [1,005; 1,019], $p=0,003$), triglycerides (OR 1,97 [1,33; 2,87], $p=0,0007$). Cumulative indicators also influenced the risk of AS: cumulative LDL accumulated over the years of life (OR 2,13 [1,31; 3,54], $p=0,003$), cumulative non-HDL-C level accumulated over life (OR 1,56 [1,01;

2,18], $p=0,013$), Lp(a) level (AS risk increases by 10,6 times with an increase in Lp(a) by 1 unit of measurement (1 g/l) (OR 10,5 [5,0; 21,9], $p=0,0017$). The presence of CAD and MI in FH increases the risk of AS (for CAD, OR 8,62 [1,07; 69,113], $p=0,044$; for MI, OR 3,93 [1,08; 14,36], $p=0,034$). The combination of MI and cerebrovascular accident increases the risk of AS by 4,94 (OR 4,94 [1,23; 19,62], $p=0,021$). Tendon xanthomas significantly affects the AS (OR 50,2 [6,03; 413,00], $p<0,001$).

Conclusion. AS detected at a young age can be a manifestation of FH. The development of AS in FH is influenced by age and HTN, and following lipid factors: total cholesterol, LDL, triglycerides, as well as Lp(a) levels and cumulative indicators.

Keywords: familial hypercholesterolemia, aortic stenosis, risk factors, low-density lipoprotein cholesterol, lipoprotein(a).

Relationships and Activities: none.

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia.

Korneva V.A.* ORCID: 0000-0002-6654-1382, Kuznetsova T.Yu. ORCID: 0000-0003-2231-4695.

*Corresponding author:
vikkorneva@mail.ru

Received: 28.07.2024 Revision Received: 07.09.2024 Accepted: 13.09.2024

For citation: Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu. Analysis of risk factors for aortic stenosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6068. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6068. EDN CARTWA

Ключевые моменты

- Выявленный в молодом возрасте аортальный стеноз (АС) при отсутствии инфекционной и врожденной этиологии может быть проявлением семейной гиперхолестеринемии (СГХС).
- Развитие АС при СГХС ассоциируется как с нелипидными факторами риска, такими как возраст и артериальная гипертензия, так и с липидными, причем метаболическими факторами, влияющими на прогрессирование поражения аортального клапана (уровни общего холестерина, уровни липопротеидов низкой плотной, триглицеридов, а также уровни липопротеида(а) и кумулятивные показатели).

Key messages

- Aortic stenosis (AS) diagnosed at a young age without infectious and congenital etiology may be a manifestation of familial hypercholesterolemia (FH).
- The development of AS in FH is associated with both non-lipid risk factors, such as age and hypertension, and lipid ones, with metabolic factors influencing the progression of aortic valve disease (total cholesterol, low-density lipoprotein, triglycerides, lipoprotein(a) levels and cumulative indicators).

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — ауто-сомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся повышенным с рождения уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП), более ранним развитием атеросклеротического процесса, преимущественно в коронарном бассейне. Характерными чертами СГХС являются сухожильные ксантомы, липоидная дуга роговицы до 45 лет; менее известным признаком является аортальный стеноз (АС), развивающийся у лиц в молодом возрасте. У пациентов с гетерозиготной СГХС (геСГХС) также продемонстрировано более раннее развитие АС, однако частота его развития ниже, чем при гомозиготной (гоСГХС). Факторы, определяющие развитие при геСГХС, изучены недостаточно. При гоСГХС аортальный клапан (АК) повреждается, по-видимому, из-за чрезвычайно высокой концентрации ХС в течение относительно короткого периода времени, тогда как при геСГХС требуются дополнительные факторы риска для развития вальвулопатии [1].

Цель: проанализировать факторы, влияющие на развитие АС у пациентов с геСГХС.

Материал и методы

В исследование включены пациенты из Карельского регистра пациентов с СГХС, обследовано 114 пациента с геСГХС (средний возраст $54,3 \pm 2,7$ лет, мужчин 85 (69,1%)), из них у 10 (8,8%) человек выявлен АС.

СГХС диагностировалась по критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). Проанализированы сле-

дующие факторы риска: показатели липидного спектра, уровень липопротеида(а) (Лп(а)), возраст, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии, курение, артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия; учитывался факт наличия в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта. Кумулятивные уровни ЛНП (КЛНП) и ХС не липопротеидов высокой плотности (ЛВП) (КХС неЛВП) рассчитывались как суммарный показатель ХС ЛНП за годы жизни пациента с учетом достигнутых показателей на фоне гиполипидемической терапии.

Протезирование АК выполнено у 4 пациентов с АС. Все пациенты получают терапию статинами, 5 получают комбинацию статина и эзетимиба, 2 человека — комбинацию статина и ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом МЗ и СР РК и ФГБОУ ВО ПетрГУ (14 ноября 2013г, протокол № 29). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Пациенты с геСГХС и АС были старше (возраст $60,8 \pm 11,7$ лет) лиц без АС ($48,72 \pm 13,99$) ($p=0,0049$). Показатели липидного спектра представлены в таблице 1. У пациентов с геСГХС и АС до начала гиполипидемической терапии выявлены более высокие уровни общего ХС (ОХС) ($11,84 \pm 1,88$ ммоль/л по

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели пациентов с геСГХС и АС

Показатели	Пациенты с АС (n=10)	Пациенты без АС (n=104)	Достоверность p
	Mean±StD	Mean±StD	
Возраст, лет	60,8±11,7	48,72±13,99	0,0049
ОХС до терапии, ммоль/л	11,84±1,88	9,81±1,49	<0,001
ХС ЛНП до терапии, ммоль/л	9,21±1,09	7,21±1,33	<0,001
ХС ЛВП до терапии, ммоль/л	1,51±0,24	1,52±0,45	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,49±0,31	1,63±0,71	>0,05
ХС неЛВП до терапии, ммоль/л	10,31±1,92	8,19±1,66	<0,001
КЛНП, ммоль/л*лет	534,49±149,38	343,97±126,41	<0,001
КХС неЛВП, ммоль/л*лет	581,48±140,88	403,56±154,31	<0,001
КЛНП жизни/год, ммоль/л*лет	8,61±1,29	6,99±1,31	<0,001
Лп(а), г/л	1,13±0,71	0,35±0,41	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,33±0,81	5,13±1,74	>0,05
DLCN, баллы	14,39±5,32	10,21±3,98	0,0019

Сокращения: АС — аортальный стеноз, КЛНП — кумулятивный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, КХС неЛВП — кумулятивный уровень холестерина, не входящего в состав липопротеидов высокой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС неЛВП — холестерин не липопротеидов высокой плотности, DLCN — Dutch Lipid Clinic Network.

Таблица 2

ОШ развития АС у пациентов с СГХС при наличии ССЗ, мутации гена рецептора ЛНП, и фенотипических проявлений СГХС

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Мутации <i>LDLR</i>	2,56	[0,42; 13,01]	0,303
Сухожильные ксантомы	50,2	[6,03; 413,00]	<0,001
Липоидная дуга	1,37	[0,39; 4,77]	0,598
ИБС	8,62	[1,07; 69,11]	0,044
ИМ	3,93	[1,08; 14,36]	0,035
Сочетание ИМ и ОНМК	4,94	[1,23; 19,62]	0,021
Прием статинов	4,19	[0,49; 34,36]	0,179

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, *LDLR* — рецептор липопротеидов низкой плотности.

сравнению с 9,81±1,49 ммоль/л без АС, $p<0,01$); ХС ЛНП (9,21±1,09 ммоль/л по сравнению с 7,21±1,33 ммоль/л без АС, $p<0,001$); ХС неЛВП (10,31±1,92 ммоль/л по сравнению с 8,19±1,66 ммоль/л без АС, $p<0,001$). Количество баллов по шкале DLCN у пациентов с АС 14,39±5,32, без АС — 10,21±3,98 ($p=0,0019$). Не выявлено достоверных различий между показателями липидного спектра у пациентов в подгруппах с АС и без АС, получающих статины.

У пациентов с АС выше КЛНП, накопленный за годы жизни: 534,49±149,38 ммоль/л*лет по сравнению с 343,97±126,41 ммоль/л*лет у пациентов без АС, $p<0,001$. КЛНП, накопленный за год жизни у пациентов с АС, составляет 8,61±1,29 по сравнению с 6,99±1,31 ммоль/л у лиц без АС ($p<0,001$) (табл. 1).

Уровень КХС неЛВП у пациентов с АС составил 581,48±140,88 ммоль/л*лет по сравнению с 403,56±154,31 ммоль/л*лет у пациентов без АС, $p<0,001$. Показатель КХС неЛВП за год жизни

9,43±1,58 ммоль/л по сравнению 8,15±1,72 у лиц без АС, $p=0,017$. Также выше показатель КХС неЛВП, накопленный к моменту ИМ, у пациентов с АС 474,90±62,10 ммоль/л по сравнению с 423,51±98,90 ммоль/л, $p<0,01$. Показатель КХС неЛВП, накопленный к моменту дебюта ИБС у пациентов с АС 578,34±86,39 ммоль/л по сравнению с 471,02±130,28, $p=0,019$.

Уровень Лп(а) в 3,3 раза выше у пациентов с АС и составляет 1,13±0,71 г/л по сравнению с 0,35±0,41 г/л у лиц без АС, $p<0,001$. Уровень глюкозы в подгруппах также достоверно не различался.

Наличие ИБС у пациента с СГХС в 8,6 раз повышает риск развития АС (отношение шансов (ОШ) 8,62 [1,07; 69,113], $p=0,044$). Наличие ИМ в 3,93 раз повышает риск развития АС при СГХС (ОШ 3,93 [1,08; 14,36], $p=0,034$). Сочетание ИМ и нарушения мозгового кровообращения в 4,94 повышает риск развития АС (ОШ 4,94 [1,23; 19,62], $p=0,021$).

Таблица 3

ОШ развития АС у пациентов с СГХС при наличии сердечно-сосудистых факторов риска

Показатель	Однофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p
Наследственность по ССЗ	4,01	[0,48; 33,02]	0,195
Мужской пол	0,43	[0,11; 1,70]	0,225
Возраст	1,10	[1,02; 1,15]	0,009
ОХС, ммоль/л	2,09	[1,38; 3,10]	0,0006
ХС ЛНП, ммоль/л	2,8	[1,59; 4,79]	0,0004
ХС ЛВП, ммоль/л	0,78	[0,19; 3,36]	0,75
ТГ, ммоль/л	1,97	[1,33; 2,87]	0,0007
ХС неЛВП, ммоль/л	1,012	[1,005; 1,019]	0,0004
КЛНП, ммоль/л*лет	2,3	[1,31; 3,54]	0,003
КЛНП/год	1,007	[1,02; 1,13]	0,0007
КХС неЛВП, ммоль/л*лет	1,6	[1,10; 2,18]	0,013
АГ	8,15	[1,50; 44,08]	0,017
Курение	1,03	[0,24; 4,20]	0,960
ИМТ ≥ 25	2,74	[0,32; 22,56]	0,353
ИМТ ≥ 29	3,45	[0,94; 12,61]	0,057

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотной, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС неЛВП — холестерин не липопротеидов высокой плотности, КЛНП — кумулятивный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, КХС неЛВП — кумулятивный уровень холестерина, не входящего в состав липопротеидов высокой плотности.

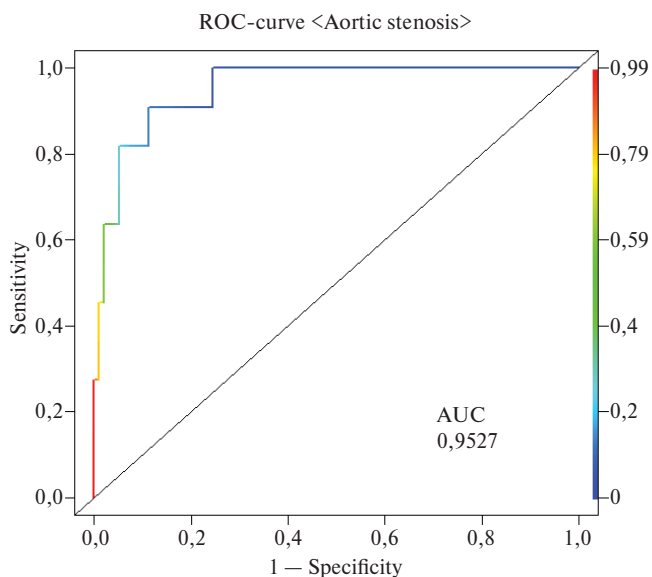


Рис. 1. ROC-кривая развития АС у пациентов с СГХС.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Наличие сухожильных ксантом в 50 раз повышало риск АС при СГХС (ОШ 50,2 [6,03; 413,00], $p < 0,001$). Данные представлены в таблице 2.

Не выявлено влияние мужского пола, курения, отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ), наличия у пациента липоидной дуги роговицы, факта приема статинов на развитие АС при СГХС (табл. 2, 3).

Возраст повышает риск развития АС при СГХС в 1,10 раз (ОШ 1,10 [1,03; 1,17], $p = 0,009$). При большем уровне ОХС в 2,1 повышается ОШ АС при СГХС (ОШ 2,09 [1,38; 3,10], $p < 0,001$). Уровень ХС ЛНП в 2,8 раз повышает ОШ АС при СГХС (ОШ 2,8 [1,59; 4,79], $p = 0,0003$). Уровень триглицеридов (ТГ) повышает ОШ АС в 2 раза (ОШ 1,97 [1,33; 2,87], $p = 0,0007$). Кумулятивные показатели также значимо влияли на ОШ развития АС. КЛНП, накопленный за годы жизни, в 2,13 раз повышал ОШ развития АС при СГХС (ОШ 2,13 [1,31; 3,54], $p = 0,003$). Уровень КХС неЛВП, накопленный за жизнь пациентом СГХС, повышал ОШ АС в 1,6 раз (ОШ 1,56 [1,01; 2,18], $p = 0,013$). АГ в 8,15 раз повышала ОШ АС при СГХС (ОШ 8,15 [1,50; 44,08], $p = 0,017$). Наличие ИБС в 8,62 раза повышает риск развития АС (ОШ 8,62 [1,07; 69,11], $p = 0,044$).

При анализе влияния показателей Лп(а) на ОШ развития АС при СГХС выявлено, что увеличение Лп(а) на 1 единицу измерения (1 г/л) приводит к повышению ОШ в 10,6 раз (ОШ_{АС} 10,5 [5,0; 21,9], $p = 0,0017$). При увеличении Лп(а) на 0,1 единицу измерения ОШ увеличивается в 1,33 раза (ОШ_{АС} 1,3 [1,18; 1,38], $p = 0,0017$). При увеличении Лп(а) на 0,01 единицу измерения ОШ развития АС при СГХС увеличивается в 1,03 раза (ОШ_{АС} 1,03 [1,017; 1,032], $p = 0,0016$).

Получена формула расчета ОШ развития АС в зависимости от уровня Лп(а):

$$\text{ОШ (АС)} = \exp(-3,8 + 2,29 \cdot \text{Лп(а)}).$$

На основании данных логистической регрессии получена формула расчета ОШ у пациентов СГХС:

ОШ (АС) = $\exp(18,31 + 3,16 \cdot \text{ОХС} + 0,018 \cdot \text{КХС ЛНП} - 3,04 \cdot \text{КХС ЛНП/год} - 2,10 \cdot \text{КХС липопротеидов очень низкой плотности/год} + 2,37 \cdot \text{курение})$.

ROC-кривая риска развития АС представлена на рисунке 1.

Приводим клинический пример пациента с геСГХС и АС.

Пациент К, 63 года, поступил по поводу кардиомиопатии смешанного генеза (посттахикардитическая, ишемическая), осложненной пароксизмом устойчивой желудочковой тахикардии от 21.03.2023. Эффективная медикаментозная кардиоверсия амиодароном от 21.03.2023. Не курит. Без сахарного диабета и патологии щитовидной железы. В анамнезе — хроническая болезнь почек 3А ст. В течение многих лет повышение артериального давления до 160/80 мм рт.ст., постоянно принимает лозартан в дозе 50 мг/сут. Достигнутые цифры артериального давления 110-120/70 мм рт.ст.

В возрасте 33 лет (1993г) протезирование АК (механический протез) по поводу приобретенного АС. При коронарографии выявлен стеноз передней нисходящей артерии в проксимальном сегменте до 50%, по поводу которого выполнено маммарокоронарное шунтирование (1993г). В 2000г перенес задний ИМ, в последующем получал терапию аторвастатином в дозе 20 мг/сут., со слов пациента. Повторный инфаркт неуточненной локализации 08.03.2021. По данным коронарошунтографии 03.2022: шунт передней нисходящей артерии проходим, в передней нисходящей артерии стеноз дистального шунта 50%. Принимает комбинацию 20 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба, липидный спектр не контролирует.

Перенес острое нарушение мозгового кровообращения в вертебробазилярном бассейне, в бассейне правой среднемозговой артерии в 2000, 2002, 2010, 2021гг с левосторонним спастическим гемипарезом. Транзиторная ишемическая атака в правом каротидном бассейне от 10.02.2019. Толерантность к физической нагрузке лимитирована последствиями острого нарушения мозгового кровообращения (передвигается в пределах квартиры без одышки и ангинозных болей).

Наследственность по сердечно-сосудистой патологии неизвестна.

В связи с развитием АС в молодом возрасте неинфекционной этиологии, повторными рецидивирующими сердечно-сосудистыми событиями в молодом возрасте у пациента была заподозрена СГХС. При осмотре выявлены сухожильные ксантомы.

При ретроспективном анализе данных амбулаторной карты выявлена значимая дислипидемия до начала гиполипидемической терапии: ОХС с повышением до 12 ммоль/л, ЛНП в пределах 9,8-10 ммоль/л. На фоне терапии аторвастатином 20 мг/сут. снижение ОХС до 8,9 ммоль/л, ХС ЛНП до 6,5-7 ммоль/л. На фоне терапии розувастатина и эзетимиба сниже-

ние ОХС до 6,7 ммоль/л, ХС ЛНП до 4,5 ммоль/л. Была диагностирована определенная форма СГХС (DLCN — 16 баллов).

Таким образом, наличие у пациента АС, особенно сформировавшегося в молодом возрасте, без наличия инфекционной этиологии или врожденной патологии, может являться поводом заподозрить у пациента СГХС.

Обсуждение

АС — это воспалительное и дегенеративное заболевание, вызванное, главным образом, повреждением эндотелия. Описаны общие механизмы, лежащие в основе атеросклероза артерий и кальциноза АК [2]. Данные исследовательской программы SAFEHEART продемонстрировали, что частота протезирования АК была в 4,36 раза выше у пациентов с СГХС, чем у здоровых родственников. Средняя частота протезирования АК у пациентов с СГХС составила 1,7 случая на 1 тыс. пациентов в год по сравнению с соответствующей частотой в 7,7 раза при ССЗ [3]. В общей популяции кальциноз АК ассоциируется с возрастом, мужским полом, курением, гипертонией, сахарным диабетом, ожирением и гиперхолестеринемией [4]. Развитие АС связано с атеросклерозом и имеет общие факторы риска, включая возраст, АГ и гиперхолестеринемию [5]. Ранее нами были изучены факторы риска ИБС у пациентов с СГХС [6, 7].

Пациенты с СГХС имеют крайне высокий уровень ХС ЛНП, который может быть связан с высоким риском развития кальциноза АК. Но в то же время риск развития кальциноза АК при геСГХС промежуточный по сравнению с более выраженным процессом при гоСГХС. Факторы риска, связанные с АС, можно разделить на три типа: дегенеративные, гемодинамические и метаболические [2]. Продemonстрировано, что увеличение возраста (дегенеративный биологический фактор), АГ (гемодинамический фактор) и повышенный уровень Лп(а) и скорректированный на Лп(а) уровень ХС ЛНП (два метаболических фактора) участвуют в развитии выраженного АС [8, 9]. По данным нашего исследования ведущими факторами риска повышения вероятности развития АС были: возраст (ОШ 1,1 [1,02; 1,15], $p=0,009$); АГ (ОШ 8,15 [1,50; 44,08], $p=0,017$). Показатели липидного спектра, которые по нашим данным также играли значимую роль, следующие: ОХС (ОШ 2,09 [1,38; 3,10], $p=0,0006$); ХС ЛНП (ОШ 2,8 [1,59; 4,79], $p=0,0004$), ХС неЛВП (ОШ 1,012 [1,005; 1,019], $p=0,003$). Более высокий уровень ТГ и остаточного ХС связан с повышением риска развития АС, это объясняет роль повышенного содержания ТГ-богатых остаточных липопротеидов в качестве потенциальных факторов развития АС, вероятно, также связанных с воспалением [10]. В нашем исследовании также выявлена значимая роль ТГ, ОШ 1,97 [1,33; 2,87], $p=0,0007$.

Кумулятивные показатели значимо влияли на ОШ развития АС. КЛНП, накопленный за годы жизни, в 2,13 раз повышал ОШ развития АС при СГХС (ОШ 2,13 [1,31; 3,54], $p=0,003$). Уровень КХС нЛВП, накопленный за жизнь пациентом СГХС, повышал ОШ АС в 1,6 раз (ОШ 1,56 [1,01; 2,18], $p=0,013$).

В нашем исследовании также продемонстрировано, что АС при СГХС наряду с устойчивым повышением уровня ХС ЛНП, возрастом, АГ, связан с повышенным уровнем Лп(а), что соответствует результатам, полученным другими авторами [9].

Более быстрое прогрессирование АС напрямую зависит от повышенного уровня Лп(а) и, в частности, от содержания частиц окисленных фосфолипидов [11, 12]. Ранее нами изучалась роль Лп(а) в развитии ССЗ при СГХС [7]. В текущем исследовании было продемонстрировано, что повышение Лп(а) приводит к повышению ОШ развития АС в 10,6 раз при повышении Лп(а) на 1 единицу измерения (1 г/л) (ОШ_{АС} 10,5 [5,0; 21,9], $p=0,0017$). Механизмы, посредством которых Лп(а) приводит к кальцификации, до конца не изучены. Лп(а) связывается с протеогликанами и фибронектином на субэндотелиальном матриксе [13]. Лп(а) содержит >85% циркулирующих окисленных фосфолипидов (ОхРЛ), которые связываются с липопротеин-ассоциированной фосфолипазой А2, что приводит к выработке лизофосфатидилохолина [14, 15].

Результаты нашего и аналогичных исследований могут привести к новым подходам в ведении пациентов с СГХС, направленным на предотвращение развития АС путем определения общей интенсивности и времени воздействия на уровень ХС ЛНП и повышенный уровень Лп(а).

Снижение уровня ХС ЛНП и Лп(а) в сочетании с контролем АГ может замедлить прогрессирование АС при СГХС, но это необходимо проверить в клинических испытаниях. Разработка методов лечения согласно выявленным факторам, повышающим вероятность развития АС при геСГХС, может стать новой терапевтической стратегией с целью остановить или, по крайней мере, замедлить развитие АС, и это должно идти параллельно со стратегией раннего выявления. У лиц с кальцинированным АС может быть рекомендовано измерение уровня Лп(а).

Заключение

Развитие АС в молодом возрасте можно рассматривать как важный дополнительный рекомендованный фактор диагностики СГХС, в т.ч. при недостаточно высоком уровне ЛНП (на фоне гиполлипидемической терапии).

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

Литература/References

1. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1854-63. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.093.
2. Mata P, Alonso R, Pérez de Isla L, Badimón L. Dyslipidemia and aortic valve disease. *Curr Opin Lipidol*. 2021;6:349-54. doi:10.1097/MOL.0000000000000794.
3. Pérez de Isla L, Arroyo-Olivares R, Alonso R, et al. SAFEHEART researchers. Incidence of cardiovascular events and changes in the estimated risk and treatment of familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;10:828-34. doi:10.1016/j.rec.2019.10.028.
4. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribera A, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:1022-30. doi:10.1177/2047487312451238.
5. Mundal LJ, Hovland A, Igland J, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol with risk of aortic valve stenosis in familial hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*. 2019;4:1156-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.3903.
6. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Tikhova GP. Analysis of the traditional risk factors influence on development of ischemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(5):104-10. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П. Анализ влияния традиционных факторов риска на развитие ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(5):104-10. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-104-110.
7. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Tikhova GP. Lipoprotein (a) meaning as an additional marker of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(6):45-9. (In Russ.) Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Тихова Г.П.
8. Pérez De Isla L, Watts GF, Alonso R, et al. Lipoprotein(a), LDL-cholesterol, and hypertension: predictors of the need for aortic valve replacement in familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2021;42:2201-11. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1066.
9. Smith JG, Luk K, Schulz C-A, et al. Association of low-density lipoprotein cholesterol-related genetic variants with aortic valve calcium and incident aortic stenosis. *JAMA*. 2014;312:1764-71. doi:10.1001/jama.2014.13959.
10. Kronenberg F. Aortic valve stenosis: the long and winding road. *Eur Heart J*. 2021;42:2212-4. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1069.
11. Nazarzadeh M, Pinho-Gomes AC, Bidel Z, et al. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J*. 2020;41:3913-20. doi:10.1093/eurheartj/ehaa070.
12. Schnitzler JG, Ali L, Groenen AG, et al. Lipoprotein(A) as orchestrator of calcific aortic valve stenosis. *Biomolecules*. 2019;9:760. doi:10.3390/biom9120760.
13. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1236-46.
14. Kaiser Y, Singh SS, Zheng KH, et al. Lipoprotein(a) is robustly associated with aortic valve calcium. *Heart*. 2021;107:1422-8. doi:10.1136/heartjnl-2021-319044.
15. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, et al. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2150-62.



Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть I: риски, физиология и патофизиологические аспекты, классификация и проблемы диагностики

Семенкин А. А.¹, Мешков А. Н.², Ежов М. В.³

Многочисленные исследования демонстрируют независимую связь между повышением содержания богатых триглицеридами липопротеидов в крови и риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и острого панкреатита. В обзорной статье детально представлены физиология богатых триглицеридами липопротеинов и патофизиологические аспекты рисков, связанных с гипертриглицеридемиями (ГТГ). Приведены классификации в зависимости от этиологии, фенотипа дислипидемии и степени тяжести. Описаны подходы к диагностике ГТГ.

Ключевые слова: гипертриглицеридемии, богатые триглицеридами липопротеиды, патогенез, классификация гипертриглицеридемий, диагностика гипертриглицеридемий.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Семенкин А. А.* — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-3786-9995, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского

института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552.

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

БТГЛП — богатые триглицеридами липопротеиды, ГТГ — гипертриглицеридемии, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПЛ — липопротеин липаза, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ANGPTLP — ангиопоэтин подобный протеин, GPIHBP1 — гликозилфосфатидилинозитол прикрепленный белок, связывающий ЛВП 1.

Рукопись получена 13.11.2024

Рецензия получена 02.12.2024

Принята к публикации 06.12.2024



Для цитирования: Семенкин А. А., Мешков А. Н., Ежов М. В. Гипертриглицеридемии — современное состояние вопроса. Часть I: риски, физиология и патофизиологические аспекты, классификация и проблемы диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1):6179. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6179. EDN EAZOZO

Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part I: risks, physiology and pathophysiological aspects, classification and diagnostic problems

Semenkin A. A.¹, Meshkov A. N.², Yezhov M. V.³

Numerous studies demonstrate an independent relationship between an increase in the blood content of triglyceride-rich particles and the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases and acute pancreatitis. This review article presents in detail aspects of the pathogenesis of various types of primary and most relevant secondary hypertriglyceridemias (HTGs). Classifications are provided depending on the etiology, phenotype of dyslipidemia and severity. Approaches to HTG diagnosis are described. Special attention is paid to the potential of HTG therapy.

Keywords: hypertriglyceridemia, triglyceride-rich lipoproteins, pathogenesis, diagnostics, treatment.

Relationships and Activities: none.

¹Omsk State Medical University, Omsk; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Традиционно дислипидемии ассоциируются с холестерином липопротеидов низкой плотности (ЛНП), атеросклерозом и сердечно-сосудистым риском (ССР). В последние годы растет интерес к проблеме гипертриглицеридемий (ГТГ), распространенность которой в популяции по данным эпидемиологических

Semenkin A. A.* ORCID: 0000-0002-3786-9995, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Yezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552.

*Corresponding author:
asemyonkin@mail.ru

Received: 13.11.2024 **Revision Received:** 02.12.2024 **Accepted:** 06.12.2024

For citation: Semenkin A. A., Meshkov A. N., Yezhov M. V. Hypertriglyceridemia — current status of the problem. Part I: risks, physiology and pathophysiological aspects, classification and diagnostic problems. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1):6179. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6179. EDN EAZOZO

исследований составляет ~30% [1-4]. Широко обсуждаются ее прогностические аспекты, необходимость и возможности терапии.

Во многих исследованиях продемонстрирована связь между ССР и повышением уровней триглицеридов (ТГ) даже при нормальных значениях холесте-

Ключевые моменты

- Гипертриглицеридемии ассоциируются с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и острого и хронического панкреатита.
- Спектр богатых триглицеридами липопротеидов, патогенез липидных нарушений и риски при гипертриглицеридемиях существенно различаются, что требует дифференцированных подходов к диагностике и лечению.

Key messages

- Hypertriglyceridemia is associated with an increased risk of cardiovascular events and acute and chronic pancreatitis.
- The profile of triglyceride-rich lipoproteins, the pathogenesis of lipid disorders and hypertriglyceridemia-associated risks vary significantly, which requires differentiated approaches to diagnosis and treatment.

рина ЛНП и у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию статинами, с достигнутым уровнем холестерина ЛНП 1,0-2,6 ммоль/л [5-8]. Однако по данным большого когортного исследования было показано, что после коррекции по другим факторам риска (возраст, пол, индекс массы тела, потребление алкоголя, сахарный диабет, и др.) небольшое, но значимое повышение риска инфаркта миокарда (в 1,1-1,2 раза) сохраняется только при умеренной и тяжелой (1,7-10,0 ммоль/л) ГТГ и отсутствует при экстремальных значениях ТГ (>10 ммоль/л) [9].

В свою очередь, ГТГ существенно повышает риск развития острого и хронического панкреатита. В структуре причин острого панкреатита ГТГ может занимать до 15% [10]. По данным выше приведенного когортного исследования риск острого панкреатита увеличивается в 1,3, 2,1, 4,3 и 13,6 раза при уровнях ТГ, соответственно, 1,7-4,5 ммоль/л, 4,5-10,0 ммоль/л, 10,0-20,0 ммоль/л и ≥ 20 ммоль/л, в сравнении с уровнями <1,7 ммоль/л независимо от других факторов [9]. Риск острого панкреатита составляет ~5% и 10-20% при уровнях ТГ >11,3 ммоль/л и >22,6 ммоль/л, соответственно [11]. Таким образом, риск острого панкреатита в отличие от ССР неуклонно увеличивается при любых значениях ТГ, начиная с нормальных, значительно повышается при значениях >10 ммоль/л и становится экстремальным при уровнях ≥ 20 ммоль/л. Острый панкреатит при ГТГ является потенциально летальным осложнением. Так, в исследовании Gaudet D, et al. смертность, связанная с острым панкреатитом, составила 6,0% при семейной хиломикронемии и 0,55% при многофакторной хиломикронемии [12]. Риск хронического панкреатита, как и острого, значимо повышается при значениях ТГ выше нормальных и возрастает более чем в 6 и 25 раз при уровнях 10-20 ммоль/л и ≥ 20 ммоль/л, соответственно, в сравнении с лицами, у которых ТГ не превышают 1,7 ммоль/л [9].

На сегодняшний день очевидно, что ГТГ представляют собой неоднородную группу патологий, существенно различающихся по липидным нарушениям

и потенциальным рискам, что, несомненно, требует дифференцированных подходов к диагностике и лечению.

Богатые ТГ липопротеиды

ТГ и эфиры холестерина нерастворимы в воде, поэтому циркулируют в кровотоке только в составе липопротеидов, которые представлены амфипатической оболочкой из фосфолипидов с встроенными в нее белками (аполипопротеинами) и свободным холестерином и ядром, содержащим гидрофобные ТГ и эфиры холестерина [13, 14].

В определенном количестве ТГ содержатся во всех липопротеидах. Однако основными транспортерами ТГ (богатыми ТГ липопротеидами (БТГЛП)) являются хиломикроны, липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), продукты их делипидации — ремнанты хиломикронов и ЛОНП и липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) [14-16]. Структурным аполипопротеином БТГЛП и ЛНП является апоВ (апоВ48 в случае хиломикронов и их ремнантов и апоВ100 во всех остальных БТГЛП и ЛНП) [17, 18]. Другие аполипопротеины играют существенную роль в их метаболизме и взаимодействии между собой и периферическими тканями [19].

Ключевые моменты метаболизма БТГЛП представлены на рисунке 1. Основной функцией БТГЛП является транспорт ТГ к периферическим тканям. Они имеют двойное происхождение. Экзогенные липиды, поступающие с пищей, транспортируются в составе хиломикронов. Липиды, синтезирующиеся в печени, попадают в кровоток в составе ЛОНП. Сборка хиломикронов происходит в эндоплазматическом ретикуломе энтероцитов на аполипопротеине апоВ48 [20]. Наполнение молекулы апоВ ТГ катализирует микросомальный белок транспортер ТГ [18, 21]. Остальные аполипопротеины хиломикроны получают в процессе сборки (апоАIV и апоAI), либо при взаимодействии с липопротеидами высокой плотности (ЛВП) в плазме крови (апоСII, апоAV, апоСIII, апоСI, апоЕ, апоAI и апоAII) [18, 21, 22]. Зрелые хиломикроны попадают в циркуляцию через

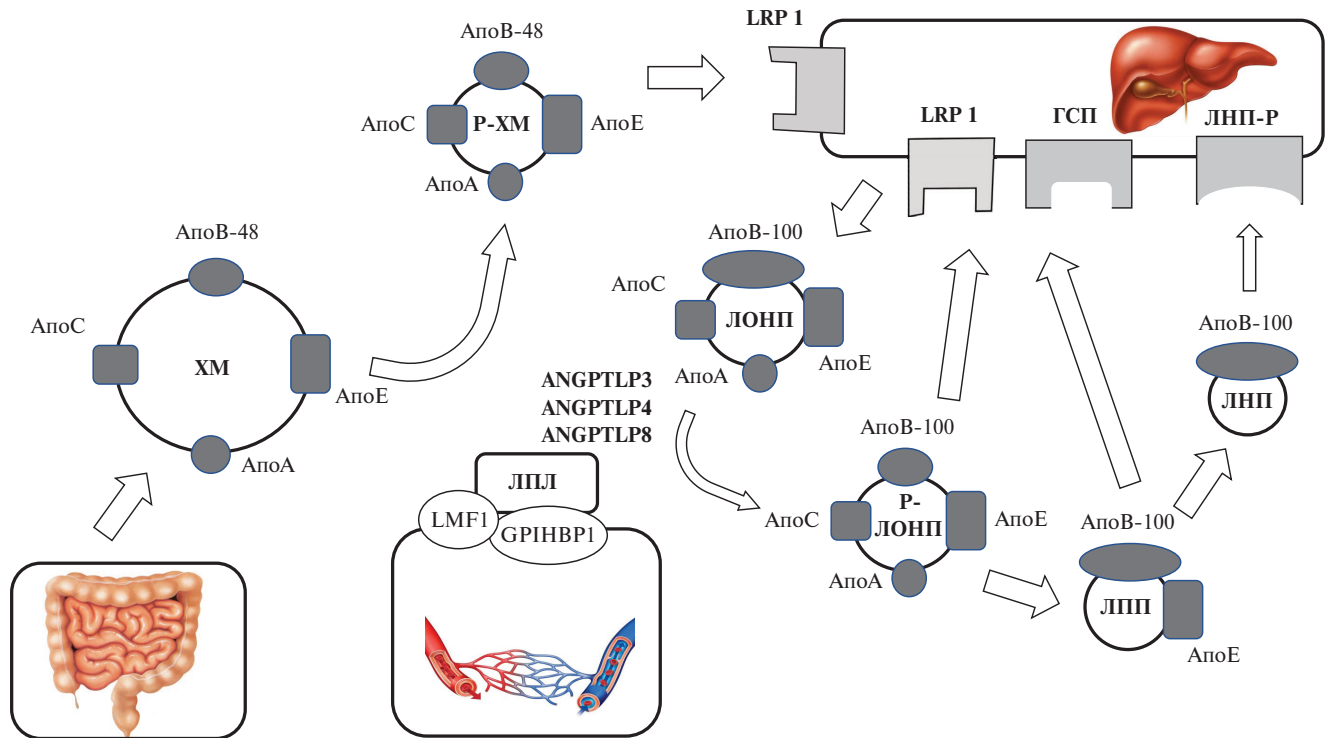


Рис. 1. Ключевые моменты метаболизма БТГЛП.

Сокращения: Апо — аполипопротеины, ГСП — гепарансульфат протеогликан, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛНП-Р — рецептор липопротеидов низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПЛ — липопротеин липаза, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, Р-ЛОНП — ремнанты липопротеидов очень низкой плотности, Р-ХМ — ремнанты хиломикрон, ХМ — хиломикрон, LRP 1 — белок подобный рецептору ЛНП 1, ANGPTLP — ангиопоэтин подобные протеины, GPIHBP1 — гликозилфосфатидилинозитол-прикрепленный белок, связывающий ЛВП 1, LMF1 — фактор созревания липопротеин липазы 1.

лимфатическую систему [22]. Сборка ЛОНП в печеночных клетках происходит сходным образом, как и хиломикрон в энтероцитах, с апоВ100 и микросомальный белок транспортер ТГ в роли основных участников [23-25]. Остальные аполипопротеины ЛОНП также получают либо в процессе сборки (апоСIII, апоЕ, апоАV), либо при циркуляции в кровотоке [21, 24]. Печеночные клетки могут секретировать два вида ЛОНП: относительно бедные липидами ЛОНП2 и более крупные и богатые ТГ ЛОНП1 [25, 26]. Основным стимулятором сборки и секреции хиломикрон и ЛОНП является повышение количества субстрата — свободных жирных кислот, поступающих в процессе пищеварения, при липолизе ТГ в адипоцитах, ремнантах и *de novo* синтеза в энтероцитах и гепатоцитах [18, 27].

Внутрисосудистый гидролиз ТГ до жирных кислот, содержащихся в хиломикроне и ЛОНП, обуславливающий их делипидацию и конверсию в ремнантные частицы и ЛПП осуществляется липопротеин липазой (ЛПЛ), фиксированной на поверхности эндотелиальных клеток, синтезирующейся в основном адипоцитами, мышечными клетками и макрофагами [28]. АпоВ48 и апоВ100-содержащие липопротеиды являются конкурентами по взаимодействию с ЛПЛ.

В приобретении функциональной структуры ЛПЛ участвует белок — фактор созревания ЛПЛ 1 (LMF1), а гликозилфосфатидилинозитол-прикрепленный белок, связывающий ЛВП 1 (GPIHBP1), отвечает за транслокацию ЛПЛ в просвет капилляра, фиксацию на эндотелии и стабилизацию ее структуры [29]. Снижение активности или дефицит LMF1 и GPIHBP1 вследствие мутаций генов, отвечающих за их синтез, связаны с тяжелой хиломикронемией [30, 31]. Имеется ряд регуляторов активности ЛПЛ. АпоСII является основным активатором ЛПЛ, тогда как апоСIII, апоСI, апоЕ и ангиопоэтин подобные протеины 3, 4 и 8 (ANGPTLP3, ANGPTLP4 и ANGPTLP8) ингибируют ее активность [28, 32, 33]. АпоАV усиливает липолиз, способствуя прикреплению липопротеидов к эндотелиальным клеткам при взаимодействии с гепарансульфат протеогликанами и GPIHBP1 и подавляет ингибирование ЛПЛ ангиопоэтин подобными протеинами [34-37]. В процессе липолиза ТГ ядро БТГЛП уменьшается на 80-90%, тогда как доля холестерина увеличивается, составляя ~50%, и они превращаются в ремнантные частицы размером <70 нм для хиломикрон и 30-35 нм для ЛОНП [25, 38]. Ремнанты хиломикрон элиминируются печенью [24, 39]. Ремнантные частицы ЛОНП и ЛПП обла-

дают двумя потенциальными путями метаболизма: дальнейшая делипидация под действием ЛПЛ и печеночной липазы с превращением в ЛНП или прямой клиренс из циркуляции при взаимодействии с рецепторами преимущественно в печени [39-41].

Удаление ремнантов из кровотока осуществляется при взаимодействии лигандов на липопротеидах (апоЕ, апоВ100) со специфическими белками на гепатоцитах (рецептор ЛНП — ЛНП-Р, белок подобный рецептору ЛНП 1 — LRP1, гепарансульфат протеогликианы) [39, 42]. Из-за особенностей структуры АпоВ48 не способен связываться с ЛНП-Р [43]. Возможность АпоВ100 на поверхности ремнантов ЛОНП, являющимся основным лигандом, ответственным за элиминацию ЛНП, взаимодействовать с ЛНП-Р значительно снижена, что связывают с неоптимальной конфигурацией молекулы апоВ100 вследствие большего размера частиц ремнантов ЛОНП [44, 45]. Таким образом, наличие функционально активных молекул апоЕ на поверхности ремнантных частиц, которые могут соединяться со всеми тремя видами рецепторов, необходимо для их эффективного клиренса [46]. Взаимодействие ремнантных частиц с гепатоцитами происходит в пространстве Диссе, куда они попадают из печеночных синусоидов через фенестрации в эндотелии [42]. После связывания АпоЕ со специфическими рецепторами ремнантные частицы подвергаются дальнейшей липолитической трансформации, либо интернализируются гепатоцитами с последующей деградацией в лизосомах [39, 42, 47].

Важным регулятором обмена липидов является инсулин. В жировых клетках он ингибирует гормончувствительную липазу (оказывает антилиполитический эффект), снижая высвобождение свободных жирных кислот в кровеносное русло [48]. В энтероцитах и клетках печени инсулин снижает количество апоВ, МТТР и ингибирует продукцию хиломикрон и ЛОНП [18, 49, 50]. Инсулин ингибирует продукцию апоСIII (ингибитора ЛПЛ) в печени, стимулирует транслокацию печеночного LRP1 на мембрану гепатоцита из внутриклеточных везикул и активирует ЛПЛ в жировой ткани, тем самым ускоряя элиминацию из кровотока БТГЛП [51-53].

Патофизиологические аспекты рисков, связанных с ГТГ

Механизмы повышения ССР при ГТГ. На сегодняшний день нет убедительных доказательств, что ТГ сами по себе могут участвовать в процессе атерогенеза [39, 54]. Липопротеиды размером <70 нм могут проникать в субэндотелий посредством активного транцитоза [55]. Соответственно в эту категорию могут попадать все апоВ100 содержащие липопротеиды (ЛОНП, ремнанты ЛОНП, ЛПП и ЛНП) и ремнанты хиломикрон, содержащие АпоВ48 [39]. Попадая в субэндотелий, БТГЛП могут в неизменен-

ном виде поглощаться макрофагами, запуская процесс образования пенистых клеток — основы формирования атеросклеротической бляшки [56-58]. Другим возможным механизмом ускоренного атерогенеза и дестабилизации покрышки уже имеющейся атеросклеротической бляшки является активизация воспалительного процесса в сосудистой стенке с развитием эндотелиальной дисфункции вследствие высвобождения токсичных свободных жирных кислот при липолизе ТГ БТГЛП, фиксированных в субэндотелии, под действием ЛПЛ макрофагов [39, 54].

Считается, что хиломикроны не могут преодолеть эндотелиальный барьер в силу своего размера, потому чистая хиломикронемия (семейная хиломикронемия, I тип дислипидемии по Фридериксону) потенциально не атерогенна [39]. В исследованиях по хиломикронемиям основные сердечно-сосудистые события и наличие ишемической болезни сердца не регистрировались или были минимальными при семейной хиломикронемии в отличие от многофакторной хиломикронемии (V тип дислипидемии по Фридериксону), при которой в крови кроме хиломикрон повышаются другие потенциально атерогенные БТГЛП [59-61].

Дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений при ГТГ является формирование особого липидного профиля — атерогенной дислипидемии, который характеризуется повышением в крови уровня БТГЛП в сочетании с низким уровнем ЛВП и накоплением ЛНП с измененной структурой (мелких плотных ЛНП) [62]. В определенной мере атерогенная дислипидемия является универсальным следствием ГТГ [39]. При высоком уровне в кровотоке БТГЛП под воздействием белка переносчика эфиров холестерина происходит обмен ТГ и холестерина между ЛОНП, ремнантными частицами, ЛНП и ЛВП с увеличением содержания холестерина в ЛОНП и ремнантных частицах и ТГ в ЛНП и ЛВП [63-65]. Обогащенные ТГ ЛНП и ЛВП проходят ускоренную делипидацию в печени под действием печеночной липазы уменьшаясь в размерах [63-65]. Изменение структуры ЛВП нарушает их функцию по обратному транспорту холестерина, способствует их ускоренной элиминации и снижению уровня в кровотоке [66]. Мелкие плотные ЛНП хуже удаляются из кровотока, более подвержены окислению, легче проникают в сосудистую стенку, ускоряя процесс атерогенеза [63, 67].

Механизмы повышения риска панкреатита при ГТГ. Точные патофизиологические механизмы, связывающие ГТГ и панкреатит до конца не уточнены. Наиболее распространенная теория развития панкреатита при ГТГ предполагает избыточный гидролиз ТГ БТГЛП до свободных жирных кислот в поджелудочной железе под действием панкреатических липаз, которые в высоких концентрациях могут

Таблица 1

Фенотипы дислипидемий

Тип	Название	Фенотип	Повышенные липиды
I	Хиломикронемия	ХМ	ТГ
IIa	Гиперхолестеринемия (гипербетапопротеинемия)	ЛНП	ХС
IIb	Комбинированная гиперлипидемия (гипербета- и пребетапопротеинемия)	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ
III	Дисбетапопротеинемия (флотирующие бетапопротеины)	ремнанты, ЛПП	ТГ и ХС
IV	Гипертриглицеридемия (гиперпребетапопротеинемия)	ЛОНП	ТГ и ХС+/-
V	Многофакторная хиломикронемия (хиломикронемия и гиперпребетапопротеинемия)	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС+/-

Сокращения: ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ТГ — триглицериды, ХМ — хиломикроны, ХС — холестерин.

повреждать панкреатические клетки и капилляры, провоцируя воспалительный процесс [68]. Согласно другой теории, повышение вязкости крови при высоких уровнях крупных БТГЛП (преимущественно хиломикронов) в сыворотке крови приводит к нарушениям микроциркуляции в поджелудочной железе и ишемии с последующим некрозом [68].

Классификация ГТГ

С клинической точки зрения актуальны несколько вариантов классификации ГТГ: по уровням ТГ, по спектру липопротеидов крови (по фенотипу), по этиологии.

Для диагностики ГТГ и определения степени ее выраженности, а, соответственно, и потенциальных рисков (сердечно-сосудистая патология или панкреатит) предлагаются классификации, основанные на простом определении уровня ТГ крови натошак. Имеется общий консенсус, что повышенными считаются значения ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, а значения $\geq 5,7$ ммоль/л соответствуют тяжелой ГТГ [39, 69]. Европейские эксперты дополнительно предлагают выделять экстремальную ГТГ при значениях > 10 ммоль/л [39].

Сохраняет свою актуальность классификация Фридериксона, основанная на составе липопротеидов крови (фенотипе дислипидемии) [70]. Модифицированная классификация, адаптированная к современным реалиям, представлена в таблице 1. В большинстве случаев за исключением IIa типа, при котором повышены только ЛНП, стандартная липидограмма не позволяет определить состав липопротеидов крови и провести точное фенотипирование дислипидемии, что требует проведения электрофореза липопротеидов, либо использования специальных алгоритмов [38, 71]. Так, например, и комбинированная гиперлипидемия (IIb тип) и дисбетапопротеинемия (III тип) будут проявляться повышением холестерина и ТГ крови, однако состав липопротеидов и патогенез этих нарушений принципиально отличаются. Тем не менее выделение дислипидемий в соответствии с данной классификацией имеет важное практическое значение, т.к. позволяет предположить

патогенез имеющихся нарушений, потенциальные риски, обосновать проведение генетических исследований и выбрать оптимальный вариант лечения.

Этиологическая классификация подразумевает деление ГТГ на первичные (генетически опосредованные) и вторичные формы.

Вопросы диагностики

Диагностика ГТГ. Для диагностики ГТГ как таковой достаточно рутинного определения ТГ в крови. Одним из диагностических аспектов при ГТГ является правильное определение холестерина ЛНП, особенно при значительно повышенных уровнях ТГ. Имеются не прямые расчетные методы определения холестерина ЛНП на основании определения общего холестерина, холестерина ЛВП и ТГ, использующие различные формулы: Фридвальда, Мартина-Хопкинса и Сэмпсона, которые могут быть использованы при уровнях ТГ $< 4,5$ ммоль/л (для первых двух) и $< 9,0$ ммоль/л (для формулы Сэмпсона) [72–74]. При более высоких значениях ТГ должен использоваться прямой метод определения холестерина ЛНП.

Холестерин не-ЛВП, апоВ. Учитывая роль других (помимо ЛНП) апоВ100 содержащих липопротеидов в процессе атерогенеза и развитии сердечно-сосудистых осложнений, при наличии ГТГ для определения ССР, резидуального риска на фоне гиполипидемической терапии и выбора тактики лечения необходимо ориентироваться не только на общий холестерин и холестерин ЛНП, но и на холестерин не-ЛВП, определяющийся вычитанием холестерина ЛВП из общего холестерина, отражающий содержание холестерина во всех потенциально атерогенных липопротеидах, или на показатель апоВ [75, 76]. Принимая во внимание, что апоВ-содержащие липопротеиды имеют в составе только одну молекулу этого белка, и на пике их концентрации в постпрандиальном периоде количество апоВ100 содержащих липопротеидов, а соответственно, и молекул апоВ100, в 9–10 раз превышает количество апоВ48 содержащих частиц, и даже при семейной хиломикронемии отношение апоВ/апоВ48 составляет 7/1, суммарный показатель апоВ в большей мере соответствует коли-

Таблица 2

Балльная система для прогнозирования вероятности семейной хиломикронемии

		Баллы
1	Триглицериды натощак >10 ммоль/л в трех пробах крови, взятых с интервалом не менее 1 мес. Триглицериды натощак >20 ммоль/л как минимум в одной пробе	+5 +1
2	Уровень триглицеридов, определявшийся ранее, <2 ммоль/л	-5
3	Отсутствуют вторичные факторы ^а (за исключением беременности ^б и этинилэстрадиола)	+2
4	Панкреатит в анамнезе	+1
5	Необъяснимые рецидивирующие абдоминальные боли	+1
6	В семейном анамнезе отсутствует семейная комбинированная гиперлипидемия	+1
7	Отсутствует ответ (снижение триглицеридов >20%) на гиполипидемическую терапию	+1
8	Возраст манифестации симптомов:	
	а) <40 лет	+1
	б) <20 лет	+2
	в) <10 лет	+3

Примечание: ^а — вторичные факторы включают алкоголь, диабет, метаболический синдром, гипотиреоз, кортикостероиды и другие препараты; ^б — если диагноз ставится во время беременности, необходима повторная оценка после родов. Диагноз ставится на основании суммы баллов: высокая вероятность — ≥ 10 баллов, маловероятна — ≤ 9 баллов, очень маловероятна — ≤ 8 баллов.

честву частиц потенциально атерогенных липопротеидов отличных от хиломикронов [76-78]. Имеются данные, проспективного наблюдения 302430 участников, согласно которым холестерин не-ЛВП и апоВ практически идентично предсказывают риск будущих сердечно-сосудистых событий [79]. Более того, потенциально атерогенные (многофакторная хиломикронемия, семейная ГТГ) и атерогенные (дисбеталипопротеинемия) ГТГ обычно не сопровождаются значительным повышением апоВ (<120 мг/дл), и использование этого показателя в данных случаях может привести к недооценке риска [38]. В связи с этим рутинная оценка суммарного апоВ для определения ССР при наличии ГТГ, особенно при экстремальных значениях ТГ, учитывая дополнительные расходы, представляется менее целесообразной, чем расчет холестерина не-ЛВП.

Диагностика фенотипов ГТГ. Методом диагностики фенотипов ГТГ в клинической практике является электрофорез липопротеидов цельной плазмы крови, который позволяет получить следующую последовательность полосок: хиломикроны; β -полоску, обычно представленную только ЛНП; пре- β -полоску, соответствующую ЛОНП и ремнантным частицам (при дисбеталипопротеинемии) и α -полоску, соответствующую ЛВП. Электрофорез в полиакриламидном геле помимо возможности оценки стандартного спектра липопротеидов позволяет выявлять наличие мелких плотных ЛНП и Лп(а) и проводить количественную оценку [80].

Наличие хиломикронов при выраженной ГТГ подтверждается появлением поверхностного сливкообразного слоя или пленки после выдерживания плазмы крови в холодильнике в течение 18-24 ч при температуре 0-4 °C [70].

Имеются алгоритмы скрининговой диагностики фенотипов ГТГ, использующие показатели холесте-

рина не-ЛВП и апоВ. Так, Sampson M, et al. (2021) предлагают калькулятор (https://figshare.com/articles/software/Sampson_Phenotype_Calculator/16617490), основанный на определении холестерина не-ЛВП [81]. Недостатком метода является невозможность определения дисбеталипопротеинемии (III тип), что подразумевает необходимость оценки клинической симптоматики при использовании данного калькулятора, либо определения дополнительного параметра — отношения холестерин не-ЛВП/апоВ, при значениях которого >4,91 дисбеталипопротеинемия подтверждается с чувствительностью 96,8% и специфичностью 95,0% [82]. Скрининговый алгоритм Sniderman A, et al., использующий показатель апоВ, позволяет предположить не только фенотип дислипидемии, но и ее этиологию [38]. Алгоритм можно найти по ссылке <https://apob.app> в виде удобной программы.

Балльная система дифференциальной диагностики экстремальных ГТГ (I и V тип), предполагающая применение лабораторных и клинических данных, предложенная Moulin P, et al., представлена в таблице 2 [83]. При ее использовании диагноз семейной хиломикронемии подтверждается при 10 баллах и выше с чувствительностью 88% и специфичностью 85%, приводимыми авторами, и 96% и 75%, соответственно, по результатам валидации на британской когорте пациентов с генетически подтвержденным диагнозом семейная хиломикронемия или многофакторная хиломикронемия [83, 84].

Заключение

Гиперхолестеринемии без ГТГ представляют собой относительно однородную группу патологий, ССР которых связаны с высокими уровнями холестерина ЛНП. ГТГ являются следствием избытка в крови различных БТГЛП, приводящих к вари-

большому повышению ССР или риска панкреатита, что требует внедрения углубленных диагностических методов для более точного определения характера липидных нарушений. Понимание физиологии метаболизма БТГЛП и патофизиологических аспектов ГТГ позволит врачу взвешенно подходить к выбо-

ру тактики обследования пациентов и определению наиболее оптимальных вариантов терапии.

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

Литература/References

- Carroll M, Kit B, Lacher D. Trends in elevated triglyceride in adults: United States, 2001-2012. *NCHS Data Brief*. 2015;(198):198.
- Karpov Y, Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:115. doi:10.1186/s12933-015-0268-2.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Дислипидемия в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3791. doi:10.15829/1728-8800-2023-3791.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride Concentration and Ischemic Heart Disease An Eight-Year Follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*. 1998;97(11):1029-36. doi:10.1161/01.cir.97.11.1029.
- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.637793.
- Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased Cardiovascular Risk in Hypertriglyceridemic Patients With Statin-Controlled LDL Cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3019-27. doi:10.1210/je.2018-00470.
- Raposeiras-Roubin S, Rossello X, Oliva B, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(24):3031-41. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.059.
- Patel RS, Pasea L, Soran H, et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):102. doi:10.1186/s12933-022-01525-5.
- Zhu Y, Pan X, Zeng H, et al. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. *Pancreas*. 2017;46(4):504-9. doi:10.1097/MPA.0000000000000776.
- Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203. doi:10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a.
- Gaudet D, Blom D, Bruckert E, et al. Acute Pancreatitis is Highly Prevalent and Complications can be Fatal in Patients with Familial Chylomicronemia: Results from a Survey of Lipidologist. *J Clin Lipidol*. 2016;10:680-1. doi:10.1016/j.jacl.2016.03.048.
- Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(3):503-19. doi:10.1016/s0889-8529(05)70023-2.
- Severin SE. *Biologicheskaya khimiya s uprazhneniyami i zadachami*. Severin SE ed. Moscow: GEOTAR-media, 2014. 624 p. (In Russ.) Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами. Под ред. С.Е. Северина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 624 с. ISBN: 978-5-9704-3027-9.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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.
- Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51(3):437-58. doi:10.1016/j.jec.2022.02.008.
- Blasiole DA, Davis RA, Attie AD. The physiological and molecular regulation of lipoprotein assembly and secretion. *Mol Biosyst*. 2007;3(9):608-19. doi:10.1039/b700706j.
- Dash S, Xiao C, Morgantini C, Lewis GF. New Insights into the Regulation of Chylomicron Production. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:265-94. doi:10.1146/annurev-nutr-071714-034338.
- Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt 6):498-515. doi:10.1258/acb.2011.011111.
- Anant S, Davidson NO. Molecular mechanisms of apolipoprotein B mRNA editing. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(2):159-65. doi:10.1097/00041433-200104000-00009.
- Gugliucci A. The chylomicron saga: time to focus on postprandial metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1322869. doi:10.3389/fendo.2023.1322869.
- Pan X, Hussain MM. Gut triglyceride production. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(5):727-35. doi:10.1016/j.bbapal.2011.09.013.
- Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans*. 2004;32(Pt 1):59-64. doi:10.1042/bst0320059.
- Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(12):1695-727. doi:10.1515/cclm-2013-0358.
- Boren J, Taskinen MR, Packard CJ. Biosynthesis and Metabolism of ApoB-Containing Lipoproteins. *Annu Rev Nutr*. 2024;44(1):179-204. doi:10.1146/annurev-nutr-062222-020716.
- Chen J, Fang Z, Luo Q, et al. Unlocking the mysteries of VLDL: exploring its production, intracellular trafficking, and metabolism as therapeutic targets. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):14. doi:10.1186/s12944-023-01993-y.
- Tiwari S, Siddiqi SA. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(5):1079-86. doi:10.1161/ATVBAHA.111.241471.
- Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(1):48-61. doi:10.1016/j.tem.2020.11.005.
- Young SG, Fong LG, Beigneux AP, et al. GPIIIBP1 and Lipoprotein Lipase, Partners in Plasma Triglyceride Metabolism. *Cell Metab*. 2019;30(1):51-65. doi:10.1016/j.cmet.2019.05.023.
- Peterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, et al. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. *Nat Genet*. 2007;39(12):1483-7. doi:10.1038/ng.2007.24.
- Beigneux AP, Davies BS, Gin P, et al. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. *Cell Metab*. 2007;5(4):279-91. doi:10.1016/j.cmet.2007.02.002.
- Wolska A, Reimund M, Remaley AT. Apolipoprotein C-II: the re-emergence of a forgotten factor. *Curr Opin Lipidol*. 2020;31(3):147-53. doi:10.1097/MOL.0000000000000680.
- Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(3):168-79. doi:10.1038/s41569-021-00613-5.
- Shu X, Nelbach L, Weinstein MM, et al. Intravenous injection of apolipoprotein A-V reconstituted high-density lipoprotein decreases hypertriglyceridemia in apoav^{-/-} mice and requires glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2504-9. doi:10.1161/ATVBAHA.110.210815.
- Merkel M, Loeffler B, Kluger M, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem*. 2005;280(22):21553-60. doi:10.1074/jbc.M411412200.
- Li Y, He PP, Zhang DW, et al. Lipoprotein lipase: from gene to atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;237(2):597-608. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.016.
- Yang Y, Konrad RJ, Ploug M, Young SG. APOA5 deficiency causes hypertriglyceridemia by reducing amounts of lipoprotein lipase in capillaries. *J Lipid Res*. 2024;65(7):100578. doi:10.1016/j.jlr.2024.100578.
- Sniderman A, Couture P, de Graaf J. Diagnosis and treatment of apolipoprotein B dyslipoproteinemias. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(6):335-46. doi:10.1038/nrendo.2010.50.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791-806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551.
- Santamarina-Fojo S, González-Navarro H, Freeman L, et al. Hepatic lipase, lipoprotein metabolism, and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(10):1750-4. doi:10.1161/01.ATV.0000140818.00570.2d.
- Packard CJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:252. doi:10.3389/fendo.2020.00252.
- Williams KJ, Chen K. Recent insights into factors affecting remnant lipoprotein uptake. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(3):218-28. doi:10.1097/MOL.0b013e328338cabc.
- Veniant MM, Zlot CH, Walzem RL, et al. Lipoprotein clearance mechanisms in LDL receptor-deficient "Apo-B48-only" and "Apo-B100-only" mice. *J Clin Invest*. 1998;102(8):1559-68. doi:10.1172/JCI4164.
- Bradley WA, Hwang SL, Karlin JB, et al. Low-density lipoprotein receptor binding determinants switch from apolipoprotein E to apolipoprotein B during conversion of hypertriglyceridemic very-low-density lipoprotein to low-density lipoproteins. *J Biol Chem*. 1984;10;259(23):14728-35.

45. Koopal C, Marais AD, Westerink J, Visseren FL. Autosomal dominant familial dysbetalipoproteinemia: A pathophysiological framework and practical approach to diagnosis and therapy. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):12-23.e1. doi:10.1016/j.jacl.2016.10.001.
46. Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):165-76. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.002.
47. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507-37. doi:10.1146/annurev.genom.1.1.507.
48. Reczens E, Mouisel E, Langin D. Hormone-sensitive lipase: sixty years later. *Prog Lipid Res*. 2021;82:101084. doi:10.1016/j.plipres.2020.101084.
49. Malmstrom R, Packard CJ, Caslake M, et al. Effects of insulin and acipimox on VLDL1 and VLDL2 apolipoprotein B production in normal subjects. *Diabetes*. 1998;47(5):779-87. doi:10.2337/diabetes.47.5.779.
50. Verges B. Abnormal hepatic apolipoprotein B metabolism in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):353-60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.028.
51. Robinson DS, Speake BK. Role of insulin and other hormones in the control of lipoprotein lipase activity. *Biochem Soc Trans*. 1989;17(1):40-2. doi:10.1042/bst0170040.
52. Chen M, Breslow JL, Li W, Leff T. Transcriptional regulation of the apoC-III gene by insulin in diabetic mice: correlation with changes in plasma triglyceride levels. *J Lipid Res*. 1994;35(11):1918-24.
53. Laatsch A, Merkel M, Talmud PJ, et al. Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) to increase postprandial lipoprotein clearance. *Atherosclerosis*. 2009;204(1):105-11. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.046.
54. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
55. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
56. Brown ML, Ramprasad MP, Umeda PK, et al. A macrophage receptor for apolipoprotein B48: cloning, expression, and atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(13):7488-93. doi:10.1073/pnas.120184097.
57. Takahashi S, Sakai J, Fujino T, et al. The very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11(4):200-8. doi:10.5551/jat.11.200.
58. Llorente-Cortes V, Badimon L. LDL receptor-related protein and the vascular wall: implications for atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(3):497-504. doi:10.1161/01.ATV.0000154280.62072.f0.
59. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019;283:137-42. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.019.
60. O'Dea LSL, MacDougall J, Alexander VJ, et al. Differentiating Familial Chylomicronemia Syndrome From Multifactorial Severe Hypertriglyceridemia by Clinical Profiles. *J Endocr Soc*. 2019;3(12):2397-410. doi:10.1210/je.2019-00214.
61. Belhassen M, Van Ganse E, Nolin M, et al. 10-Year Comparative Follow-up of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):e1332-e1342. doi:10.1210/clinem/dgaa838.
62. Stahl P, Xiao C, Hegele RA, Lewis GF. The Atherogenic Dyslipidemia Complex and Novel Approaches to Cardiovascular Disease Prevention in Diabetes. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):595-604. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.007.
63. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43(9):1363-79. doi:10.1194/jlr.R200004-jlr200.
64. Rashid S, Watanabe T, Sakaue T, Lewis GF. Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity. *Clin Biochem*. 2003;36(6):421-9. doi:10.1016/s0009-9120(03)00078-x.
65. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):771-82. doi:10.5551/jat.RV17023.
66. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Mol Cell Biochem*. 2018;440(1-2):167-87. doi:10.1007/s11010-017-3165-z.
67. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):221-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000067.
68. Kiss L, Für G, Pisipati S, et al. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023;237(3):e13916. doi:10.1111/apha.13916.
69. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(9):960-93. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.011.
70. Beaumont JL, Carlson LA, Cooper GR, et al. Classification of hyperlipidaemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull World Health Organ*. 1970;43(6):891-915.
71. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(2):133-9. doi:10.1097/MED.00000000000000316.
72. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
73. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013;310(19):2061-8. doi:10.1001/jama.2013.280532.
74. Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5(5):540-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.0013.
75. Raja V, Aguiar C, Alsayed N, et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. *Atherosclerosis*. 2023;383:117312. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312.
76. Glavinovic T, Thanassoulis G, de Graaf J, et al. Physiological Bases for the Superiority of Apolipoprotein B Over Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Marker of Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(20):e025858. doi:10.1161/JAHA.122.025858.
77. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1234-1243.e5. doi:10.1016/j.jacl.2018.05.013.
78. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res*. 1988;29(11):1461-73.
79. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009;302(18):1993-2000. doi:10.1001/jama.2009.1619.
80. Blom DJ, Byrnes P, Jones S, Marais AD. Non-denaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis for the diagnosis of dysbetalipoproteinemia. *J Lipid Res*. 2003;44(1):212-7. doi:10.1194/jlr.D200013-jlr200.
81. Sampson M, Ballout RA, Soffer D, et al. A new phenotypic classification system for dyslipidemias based on the standard lipid panel. *Lipids Health Dis*. 2021;20(1):170. doi:10.1186/s12944-021-01585-8.
82. Boot CS, Midding E, Allen J, Neely RDG. Evaluation of the non-HDL cholesterol to apolipoprotein B ratio as a screening test for dysbetalipoproteinemia. *Clin Chem*. 2019;65(2):313-20. doi:10.1373/clinchem.2018.292425.
83. Moulin P, Dufour R, Aversa M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018;275:265-72. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.
84. Bashir B, Kwok S, Wierzbicki AS, et al. Validation of the familial chylomicronaemia syndrome (FCS) score in an ethnically diverse cohort from UK FCS registry: Implications for diagnosis and differentiation from multifactorial chylomicronaemia syndrome (MCS). *Atherosclerosis*. 2024;391:117476. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117476.



Телинстар 
индапамид/телмисартан 1,5 мг + 40 мг; 1,5 мг + 80 мг №30
таблетки с модифицированным высвобождением

**Первый в РФ звёздный дуэт
сартана и индапамида¹**



**Для контроля АД 24 часа и снижения
суточной вариабельности^{2,3}**



**Для полиорганопротекции:
защита сосудов, сердца, почек, мозга^{2,3}**



Пациентам на любом этапе терапии АГ^{4*}

* кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт. ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении
Список сокращений: АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия

Источники информации: 1. По данным <https://grls.rosminzdrav.ru> в ГРЛС на 05.11.2024 г. зарегистрирована только одна фиксированная комбинация телмисартан-индапамид (Телинстар). 2. Остроумова О.Д., Полякова О.А., Листратов А.И., Логунова Н.А., Горохова Т.В. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики: как правильно сделать выбор? Кардиология. 2022;62 (1). DOI: 10.18087/cardio.2022.1n 1862 89. 3. Остроумова О.Д., Смолячук Е.А., Бондарец О.В., Павлеева Е.Е. Клинические преимущества телмисартана: особенности фармакокинетики, фармакодинамики и возможности контроля артериального давления в течение суток. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(4):550-557. DOI: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-550-557>. 4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. ID:62 (Утверждено Минздравом РФ 2024), https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2, дата обращения 05.11.2024 г.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru



На правах рекламы.

www.krka.ru

KRKA

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

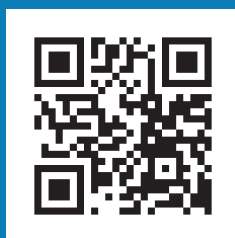
АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

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