



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Кардиология

MAIN TOPIC
CARDIOLOGY



АТТЕНТО®

амлодипин + олесартана медоксомил

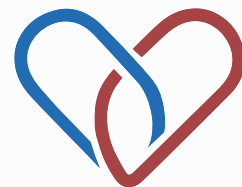
Фиксированная комбинация:

 Эффективное снижение АД^{1,2}

 Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Реклама



Краткая инструкция по медицинскому применению АТТЕНТО® (фиксированная комбинация олесартана медоксомила и амлодипина 20+5, 40+5, 40+10 мг)

Показания к применению: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олесартана медоксомилом или амлодипином). **Способ применения и дозы.** Препарат АТТЕНТО® принимают внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды). Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг; олесартана медоксомила - 40 мг. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); острый инфаркт миокарда (в период в течение 1 месяца после него); нестабильная стенокардия; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина менее 20 мл/мин; опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **С осторожностью:** стеноз аортального или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия); одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4; ангионевротический отек в анамнезе; гипонатриемия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия; гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 20-60 мл/мин); первичный гиперальдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; одновременное применение с ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен; хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; артериальная гипотензия; ишемические цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); пожилой возраст (старше 65 лет); применение у пациентов негроидной расы. Применение препарата АТТЕНТО® у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения. Препарат АТТЕНТО® не следует применять для купирования гипертонического криза. **Нежелательные реакции:** Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата АТТЕНТО® являются периферические отеки (11,3%), головная боль (5,3%) и головокружение (4,5%).

Более подробная информация об АТТЕНТО® содержится в общей характеристике лекарственного препарата ЛП-№(000590)-(РГ-РУ)-180222.

* Олесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней АД - артериальное давление

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495)785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускают по рецепту.

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J.Hypertens.2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

PMЖ.**Медицинское обозрение**

Т. 7, № 1, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**главный редактор**

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путятова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 329021

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«PMЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,590

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

31.03.2023

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования)***М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.В. Синицкая,**А.О. Поддубняк, А.В. Понасенко, В.В. Кашталап* 5**Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике***Е.В. Резник, Н.А. Ушакова, Н.С. Ершов, Е.С. Крупнова,**Е.Н. Платонова, О.В. Гаврилова, Г.Н. Голухов* 13**Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры***О.В. Цыганкова, Н.Е. Евдокимова, Л.Д. Латынцева* 22**ОБЗОРЫ****Функция почек при сердечной недостаточности — предиктор выбора блокаторов РААС***А.Б. Хадзегова* 30**Коронавирусная инфекция и дислипидемия — есть ли связь?***В.А. Ахмедов* 36**КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА****Болезнь Барлоу на примере клинического наблюдения***Е.В. Резник, Ю.Ю. Голубев, Н.В. Юртаева, Д.В. Заяц,**Г.Ю. Ищенко, А.И. Катков, Д.В. Пузенко, Е.А. Новикова,**П.В. Леднев, Г.Н. Голухов* 41**Метаболическая нейропротекция у пациента с хронической сердечной недостаточностью: клинический разбор и результаты исследований***Е.В. Резник, А.М. Алиева, Н.А. Ушакова, Е.С. Крупнова* 49**Низкая приверженность терапии и пути ее преодоления на примере антиагрегантной терапии***Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова* 56

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Калужин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталья Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камильевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**Russian
Medical Inquiry**

T. 7, № 1, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Tat'yana V. Deka

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 329021

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

March 31, 2023

Contents

ORIGINAL RESEARCH**Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study)***M.V. Khutornaya, O.N. Khryachkova, A.V. Sinitskaya, A.O. Poddubnyak, A.V. Ponasenko, V.V. Kashtalap*

5

Gender- and age-specific characteristics of patients with chronic heart failure in real clinical practice*E.V. Reznik, N.A. Ushakova, N.S. Ershov, E.S. Krupnova, E.N. Platonova, O.V. Gavrilova, G.N. Golukhov*

13

Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers*O.V. Tsygankova, N.E. Evdokimova, L.D. Latyntseva*

22

REVIEW ARTICLES**Renal function in patients with heart failure — a predictor for selecting RAAS inhibitors***A.B. Khadzegova*

30

Coronavirus disease and dyslipidemia — is there an association?*V.A. Akhmedov*

36

CLINICAL PRACTICE**Barlow's disease illustrated by a clinical case***E.V. Reznik, Yu.Yu. Golubev, N.V. Yurtaeva, D.V. Zayats, G.Yu. Ishchenko, A.I. Katkov, D.V. Puzenko, E.A. Novikova, P.V. Lednev, G.N. Golukhov*

41

Metabolic neuroprotection in patient with chronic heart failure: a case report and study results*E.V. Reznik, A.M. Alieva, N.A. Ushakova, E.S. Krupnova*

49

Poor patient adherence to medication treatments and solutions for overcoming compliance barriers as illustrated by antiplatelet therapy*F.T. Ageev, M.D. Smirnova, T.V. Fofanova*

56

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergriks, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazylov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhvsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation



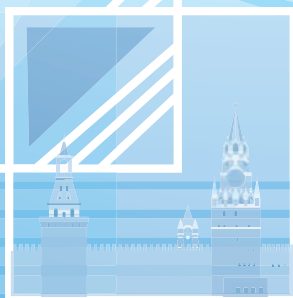
РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

30-й юбилейный

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

21–23 СЕНТЯБРЯ 2023 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12



WWW.SCARDIO.RU

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12

Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования)

М.В. Хуторная, О.Н. Хрячкова, А.В. Сеницкая, А.О. Поддубняк,
А.В. Понасенко, В.В. Кашталап

НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить связь между однонуклеотидными полиморфными вариантами (ОНПВ) генов натрийуретических пептидов, системы антиоксидантной защиты и эндотелиальной функции с развитием инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы: в исследование включено 146 пациентов с ИМ и сохраненной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка. Среди них было 108 мужчин и 38 женщин, средний возраст которых составил 57 (51; 64) лет. В контрольную группу вошли жители г. Кемерово без острого ИМ (n=300, 190 женщин и 110 мужчин), средний возраст которых составил 53 (21; 80) года. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из периферической крови по стандартному протоколу методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Отобрано для исследования 24 полиморфных варианта 14 генов (натрийуретических пептидов, системы антиоксидантной защиты и эндотелиальной функции).

Результаты исследования: в выборке исследуемых пациентов с ИМ без разделения по полу и возрасту выявлены значимые ассоциации с аллельными вариантами генов *CBR1* и *CBR3* (гены карбонилредуктазы 1 и 3 системы антиоксидантной защиты). При разделении пациентов по гендерному признаку выявлены следующие ассоциации: у мужчин протективным эффектом в отношении предрасположенности к развитию ИМ обладают генотипы ОНПВ rs9024 *CBR1*, а также rs1056892 *CBR3* по доминантной модели наследования. Для аллельных вариантов гена *NPR2* (ген рецептора предсердного натрийуретического пептида 2-го типа) продемонстрирован рискованный эффект относительно развития ИМ. У женщин связь изученных генетических факторов с развитием ИМ может быть ассоциирована (по доминантной модели наследования) с ОНПВ rs13288085 и rs7034957 гена *NPR2* и rs9024 гена *CBR1*, а также rs1056892 гена *CBR3*, которые характеризуются протективным эффектом.

Заключение: некоторые полиморфные варианты генов натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты обладают рисковым и протективным эффектом в отношении предрасположенности к развитию ИМ. Полученные предварительные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований выявленных однонуклеотидных полиморфных вариантов в отношении тяжести течения ИМ и риска повторных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда, ген, натрийуретические пептиды, антиоксидантная защита, полиморфные варианты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хуторная М.В., Хрячкова О.Н., Сеницкая А.В. и др. Роль генов систем натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты в формировании риска развития инфаркта миокарда (предварительные результаты пилотного исследования). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):5–12. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12.

Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study)

M.V. Khutorная, O.N. Khryachkova, A.V. Sinietskaya, A.O. Poddubnyak,
A.V. Ponasenko, V.V. Kashfalap

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo,
Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to reveal a relationship of single-nucleotide polymorphic variants of the genes of the natriuretic peptides, antioxidant defense systems and the endothelial function with the development of myocardial infarction.

Patients and Methods: the study included 146 patients with myocardial infarction (MI) and maintained or moderately decreased left ventricular ejection fraction: 108 males and 38 females with a mean age of 57 (51; 64) years. The control group was composed of Kemerovo city residents without acute MI (n=300, 190 females and 110 males). To make the evaluation, genomic DNA was isolated from the peripheral blood by phenol-chloroform extraction according to the standard protocol. Real-time PCR method was used for genotyping. To conduct the study, 24 polymorphic variants of 14 genes (those of the natriuretic peptides, antioxidant defense systems and the endothelial function) were selected.

Results: significant associations with the allelic variants of *CBR1* and *CBR3* genes (carbonyl reductase 1 and 3 genes) of the antioxidant defense system were found in the sample of studied patients with MI (not divided by gender or age). When the patients were divided by

gender, the following associations were found: in males the single-nucleotide polymorphic variant (SNPV) genotypes *CBR1* rs9024 and *CBR3* rs1056892 had the protective effect against susceptibility to myocardial infarction (dominant inheritance pattern). It was demonstrated that allelic variants in the *NPR2* gene (the gene of atrial natriuretic peptide receptor 2) comprised a risk factor for MI development. In females, a relationship between the assessed genetic factors and the MI development (dominant inheritance pattern) could be associated with SNPV genotypes *NPR2* rs13288085 and rs7034957, *CBR1* rs9024, and *CBR3* rs1056892 which are characterized by the protective effect.

Conclusion: some polymorphic variants of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems are associated with the risk and the protective effect against MI susceptibility. The preliminary findings indicate that it is necessary to continue investigations of the identified single-nucleotide polymorphic variants and to assess their impact on the MI severity and the risk of recurrent cardiovascular events in the long-term perspective.

KEYWORDS: myocardial infarction, gene, natriuretic peptides, antioxidant defense, polymorphic variants.

FOR CITATION: *Khutornaya M.V., Khryachkova O.N., Sinitskaya A.V. et al. Role of the genes of the natriuretic peptide and antioxidant defense systems in creating the risk of myocardial infarction development (the preliminary results of a pilot study). Russian Medical Inquiry. 2023;7(1):5–12 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-5-12.*

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на обнадеживающие результаты внедрения программ первичной и вторичной профилактики, а также лечения атеротромбоза, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности и инвалидности во всем мире [1]. Вклад ССЗ в показатели смертности будет продолжать расти главным образом из-за влияния пандемии новой коронавирусной инфекции, а также из-за более низких показателей охвата населения профилактическими программами в странах с низким и средним доходом [2]. Острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ), остаются значимой причиной заболеваемости и смертности от ССЗ в развитых странах [3].

Доказано, что заболевания сердечно-сосудистого континуума имеют мультифакторную природу со значительной генетической составляющей, включая наследственный риск развития ИМ. ССЗ характеризуются сложной генетической структурой с разнообразными комбинациями однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНПВ) [4].

В ранее проведенных отечественными и зарубежными авторами исследованиях была показана связь различных ОНПВ с риском развития и неблагоприятного течения ИМ [5–7]. В первую очередь речь идет о наследственных нарушениях липидного обмена, регуляции сосудистого тонуса, гиперагрегационном и гиперкоагуляционном статусах [8].

Перспективной представляется задача по изучению связи ОНПВ генов воспалительного ответа, миокардиальной и эндотелиальной дисфункции с развившимся ИМ в сибирской популяции. Ранее исследование с оценкой связи генов системного воспалительного ответа было проведено у пациентов в Японии [9]. Исследований с оценкой связи ОНПВ генов системы натрийуретических пептидов в доступной литературе не найдено.

Цель исследования: выявить связь между ОНПВ генов натрийуретических пептидов, системы антиоксидантной защиты и эндотелиальной функции с развитием ИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 146 пациентов (средний возраст 57 (51; 64) лет) с ИМ с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — 50 (46; 56,25) %, госпитализированных в Кузбасский клинический кардиологический диспансер в 2014–2015 гг. в рамках регистрового исследования. Протокол регистра и генетического исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (протокол

№ 63 заседания объединенного локального этического комитета МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» и НИИ КПССЗ от 5 марта 2013 г.). Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное добровольное согласие, его форма также была одобрена локальным этическим комитетом.

Характеристика пациентов с ИМ представлена в таблице 1.

Контрольная группа для проведения сравнительного генетического исследования была представлена популяционной выборкой жителей г. Кемерово без острого ИМ ($n=300$, 190 женщин и 110 мужчин), средний возраст которых составил 53 (21; 80) года. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из периферической крови по стандартному протоколу. Генотипирование выбранных ОНПВ проводили методом ПЦР в режиме реального времени по технологии TaqMan. Всего отобрано 24 ОНПВ 14 генов. Характеристика по-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ИМ
Table 1. Clinical characteristics of patients with MI

Клиническая характеристика Clinical characteristic	Количество пациентов Number of patients, n (%)
Мужчины / Males	108 (74)
Женщины / Females	38 (26)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	117 (80,1)
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе / Medical history of chronic cardiac insufficiency	20 (13,6)
Стенокардия в анамнезе Medical history of angina	46 (31,5)
Сахарный диабет 2 типа Diabetes mellitus, type 2	31 (21,2)
Мультифокальный атеросклероз Multifocal atherosclerosis	5 (3,4)
Хроническая болезнь почек Chronic renal disease	107 (73,2)
Ранее проведенное чрескожное коронарное вмешательство / Earlier percutaneous coronary intervention	7 (4,79)
Ранее проведенное коронарное шунтирование / Earlier coronary by-pass surgery	4 (2,7)

лиморфизмов представлена в таблице 2. Были выбраны ОНПВ тех генов, которые ранее уже были изучены в отношении возможной связи с риском развития ИМ в полногеномных исследованиях (GWAS) и в пилотных исследованиях отдельных ОНПВ. Изучаемые гены отражали наследственные характеристики функционирования систем натрийуретических пептидов, антиоксидантной защиты и эндотелиальную функцию.

Статистический анализ данных проводили в программах GraphPad Prism 8 (GraphPad Software), SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Расчет нормальности распределения выборки осуществляли методом Краскела — Уоллиса. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25Q; 75Q). Для анализа различий частот встречаемости генотипов применяли критерий χ^2 Пирсона либо точный критерий

Таблица 2. Характеристика полиморфных вариантов изученных генов
Table 2. Characteristics of the polymorphic variants of the assessed genes

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism (SNV ID)	Хромосомная позиция в сборке GRCh38p12 Chromosomal position in GRCh38p12	Аллели Ref Allele>Alt Allele	Частота минорного аллеля в «1000 Genomes» (MAF) Minor allele frequency (MAF) in 1000 Genomes	Белок Protein
Семейство натрийуретических пептидов / Family of natriuretic peptides					
NPPA	rs5063	chr1:11847591	C>T	0,073482	Натрийуретический пептид типа А A-type natriuretic peptide
	rs632793	chr1:11850620	A>G	0,425719	
NPPA-AS1	rs198358	chr1:11844019	T>C	0,297524	Нет посттрансляционной модификации No Post-translational modifications
NPPB	rs198388	chr1:11859214	C>G,T	0,436701	Натрийуретический пептид типа В B-type natriuretic peptide
	rs198389	chr1:11859214	A>G	0,356829	
NPPC	rs13305994	chr2:231925558	G>T	0,005618	Натрийуретический пептид типа С C-type natriuretic peptide
	rs79480591	chr2:231925531	T>G	Нет данных / No data	
NPR1	rs9662664	chr1:153683876	T>G	0,464257	Рецептор предсердного натрийуретического пептида 1 Atrial natriuretic peptide receptor 1
	rs28730726	chr1:153681281	G>C	0,464257	
NPR2	rs13288085	chr9:35797830	C>A,T	0,158147	Рецептор предсердного натрийуретического пептида В B-type natriuretic peptide receptor
	rs2236289	chr9:35793710	C>T	0,15655	
	rs7034957	chr9:35801859	C>A	0,3125	
NPR3	rs1847018	chr5:32714555	C>T	0,115615	Рецептор натрийуретического пептида С C-type natriuretic peptide receptor
	rs700923	chr5:32734762	A>C,G,T	0,293331	
	rs16890196	chr5:32739555	A>C,G	0,219249	
Ферменты антиоксидантной системы / Antioxidant system enzymes					
SOD2	rs4880	chr6:159692840	A>G	0,410743	Супероксиддисмутаза 2 (митохондриальная) Superoxide dismutase 2 (mitochondrial)
NCF4	rs1883112	chr22:36860804	G>A,C,T	0,413938	Цитозольный фактор 4 нейтрофилов Neutrophil cytosolic factor 4
CBR1	rs9024	chr21:36073015	G>A,C	0,125998	Карбонилредуктаза (НАДФН) 1 Carbonyl reductase (NADPHN) 1
CBR3	rs1056892	chr21:36146408	G> A	0,427117	Карбонилредуктаза (НАДФН) 3 Carbonyl reductase (NADPHN) 3
CAT	rs1001179	chr11:34438684	C>G,T	0,125599	Каталаза / Catalase
Маркеры эндотелиальной дисфункции / Endothelial dysfunction markers					
NOS3	rs2070744	chr7:150992991	C>G,T	0,234425	Эндотелиальная синтаза оксида азота Endothelial nitric oxide synthase
	rs1799983	chr7:150999023	T>A,G	0,176318	
EDN1	rs5370	chr6:12296022	G>T	0,247404	Эндотелин 1 / Endothelin 1
	rs3087459	chr6:12289406	A>C	0,230032	

Фишера. Ассоциацию ОНПВ генов с предрасположенностью к развитию ИМ оценивали путем вычисления отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) к нему. Частота и эффект рассматриваемых генотипов оценивались по 4 статистическим моделям наследственности (рецессивная, доминантная, овердоминантная, аддитивная). Различия считали статистически значимыми, если $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение связей ОНПВ обозначенных ранее генов показало, что распределение частот практически всех генотипов в группе с ИМ и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга. Полиморфный вариант rs4880 *SOD2* не прошел данный тест на распределение, поэтому был исключен из дальнейшего анализа. В выборке исследуемых пациентов с ИМ без разделения по полу

и возрасту выявлены значимые ассоциации с аллельными вариантами генов *CBR1* и *CBR3* (гены карбонилредуктазы 1 и 3 системы антиоксидантной защиты) (табл. 3).

При разделении пациентов по гендерному признаку выявлены следующие ассоциации: у мужчин протективным эффектом в отношении предрасположенности к развитию ИМ обладают генотипы ОНПВ rs9024 *CBR1*, а также rs1056892 *CBR3* по доминантной модели наследования. Для аллельных вариантов гена *NPR2* (ген рецептора предсердного натрийуретического пептида 2-го типа) продемонстрирован рискованный эффект относительно развития ИМ (табл. 4).

У женщин связь изученных генетических факторов с развитием ИМ может быть ассоциирована (по доминантной модели наследования) с ОНПВ rs13288085 и rs7034957 гена *NPR2* и rs9024 гена *CBR1*, а также rs1056892 гена *CBR3*, которые характеризуются протективным эффектом (табл. 5).

Таблица 3. Ассоциации ОНПВ генов с предрасположенностью к развитию ИМ

Table 3. Association of the SNPV genes with the MI susceptibility

ОНПВ / SNPV	Группа Group	ДТ/ГЗ/МТ / WT/NT/MT	ОШ (95% ДИ) p / OR (95% CI) p			
			Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	Овердоминантная Overdominant	Аддитивная Additive
<i>NPPA</i>						
rs5063 C>T	ИМ / MI (n=146)	132/14/0	0,61 (0,30-1,22) p=0,15	0,0 (0,00-NA) p=0,03	0,72 (0,36-1,46) p=0,36	0,57 (0,30-1,08) p=0,073
	Контроль / Control (n=300)	261/35/3				
rs632793 A>G	ИМ / MI (n=146)	105/148/6	0,74 (0,48-1,14) p=0,17	0,99 (0,55-1,80) p=0,98	0,75 (0,49-1,15) p=0,19	0,86 (0,63-1,17) p=0,33
	Контроль / Control (n=300)	64/59/23				
<i>NPPA-AS1</i>						
rs198358 T>C	ИМ / MI (n=146)	76/61/9	1,34 (0,87-2,06) p=0,18	0,79 (0,33-1,91) p=0,6	1,44 (0,93-2,24) p=0,1	1,16 (0,83-1,64) p=0,39
	Контроль / Control (n=300)	172/107/20				
<i>NPPB</i>						
rs198388 C>T	ИМ / MI (n=146)	48/67/31	0,94 (0,59-1,48) p=0,78	1,13 (0,66-1,95) p=0,66	0,88 (0,57-1,34) p=0,54	1,01 (0,74-1,37) p=0,95
	Контроль / Control (n=300)	85/150/50				
rs198389 A>G	ИМ / MI (n=146)	57/61/28	0,76 (0,49-1,19) p=0,24	1,0 (0,58-1,74) p=0,99	0,78 (0,51-1,20) p=0,25	0,89 (0,65-1,20) p=0,43
	Контроль / Control (n=300)	94/152/53				
<i>NPR1</i>						
rs9662664 T>G	ИМ / MI (n=146)	37/79/30	1,13 (0,70-1,85) p=0,61	0,94 (0,56-1,59) p=0,82	1,15 (0,75-1,76) p=0,53	1,02 (0,76-1,40) p=0,85
	Контроль / Control (n=300)	81/153/65				
<i>NPR2</i>						
rs13288085 C>T	ИМ / MI (n=146)	109/36/1	0,92 (0,57-1,50) p=0,75	0,76 (0,06-9,99) p=0,83	0,93 (0,57-1,52) p=0,78	0,92 (0,58-1,47) p=0,73
	Контроль / Control (n=300)	216/81/2				
rs2236289 C>T	ИМ / MI (n=146)	107/38/1	0,99 (0,61-1,60) p=0,96	0,76 (0,06-9,99) p=0,83	1,0 (0,62-1,62) p=1	0,98 (0,62-1,55) p=0,94
	Контроль / Control (n=300)	216/81/2				
rs7034957 C>A	ИМ / MI (n=146)	104/40/2	1,0 (0,63-1,60) p=0,99	0,67 (0,11-4,23) p=0,67	1,01 (0,64-1,66) p=0,9	0,98 (0,63-1,51) p=0,93
	Контроль / Control (n=300)	211/84/4				
<i>NPR3</i>						
rs1847018 C>T	ИМ / MI (n=146)	110/32/4	1,02 (0,62-1,66) p=0,95	2,29 (0,49-10,71) p=0,29	0,93 (0,56-1,55) p=0,79	1,08 (0,70-1,68) p=0,72
	Контроль / Control (n=300)	223/72/4				
rs700923 A>G	ИМ / MI (n=146)	95/46/5	1,0 (0,64-1,57) p=0,99	1,35 (0,43-4,23) p=0,62	0,96 (0,61-1,52) p=0,86	1,01 (0,70-1,52) p=0,86
	Контроль / Control (n=300)	193/95/11				

Окончание таблицы 3

Table 3 (continued)

ОНПВ / SNPV	Группа Group	ДТ/ГЗ/МТ / WT/HT/MT*	ОШ (95% ДИ) / OR (95% CI) p			
			Доминантная Dominant	Рецессивная Recessive	Овердоминантная Overdominant	Аддитивная Additive
<i>NPR3</i>						
rs16890196 A>G	ИМ / MI (n=146)	100/42/4	0,89 (0,57-1,41) p=0,63	1,62 (0,46-5,67) p=0,47	0,84 (0,52-1,33) p=0,45	0,96 (0,64-1,44) p=0,83
	Контроль / Control (n=300)	199/91/9				
<i>NCF4</i>						
rs1883112 G>A	ИМ / MI (n=146)	38/77/31	0,97 (0,60-1,58) p=0,91	0,80 (0,48-1,34) p=0,39	1,15 (0,75-1,77) p=0,53	0,91 (0,67-1,24) p=0,56
	Контроль / Control (n=300)	73/158/68				
<i>CBR1</i>						
rs9024 G>A	ИМ / MI (n=146)	111/32/3	0,21 (0,13-0,34) p=0,0001	0,09 (0,03-0,31) p=0,0001	0,39 (0,24-0,63) p=0,0001	0,26 (0,17-0,39) p=0,0001
	Контроль / Control (n=300)	120/125/55				
<i>CBR3</i>						
rs1056892 G>A	ИМ / MI (n=146)	68/62/16	0,44 (0,28-0,69) p=0,001	0,52 (0,27-0,98) p=0,037	0,65 (0,42-1,01) p=0,052	0,55 (0,40-0,77) p=0,001
	Контроль / Control (n=300)	81/147/59				
<i>CAT</i>						
rs1001179 C>T	ИМ / MI (n=146)	88/55/0	1,03 (0,66-1,60) p=0,89	0,0 (0,00-NA) p=0,0011	1,33 (0,85-2,08) p=0,21	0,85 (0,58-1,25) p=0,41
	Контроль / Control (n=300)	176/104/17				
<i>NOS3</i>						
rs2070744 C>T	ИМ / MI (n=146)	64/56/26	0,73 (0,47-1,12) p=0,15	1,32 (0,73-2,36) p=0,36	0,63 (0,41-0,98) p=0,037	0,92 (0,68-1,25) p=0,59
	Контроль / Control (n=300)	107/149/44				
rs1799983 T>G	ИМ / MI (n=146)	70/65/11	1,54 (1,01-2,37) p=0,047	0,97 (0,43-2,23) p=0,95	1,58 (1,02-2,45) p=0,039	1,31 (0,93-1,83) p=0,12
	Контроль / Control (n=300)	174/106/20				
<i>EDN1</i>						
rs5370 G>T	ИМ / MI (n=146)	108/34/4	0,86 (0,53-1,40) p=0,55	0,60 (0,18-2,03) p=0,4	0,94 (0,56-1,55) p=0,8	0,85 (0,57-1,28) p=0,43
	Контроль / Control (n=300)	221/66/13				
rs3087459 A>C	ИМ / MI (n=146)	110/33/3	0,86 (0,53-1,41) p=0,56	1,21 (0,27-5,48) p=0,81	0,84 (0,51-1,39) p=0,5	0,90 (0,58-1,40) p=0,65
	Контроль / Control (n=300)	220/74/6				

Примечание. * — ДТ — дикий тип / ГЗ — гетерозигота / МТ — мутантный тип.

Note. * — WT — wild type, HT — heterozygote, MT — mutant type.

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов ОНПВ у мужчин исследуемых групп

Table 4. SNPV prevalence in males of the studied groups

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Генотип Genotype	ИМ / MI (n=108), n (%)	Контрольная группа Control group (n=110), n (%)	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
<i>NPR2</i>	rs2236289	C/C	88 (80)	73 (67,6)	1,00	0,035
		C/TT/T	22 (20)	35 (32,4)	1,93 (1,04-3,58)	
	rs7034957	C/C	71 (65,7)	86 (78,2)	1,00	0,038
		C/A-A/A	37 (34,3)	24 (21,8)	1,88 (1,03-3,45)	
<i>CBR1</i>	rs9024	G/G	43 (39,1)	82 (75,9)	1,00	<0,0001
		A/G-A/A	67 (60,9)	26 (24,1)	0,20 (0,11-0,36)	
<i>CBR3</i>	rs1056892	G/G	47 (43,5)	28 (28,9)	1,00	0,022
		A/G-A/A	61 (56,5)	69 (71,1)	0,51 (0,28-0,91)	

Таблица 5. Частота встречаемости генотипов ОНПВ у женщин исследуемых групп
Table 5. SNPV prevalence in females of the studied groups

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Генотип Genotype	ИМ / MI (n=38), n (%)	Контрольная группа Control group (n=190), n (%)	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
NPR2	rs13288085	C/C	34 (89,5)	128 (67,7)	1,00	0,0034
		C/T-T/T	4 (10,5)	61 (32,3)	0,25 (0,08–0,73)	
	rs7034957	C/C	33 (86,8)	125 (66,1)	1,00	0,007
		C/A-A/A	5 (13,2)	64 (33,9)	0,30 (0,11–0,79)	
CBR1	rs9024	G/G	29 (76,3)	77 (40,5)	1,00	0,00001
		A/G-A/A	9 (23,7)	113 (59,5)	0,21 (0,09–0,47)	
CBR3	rs1056892	G/G	21 (55,3)	53 (27,9)	1,00	0,0014
		A/G-A/A	17 (44,7)	137 (72,1)	0,31 (0,15–0,64)	

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании ОНПВ гена рецептора предсердного натрийуретического пептида В, а также важной составляющей системы антиоксидантной защиты — карбоангидраз — показали связь с развитием ИМ, что может определять их в качестве перспективных маркеров и факторов сердечно-сосудистого риска в первичной профилактике, по аналогии с уже имеющимися моделями генетической предикции риска развития ИМ [10, 11].

Известно, что фермент карбонилредуктаза является одной из нескольких мономерных NADPH-зависимых оксидоредуктаз, обладающих широкой специфичностью к карбонильным соединениям. Нарушения генетической детерминации этого фермента могут ассоциироваться со снижением глобальной антиоксидантной активности организма. Оба изученных нами гена карбонилредуктазы находятся рядом на хромосоме 21q22.12 [12]. При нормальной трансляции гена *CBR1* его белок активно метаболизирует многие токсины из окружающей среды и фармакологические субстраты на фоне химиотерапии (доксорубин). Эксперименты на животных моделях продемонстрировали антиоксидантный эффект гена *CBR1* [13]. Манифестация ряда ОНПВ гена *CBR1* и связанное с этим снижение интенсивности антиоксидантной защиты могут ассоциироваться с прогрессированием атерогенеза за счет ангиотоксических эффектов аэрополлютантов [14]. Ранее проведенные исследования показали, что ряд других ОНПВ гена *CBR1* характеризуется протективными эффектами в отношении развития оксидативного стресса, нейродегенерации, апоптоза и кардиотоксичности [15, 16]. Известны четыре изофермента карбонилредуктазы — *CBR1*, *CBR2*, *CBR3* и *CBR4*. Выявлено, что полиморфные варианты rs9024 и rs1056892 генов *CBR1* и *CBR3* характеризуются миокардиопротективным эффектом при воздействии кардиодепрессорных соединений (при проведении химиотерапии) [17, 18]. О наличии гендерных особенностей трансляции ОНПВ генов карбонилредуктазы ранее в литературе не сообщалось.

Доказано, что концентрации натрийуретических пептидов в циркулирующей плазме могут использоваться для оценки тяжести проявлений сердечной недостаточности, а также клинических эффектов ремоделирования острой ишемии миокарда на фоне атеротромбоза и для прогнозирования риска неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ или после кардиохирургической операции [19].

Ранее определено, что ряд полиморфных вариантов генов системы натрийуретических пептидов и их рецепторов ассоциированы с ССЗ, такими как артериальная гипертония [20], инсульт [21] и ИМ [22]. Доказано, что частота и тяжесть периоперационной дисфункции левого желудочка после кардиохирургического вмешательства были ассоциированы с наличием некоторых ОНПВ генов системы натрийуретических пептидов [23].

Ранее также показаны ассоциации ряда ОНПВ гена предсердного натрийуретического пептида с более высокой агрегационной активностью тромбоцитов [24] и выявлением ИБС в различных популяциях [25, 26]. ОНПВ гена мозгового натрийуретического пептида ассоциировались с сахарным диабетом [27], легочной гипертензией [28] и атеросклеротической реноваскулярной болезнью [29]. При этом в литературе не обнаружено связи изучаемых нами полиморфизмов гена рецепторов натрийуретических пептидов типа В (*NPR2*) с риском развития ИМ, не описаны и гендерные особенности этих генетических маркеров. На наш взгляд, выявленные особенности генетических факторов могут характеризовать уникальные кардиоваскулярные риски у населения Западной Сибири, что ранее уже было показано в наших исследованиях [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты пилотного исследования показали, что некоторые ОНПВ генов натрийуретических пептидов и антиоксидантной защиты обладают рисковым и протективным эффектом в отношении предрасположенности к развитию ИМ. Стоит отметить, что установленные ассоциации имеют гендерные различия. Так, у мужчин аллельные варианты rs2236289 и rs7034957 гена *NPR2* (рецептора натрийуретического пептида типа В) ассоциированы с повышенным риском развития ИМ, а *CBR1* rs9024, *CBR3* rs1056892 снижают риск развития ИМ в 1,5 раза. Для женщин показан протективный эффект полиморфных вариантов rs13288085 и rs7034957 гена *NPR2*, а также rs9024 гена *CBR1*.

Полученные предварительные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований выявленных ОНПВ в отношении тяжести течения ИМ и риска повторных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

Литература / References

1. Bansilal S., Castellano J.M., Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2015;201(Suppl 1):S1–7. DOI: 10.1016/S0167-5273(15)31026-3.
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
3. Lu B., Posner D., Vassy J.L. et al. Prediction of Cardiovascular and All-Cause Mortality After Myocardial Infarction in US Veterans. *Am J Cardiol.* 2022;169:10–17. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.12.036.
4. Гончарова И.А., Королева Ю.А., Слепцов А.А. и др. Генетическая структура подверженности коморбидности сердечно-сосудистого континуума. *Генетика.* 2022;58(10):1197–1209. DOI: 10.31857/S0016675822100034. [Goncharova I.A., Koroleva Yu.A., Sleptcov A.A. et al. Genetic Structure of Susceptibility to Cardiovascular Continuum Comorbidity. *Genetics.* 2022;58(10):1197–1209 (in Russ.)]. DOI: 10.31857/S0016675822100034.
5. Jefferson B.K., Topol E.J. Molecular mechanisms of myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* 2005;30(7):333–374. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2005.02.002.
6. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P. et al. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction. *Mol Biol (Mosk).* 2020;54(2):224–232. DOI: 10.31857/S0026898420020044.
7. Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х. и др. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал.* 2019;24(10):86–90. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-86-90. [Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Khasanova M.X. et al. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(10):86–90 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-86-90.
8. Sejrup J.K., Morelli V.M., Løchen M.L. et al. Myocardial infarction, prothrombotic genotypes, and venous thrombosis risk: The Tromsø Study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(2):247–254. DOI: 10.1002/rth2.12306.
9. Tanaka T., Ozaki K. Inflammation as a risk factor for myocardial infarction. *J Hum Genet.* 2006;51(7):595–604. DOI: 10.1007/s10038-006-0411-8.
10. Chen Q.F., Wang W., Huang Z. et al. Correlation of rs1122608 SNP with acute myocardial infarction susceptibility and clinical characteristics in a Chinese Han population: A case-control study. *Anatol J Cardiol.* 2018;19(4):249–258. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.35002.
11. Li J., Qin R., Wang W. et al. Relationship between SNP rs1764391 and Susceptibility, Risk Factors, Gene-environment Interactions of Acute Myocardial Infarction in Guangxi Han Chinese Population. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020;21(1):79–88. DOI: 10.2174/1389201019666191003150015.
12. Quiñones-Lombrana A., Li N., Del Solar V. et al. CBR1 rs9024 genotype status impacts the bioactivation of lodoxoprofen in human liver. *Biopharm Drug Dispos.* 2018;39(6):315–318. DOI: 10.1002/bdd.2135.
13. Olson L.E., Bedja D., Alvey S.J. et al. Protection from doxorubicin-induced cardiac toxicity in mice with a null allele of carbonyl reductase 1. *Cancer Res.* 2003;63(20):6602–6606. PMID: 14583452.
14. Arias-Pérez R.D., Taborda N.A., Gómez D.M. et al. Inflammatory effects of particulate matter air pollution. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(34):42390–42404. DOI: 10.1007/s11356-020-10574-w.
15. Seo J.H., Kang S.W., Kim K. et al. Environmental Enrichment Attenuates Oxidative Stress and Alters Detoxifying Enzymes in an A53T α -Synuclein Transgenic Mouse Model of Parkinson's Disease. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):928. DOI: 10.3390/antiox9100928.
16. Leong S.L., Chaiyakunapruk N., Lee S.W. Candidate gene association studies of anthracycline-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):39. DOI: 10.1038/s41598-017-00075-1.
17. Blanco J.G., Leisenring W.M., Gonzalez-Covarrubias V.M. et al. Genetic polymorphisms in the carbonyl reductase 3 gene CBR3 and the NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 gene NQO1 in patients who developed anthracycline-related congestive heart failure after childhood cancer. *Cancer.* 2008;112(12):2789–2795. DOI: 10.1002/cncr.23534.
18. Синицкий М.Ю., Цепочкина А.В., Хуторная М.В. и др. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы. *Acta biomedica scientifica.* 2021;6(4):27–38. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.4.3. [Sinitsky M.Yu., Tsepokina A.V., Khutorная M.V. et al. Genetic basis of anthracyclines cardiotoxicity: Literature review. *Acta biomedica scientifica.* 2021;6(4):27–38 (in Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.4.3.
19. Mahla E., Baumann A., Rehak P. et al. N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Identifies Patients at High Risk for Adverse Cardiac Outcome after Vascular Surgery. *Anesthesiology.* 2007;106:1088–1095. DOI: 10.1097/01.anes.0000267591.34626.b0.
20. Pitzalis M.V., Sarzani R., Dessi-Fulgheri P. et al. Allelic variants of natriuretic peptide receptor genes are associated with family history of hypertension and cardiovascular phenotype. *J Hypertens.* 2003;21:1491–1496. DOI: 10.1097/00004872-200308000-00012.
21. Rubattu S., Stanzione R., Di Angelantonio E. et al. Atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in humans. *Stroke.* 2004;35:814–818. DOI: 10.1161/01.STR.0000119381.52589.AB.
22. Gruchala M., Cieciewicz D., Wasag B. et al. Association of the ScaI atrial natriuretic peptide gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Am Heart J.* 2003;145(1):125–131. DOI: 10.1067/mhj.2003.52.
23. Fox A.A., Collard C.D., Shernan S.K. et al. Natriuretic peptide system gene variants are associated with ventricular dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology.* 2009;110(4):738–747. DOI: 10.1097/aln.0b013e31819c7496.
24. Carnevale R., Pignatelli P., Frati G. et al. C2238 ANP gene variant promotes increased platelet aggregation through the activation of Nox2 and the reduction of cAMP. *Sci Rep.* 2017;7(1):3797. DOI: 10.1038/s41598-017-03679-9.
25. Rubattu S., Sciarretta S., Marchitti S. et al. The T2238C Human Atrial Natriuretic Peptide Molecular Variant and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):540. DOI: 10.3390/ijms19020540.
26. Larifla L., Maimaitiming S., Velayoudom-Cephise F.L. et al. Association of 2238T>C polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene with coronary artery disease in Afro-Caribbeans with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2012;25(5):524–527. DOI: 10.1038/ajh.2011.233.
27. Meroufel D.N., Ouhaïbi-Djellouli H., Mediène-Benchekor S. et al. Examination of the brain natriuretic peptide rs198389 single-nucleotide polymorphism on type 2 diabetes mellitus and related phenotypes in an Algerian population. *Gene.* 2015;567(2):159–163. DOI: 10.1016/j.gene.2015.04.073.
28. Jin G., Chen Z., Zhang J. et al. Association of brain natriuretic peptide gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary hypertension and its mechanism. *Biosci Rep.* 2018;38(5):BSR20180905. DOI: 10.1042/BSR20180905.
29. Poreba R., Poczatek K., Gać P. et al. SNP rs198389 (T-381 C) polymorphism in the B-type natriuretic peptide gene promoter in patients with atherosclerotic renovascular hypertension. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(4):219–224. PMID: 19413180.
30. Makeeva O.A., Зыков М.В., Голубенко М.В. и др. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология.* 2013;53(10):16–23. PMID: 24645551. [Makeeva O.A., Zykov M.V., Golubenko M.V. et al. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya.* 2013;53(10):16–23 (in Russ.)]. PMID: 24645551.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хуторная Мария Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-9714-4080.

Хрячкова Оксана Николаевна — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-6620-5960.

Синицкая Анна Викторовна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-4467-8732.

Поддубняк Алена Олеговна — лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0001-7388-356X.

Понасенко Анастасия Валериевна — к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0002-3002-2863.

Кашталап Василий Васильевич — д.м.н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д. 6; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

Контактная информация: Кашталап Василий Васильевич, e-mail: v_kash@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: статья опубликована в рамках научно-исследовательской работы по теме НИИ КПССЗ «Разработка инновационных моделей управления риском разви-

тия болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири» (научный руководитель — академик РАН О.Л. Барбараш), № государственной регистрации 122012000364-5 от 20.01.2022.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.01.2023.

Поступила после рецензирования 10.02.2023.

Принята в печать 27.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Maria V. Khutornaya — junior researcher of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9714-4080.

Oksana N. Khryachkova — C. Sc. (Biol.), junior researcher of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6620-5960.

Anna V. Sinitskaya — C. Sc. (Biol.), junior researcher of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4467-8732.

Alena O. Poddubnyak — assistant researcher of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department,

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7388-356X.

Anastasia V. Ponasenko — C. Sc. (Med.) Head of the Genomic Medicine Laboratory of the Experimental Medicine Department, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3002-2863.

Vasily V. Kashtalap — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3729-616X.

Contact information: Vasily V. Kashtalap, e-mail: v_kash@mail.ru.

Financial Disclosure: the article was published within the research topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases: The Development of Innovative Models for Managing the Risk of the Circulatory System Disease Development with Consideration of Comorbidity Based on the Investigation of Fundamental, Clinical and Epidemiological Mechanisms and Healthcare Organizational Technologies in the Conditions of the Siberian Industrial Region (Academic Advisor — O.L. Barbarash, RAS Academician), State Registration No. 122012000364-5 of 20.01.2022.

There is no conflict of interests.

Received 18.01.2023.

Revised 10.02.2023.

Accepted 27.02.2023.

vitime[®] CARDIO K + MG

AQUASTICK



ЭФФЕКТ ПОДТВЕРЖДЕН
КЛИНИЧЕСКИ

L-АСПАРАГИНАТ = ВЫСОКАЯ
БИОДОСТУПНОСТЬ ИОНОВ К И МГ *

УСИЛЕН ВИТАМИНАМИ Е И В₁
ДЛЯ ЗАЩИТЫ СОСУДОВ

РАСТВОР В СТИКЕ = ЛЕГКОЕ
УСВОЕНИЕ И ДОЗИРОВАНИЕ



УДОБНЫЙ
ПРИЕМ



УСКОРЕННЫЙ
ЭФФЕКТ

ДРУГИЕ ПРОДУКТЫ ЛИНЕЙКИ:



* Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г. и др. О некоторых ролях калия и магния в терапевтической практике // Лечебное дело. 2019. № 2. С. 21–30.



ДОСТОВЕРНОЕ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЕЙ КАЛИЯ И МАГНИЯ В ПЛАЗМЕ КРОВИ



УЛУЧШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АД



УСИЛЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ



УЛУЧШЕНИЕ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ФОНА И САМОЧУВСТВИЯ



ОПТИМАЛЬНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Узнай больше!



VITIME.PRO

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-13-21

Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике

Е.В. Резник^{1,2}, Н.А. Ушакова¹, Н.С. Ершов¹, Е.С. Крупнова¹, Е.Н. Платонова²,
О.В. Гаврилова², Г.Н. Голухов²

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение и описание гендерных и возрастных особенностей пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы: в ретроспективном исследовании с проспективным компонентом были проанализированы данные медицинской документации 197 пациентов с ХСН: стадия и функциональный класс ХСН, сопутствующие заболевания, результаты ЭхоКГ. Через 24 (21, 28) мес. после выписки из стационара при телефонном контакте с пациентом и/или его родственниками, а также при анализе медицинской документации информационной медицинской системы были оценены жизненный статус пациентов, причины смерти в случае наступления летальных исходов.

При анализе полученных результатов пациенты были разделены по полу и возрасту на группы. Группу пациентов среднего возраста составили мужчины от 45 до 59 лет и женщины от 45 до 54 лет — 18 (9,1%) пациентов. В группу пожилого возраста вошли мужчины от 60 до 74 лет и женщины от 55 до 74 лет — 69 (35,1%) пациентов. В группу старческого возраста включены пациенты 75 лет и старше — 110 (55,8%).

Результаты исследования: медиана и интерквартильный размах возраста пациентов составили 74,7 (68, 82) года. В группах среднего и пожилого возраста преобладали мужчины ($p=0,001$), в группе старческого возраста — женщины ($p<0,001$). ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ) статистически значимо чаще диагностировалась у мужчин, чем у женщин ($p=0,006$). Существенных различий в группе ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ (ХСНунФВ) между мужчинами и женщинами не было. ХСН с сохраненной ФВЛЖ (ХСНсФВ) статистически значимо чаще диагностировалась у женщин, чем у мужчин ($p=0,007$). При попарном сравнении ФВЛЖ в возрастных группах у женщин выяснилось, что ХСНунФВ чаще регистрируется в среднем возрасте, чем в пожилом ($p=0,024$) и старческом ($p=0,011$) возрасте. ХСНсФВ чаще регистрируется в старческом возрасте, чем в среднем ($p=0,012$). Статистически значимых различий ФВЛЖ у мужчин в разных возрастных группах выявлено не было. Существенных различий по встречаемости коморбидной патологии между мужчинами и женщинами среднего и пожилого возраста не было, однако в старческом возрасте женщины статистически значимо чаще имели коморбидную патологию, чем мужчины ($p<0,001$).

Заключение: более половины больных с ХСН являются пациентами старческого возраста. Большинство больных с ХСН пожилого возраста — мужчины, старческого — женщины. Гендерные и возрастные особенности необходимо учитывать при ведении пациентов с ХСН при стратификации риска и подборе адекватной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, коморбидность, сопутствующие заболевания, возрастные периоды, гендерные особенности.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Резник Е.В., Ушакова Н.А., Ершов Н.С. и др. Гендерные и возрастные особенности больных с хронической сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):13–21. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-13-21.

Gender- and age-specific characteristics of patients with chronic heart failure in real clinical practice

E.V. Reznik^{1,2}, N.A. Ushakova¹, N.S. Ershov¹, E.S. Krupnova¹, E.N. Platonova²,
O.V. Gavrilova², G.N. Golukhov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Academician G.M. Savel'eva City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess and describe gender- and age-specific characteristics of patients with chronic heart failure (CHF).

Patients and Methods: in this retrospective study with a prospective component the authors analyzed medical records of 197 patients with CHF, including: CHF stage and functional class, co-morbidities, and echocardiography (Echo) findings. Twenty four (21, 28) months after discharging patients from the hospital, telephone follow-up calls were made to the patients and/or their relatives, and medical documentation of the medical information system was reviewed to assess the vital status of patients or the causes of lethal outcomes. For evaluating the obtained results, patients were divided into groups by gender and age. The middle-aged group comprised of males (45 to 59 years) and females (45 to 54 years) — 18 (9.1%) patients. The group of elderly persons included males (60 to 74 years) and females (55 to 74 years) — 69 (35.1%) patients. The senile group consisted of persons aged 75 years and over — 110 (55.8%) patients.

Results: the median and interquartile range of patient age were 74.7 (68, 82) years. In the groups of middle-aged and elderly persons there were more men than women ($p=0.001$), while women prevailed in the senile group ($p<0.001$). The diagnosis of HF with reduced ejection fraction (HFrEF) was established more frequently in males than in females, and the difference was statistically significant ($p=0.006$). There were no statistically significant differences between male and female patients as regards the prevalence of HF with moderately reduced LVEF (HFmrEF). HF with preserved LVEF (HFpEF) was diagnosed more frequently in females than in males, and the difference was statistically significant ($p=0.007$). Using pair-wise comparison of LVEF in women of different age groups, it was shown that HFmrEF was more prevalent in middle-aged than in elderly ($p=0.024$) or senile ($p=0.011$) patients. The prevalence of HFpEF was higher in senile than in middle-aged women ($p=0.012$). No statistically significant differences in LVEF were found between the male patients of different age groups. There were no significant differences between males and females of middle-aged and elderly groups as regards the prevalence of co-morbidities. However, among senile persons co-morbidities were found more frequently in women than in men, and the difference was statistically significant ($p<0.001$).

Conclusion: more than half of the patients with CHF were senile persons. Most patients with CHF in the elderly group were males, and in the senile group — females. It is necessary to consider gender and age-specific characteristics in the management of CHF patients, risk stratification and in the selection of adequate therapy.

KEYWORDS: chronic heart failure, comorbidity, concomitant diseases, age ranges, gender characteristics.

FOR CITATION: Reznik E.V., Ushakova N.A., Ershov N.S. et al. Gender- and age-specific characteristics of patients with chronic heart failure in real clinical practice. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):13–21 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-13-21.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология в течение многих лет занимает лидирующие позиции среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности [1]. Число пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) — неизбежным следствием различных заболеваний сердца и сосудов — ежегодно увеличивается во всем мире [2].

В последнее время наблюдается старение населения: в России ожидаемая продолжительность жизни с 2005 по 2018 г. для мужчин, достигших 60 лет, увеличилась с 13,26 до 16,56 года, для женщин, достигших 55 лет, — с 22,85 до 26,28 года. Общее число лиц старше 60 лет с 2002 по 2020 г. увеличилось с 26,797 млн до 32,806 млн человек [1]. Известно, что эпидемиология ХСН в России имеет четкую гендерную зависимость: 72,5% всех пациентов с ХСН — женщины, средний возраст которых составляет 69,6 года [3]. Частота развития ХСН увеличивается с возрастом.

Известно, что в патогенезе, течении, прогнозе ХСН у мужчин и женщин есть существенные различия [4]. Для женщин более характерно концентрическое ремоделирование миокарда и формирование ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), тогда как для мужчин — эксцентрическое ремоделирование с развитием ХСН с низкой ФВЛЖ [4]. Другие гендерные, а также возрастные особенности ХСН нуждаются в изучении.

Цель исследования — изучение гендерных и возрастных особенностей пациентов с ХСН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективном исследовании с проспективным компонентом были проанализированы данные медицинской документации 197 пациентов с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association) ишемической (постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)) и неишемической (гипертоническое сердце (ГС), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)) этиологии, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН в многопрофильный стационар в период с 2017 по 2018 г.

Пациенты при госпитализации подписывали согласие на медицинские манипуляции и наблюдение. Исследование было одобрено этическим комитетом.

Хроническую сердечную недостаточность, в том числе декомпенсацию ХСН, диагностировали в соответствии

с актуальными на момент постановки диагноза клиническими рекомендациями (при наличии симптомов и/или признаков СН в покое или при физической нагрузке в течение по крайней мере 6 мес. до включения в исследование и при наличии признаков систолической и/или диастолической дисфункции миокарда ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ)). Биомаркеры в реальной клинической практике в момент включения пациентов не исследовались по техническим причинам.

В исследование не включали данные пациентов младше 45 лет, а также пациентов с сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями и гемодинамически значимыми пороками сердца.

Проанализированы данные об этиологии ХСН, стадии и ФК ХСН, сопутствующих заболеваниях, результаты ЭхоКГ (ФВЛЖ, %, по методу Симпсона). Систолическое давление в легочной артерии рассчитывалось неинвазивно по данным трансторакальной ЭхоКГ по пиковой скорости трикуспидальной регургитации с учетом диаметра нижней полой вены и ее коллабирования на вдохе. Легочную гипертензию диагностировали при значениях данного показателя >30 мм рт. ст. [5].

Также оценивался уровень креатинина, проводился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EP1 и индекса коморбидности Charlson [6, 7], представляющего собой балльную систему оценки (от 0 до 40) возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний, используемого для оценки прогноза.

Через 24 (21, 28) мес. после выписки из стационара при телефонном контакте с пациентом и/или его родственниками, а также при анализе медицинской документации информационной медицинской системы были оценены жизненный статус пациентов, частота и причины госпитализаций, основные сердечно-сосудистые события (main adverse coronary event, MACE) за время после индексной госпитализации, причины смерти в случае наступления летальных исходов.

При анализе полученных результатов пациенты были разделены по полу и возрасту на группы. Группу среднего возраста составили мужчины от 45 до 59 лет и женщины от 45 до 54 лет — 18 (9,1%) пациентов. В группу пожилого возраста вошли мужчины от 60 до 74 лет и женщины от 55 до 74 лет — 69 (35,1%) пациентов. В группу старческого возраста включили пациентов 75 лет и старше — 110 (55,8%) пациентов.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика группы**Table 1.** Clinical and demographic characteristics of the group

Клинико-демографические характеристики Clinical and demographic characteristics	Мужчины / Men (n=95)	Женщины / Women (n=102)	p
Возраст, лет / Age, years	71 (64, 77)	80 (75, 85)	<0,001
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	26,1 (23,7, 28,6)	27,6 (25,5, 31,2)	0,105
ФВЛЖ, % / LVEF, %	48 (33, 55)	52 (47, 59)	0,004
Этиология ХСН: / CHF etiology:			
ПИКС / Postinfarction cardiosclerosis, n (%)	73 (76,8)	77 (75,5)	$\chi^2=0,003$, p=0,95
ГС / Hypertensive heart disease, n (%)	17 (17,9)	22 (21,6)	$\chi^2=0,21$, p=0,64
ДКМП / Dilated cardiomyopathy, n (%)	5 (5,3)	3 (2,9)	$\chi^2=0,21$, p=0,64
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension, n (%)	37 (38,9)	33 (32,3)	$\chi^2=0,66$, p=0,41
Хронические неспецифические заболевания легких / Chronic non-specific lung diseases, n (%)	22 (23,2)	10 (9,8)	$\chi^2=5,5$, p=0,019
Заболевания щитовидной железы / Thyroid diseases, n (%)	4 (4,2)	14 (13,7)	$\chi^2=4,3$, p=0,039
Язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки, n (%) Peptic ulcer disease of the stomach/duodenum, n (%)	8 (8,4)	14 (13,7)	$\chi^2=0,91$, p=0,34

Статистическая обработка данных проводилась с помощью IBM SPSS Statistics version 21. Поскольку полученные данные не подчинялись закону нормального распределения, статистическую обработку проводили с помощью непараметрических методов. Центральную тенденцию и дисперсию количественных признаков представляли в виде медианы и интерквартильного размаха, который указывали в скобках (Me (Q1, Q3)). При анализе качественных данных определяли абсолютную и относительную частоту для каждого значения признака. Оценку межгрупповых различий в двух независимых группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Распределение больных в соответствии со значениями двух качественных признаков оценивали с помощью таблиц сопряженности. Для сопоставления групп по качественному признаку использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса (метод максимального правдоподобия). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 197 пациентов: 95 (48,2%) мужчин и 102 (51,8%) женщины. Медиана возраста составила 74,7 (68, 82) года.

Клинико-демографическая характеристика группы представлена в таблице 1. Из перечисленных в национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН лекарственных препаратов ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента были рекомендованы 135 (68,5%) пациентам, антагонисты рецепторов ангиотензина – 55 (27,9%) пациентам, β -адреноблокаторы – 164 (83,2%) пациентам, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 82 (41,6%) пациентам, диуретические препараты – 141 (71,6%) пациенту. Ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, а также ингибитор глюкозо-натриевого котранспортера 2 типа (SGLT2) во время госпитализации и при выписке не были рекомендованы ни одному из указанных пациентов.

Распределение по возрасту среди мужчин и женщин представлено в таблице 2. В группах среднего и пожилого

Таблица 2. Гендерное распределение в возрастных группах пациентов с ХСН**Table 2.** Gender distribution in age groups of CHF patients

Возрастная группа Age group	Мужчины Men (n=95)	Женщины Women (n=102)	p
Средний возраст / Middle-aged (n=18)	15 (83,3%)	3 (16,7%)	0,002
Пожилой возраст / Elderly (n=69)	48 (69,6%)	21 (30,4%)	<0,001
Старческий возраст / Senile (n=110)	32 (29,1%)	78 (70,9%)	<0,001

возраста преобладали мужчины ($p=0,002$ и $p < 0,001$ соответственно), в группе старческого возраста – женщины ($p < 0,001$).

Стадии ХСН и ФК ХСН по NYHA у пациентов в зависимости от возраста представлены на рисунке 1. Самой распространенной в среднем возрасте была IIB стадия ХСН, в пожилом и старческом – IIA стадия. III ФК ХСН был самым распространенным во всех возрастных группах.

Фракция выброса левого желудочка у мужчин и женщин представлена на рисунке 2. ХСН с низкой ФВ (ХСНн-ФВ) существенно чаще диагностировалась у мужчин, чем у женщин. Существенных различий по ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ (ХСНунФВ) между мужчинами и женщинами не было. ХСН с сохраненной ФВЛЖ (ХСНсФВ) существенно чаще диагностировалась у женщин, чем у мужчин.

При попарном сравнении ФВЛЖ в возрастных группах у женщин выяснилось, что ХСНунФВ чаще регистрируется в среднем возрасте, чем в пожилом ($p=0,024$) и старческом возрасте ($p=0,011$). ХСНсФВ чаще регистрируется в старческом возрасте, чем в среднем ($p=0,012$). Статистически достоверных различий ФВЛЖ у мужчин в разных возрастных группах выявлено не было.

Встречаемость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных представлена в таблице 3.

Мужчины чаще имели в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ) – 69 (72,6%), чем женщины, – 54 (52,9%) ($p=0,004$). При оценке встречаемости ИМ в анамнезе в зависимости

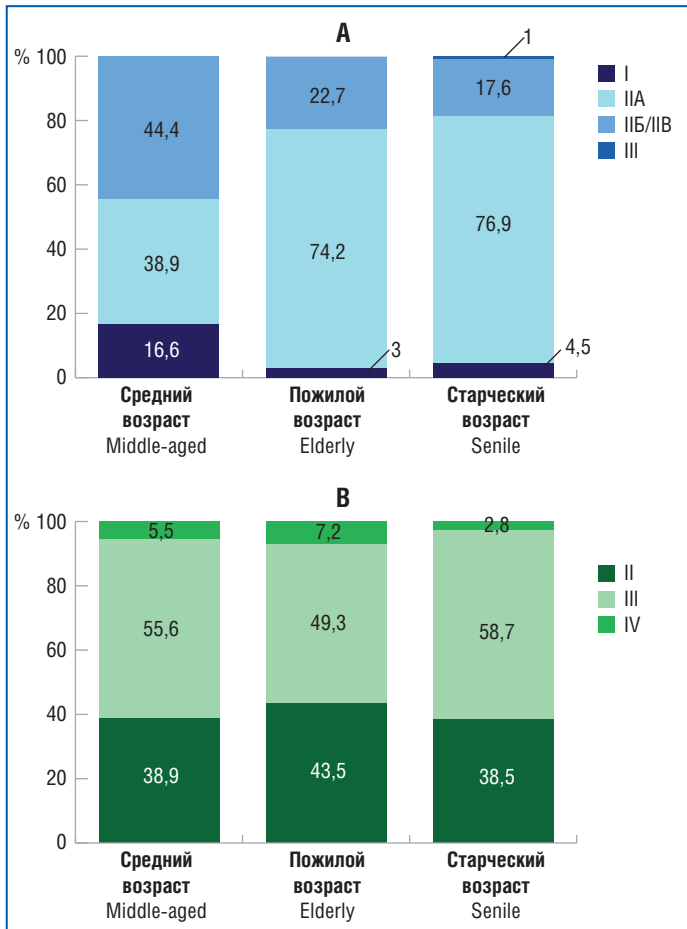


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от стадии ХСН (А) и ФК ХСН по NYHA (В)

Fig. 1. Distribution of patients by HF stage (A) and HF FC according to the NYHA Classification (B)

от пола и возраста было выявлено, что мужчины среднего и старческого возраста чаще, чем женщины, имели ИМ в анамнезе (рис. 3). Среди мужчин и женщин пожилого возраста различий по этому критерию выявлено не было.

Коморбидная патология, учитываемая при расчете индекса коморбидности Charlson (за исключением сахарного диабета и онкологической патологии, пациенты с которыми не включались в исследование), была выявлена у 156 (79,2%) больных с ХСН.

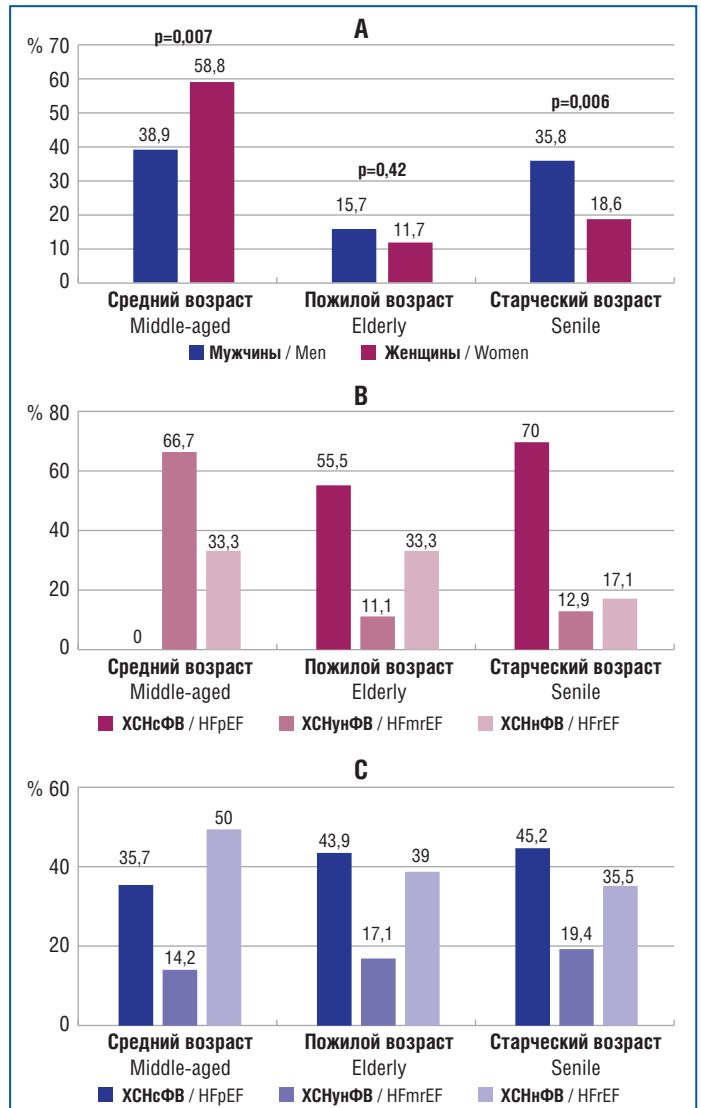


Рис. 2. ФВЛЖ у мужчин и женщин с ХСН.

A — ФВЛЖ у мужчин и женщин с ХСН вне зависимости от возраста; B — ФВЛЖ у женщин с ХСН в зависимости от возраста; C — ФВЛЖ у мужчин с ХСН в зависимости от возраста

Fig. 2. Left ventricular ejection fraction (LVEF) in men and women with CHF.

A — LVEF in men and women with CHF irrespective of age, B — LVEF in women with CHF depending on age, C — LVEF in men with CHF depending on age

Таблица 3. Встречаемость кардиальной патологии у пациентов с ХСН, n (%)

Table 3. Prevalence of heart diseases in patients with CHF, n (%)

Кардиальная патология / Heart disease	Средний возраст / Middle-aged (n=18)	Пожилой возраст / Elderly (n=69)	Старческий возраст / Senile (n=110)
АГ / Arterial hypertension (AH)	15 (83,3) ^a	57 (82,6) ^b	105 (95,4)
2-я степень / AH stage 2	3 (20)	6 (10,5)	14 (13,3)
3-я степень / AH stage 3	12 (80)	51 (89,5)	91 (86,7)
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	7 (38,9)	31 (44,9)	53 (48,2)
пароксизмальная форма / paroxysmal form	1 (14,2)	12 (38,7)	12 (22,6)
персистирующая форма / persistent form	-	2 (6)	7 (13,2)
постоянная форма / permanent form	6 (85,7)	17 (54,8)	34 (64,1)

Примечание. a — $p=0,04$ при сравнении показателя у пациентов среднего и старческого возраста; b — $p=0,005$ при сравнении показателя у пациентов пожилого и старческого возраста.

Note. a — $p=0,04$, when the value is compared in middle-aged and senile patients; b — $p=0,005$, when the value is compared in elderly and senile patients.

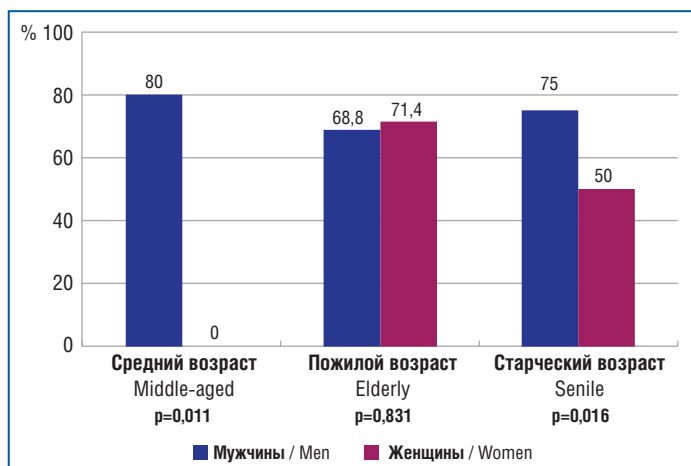


Рис. 3. Встречаемость ИМ в анамнезе у мужчин и женщин разных возрастных групп

Fig. 3. The prevalence of myocardial infarction in the medical history of men and women from different age groups

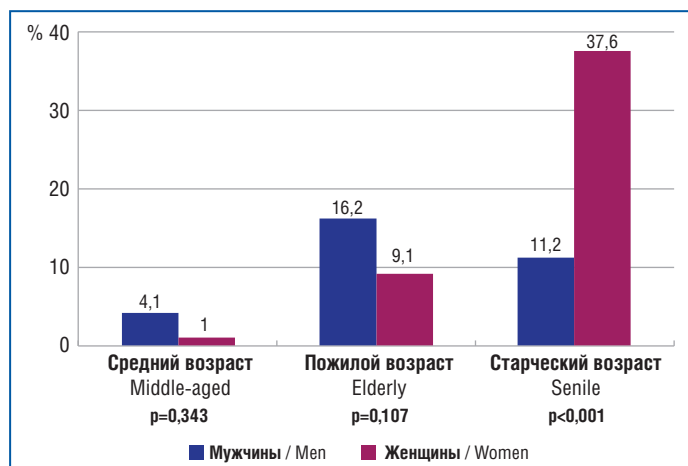


Рис. 4. Встречаемость коморбидной патологии в разных возрастных группах

Fig. 4. The incidence of comorbid pathology in different age groups

Частота встречаемости коморбидной патологии в зависимости от пола и возраста представлена на рисунке 4.

Существенных различий во встречаемости коморбидной патологии между мужчинами и женщинами среднего и пожилого возраста не было, однако в старческом возрасте женщины статистически значимо чаще имели коморбидную патологию, чем мужчины.

В проанализированной медицинской документации ни у одного пациента не было указаний на развитие острого почечного повреждения и острой болезни почек. Встречаемость и стадии хронической болезни почек (ХБП), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) представлены в таблице 4.

Хроническая ишемия головного мозга встречалась в анамнезе у 2 (11,1%), 13 (18,8%) и 47 (42,8%) пациентов среднего, пожилого и старческого возраста соответственно ($p=0,011$ при сравнении показателя у пациентов среднего и старческого возраста, $p<0,001$ при сравнении показателя у пациентов пожилого и старческого возраста). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе имели 1 (5,6%), 9 (13%) и 21 (19,1%) пациент среднего, пожилого и старческого возраста соответственно (статистически значимые различия отсутствовали).

Заболевания легких, такие как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиаль-

ная астма (БА), имелись у 37 (18,8%) пациентов. Заболевания щитовидной железы (первичный гипотиреоз, гипертиреоз, эутиреоидный узловой зоб, аутоиммунный тиреодит) — у 18 (9,1%) пациентов. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (гастроэзофагорефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, хронический гастрит, хронический панкреатит) — у 42 (21,3%) пациентов. Заболевания мочеполового тракта (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, кисты почек) — у 56 (28,4%) пациентов. Заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз позвоночника, ревматоидный артрит, псориатический артрит, подагрический артрит) — у 38 (19,3%) пациентов. Заболевания системы крови (хроническая железодефицитная анемия, B_{12} -дефицитная анемия) — у 27 (13,7%) пациентов. Структура некардиальной патологии описана в таблице 5.

Значение индекса коморбидности Charlson у больных с ХСН увеличивалось с возрастом, составив у пациентов среднего возраста 4,7 (3, 6) балла, у пациентов пожилого возраста — 6,7 (5, 8) балла, у пациентов старческого возраста — 7,6 (6, 9) балла ($p<0,001$ во всех случаях).

Легочная гипертензия встречалась у 6 (33,3%) пациентов среднего возраста, у 23 (33,3%) пациентов пожилого

Таблица 4. Встречаемость и стадии ХБП, значения СКФ при госпитализации у больных с ХСН разных возрастных групп, n (%)

Table 4. The prevalence and stages of CKDs, GFR levels at the time of hospitalization in patients with CHF from different age groups, n (%)

Наличие и степень ХБП Chronic kidney disease (CKD) presence and stage	Средний возраст Middle-aged (n=18)	Пожилой возраст Elderly (n=69)	Старческий возраст Senile (n=110)
ХБП / Chronic kidney disease, n (%)	6 (33,3) ^a	25 (36,2) ^b	71 (64,5)
3-я стадия / Stage 3	5 (83,3)	24 (96)	58 (81,7)
4-я стадия / Stage 4	0	1 (4)	12 (16,9)
5-я стадия / Stage 5	1 (16,7)	0	1 (1,4)
СКФ, мл/мин/1,73 м² / Glomerular filtration rate (GFR), ml/min/1.73 m², Me (Q1, Q3)	62,3 (53, 71,5) ^c	64 (51,5, 76,5) ^b	50,2 (37, 63)

Примечание. a — $p=0,013$ при сравнении показателя у пациентов среднего и старческого возраста; b — $p<0,001$ при сравнении показателя у пациентов пожилого и старческого возраста; c — $p=0,011$ при сравнении показателя у пациентов среднего и старческого возраста.

Note. a — $p=0,013$, when the value is compared in middle-aged and senile patients; b — $p<0,001$, when the value is compared in elderly and senile patients; c — $p=0,011$, when the value is compared in middle-aged and senile patients.

Таблица 5. Среднее число сопутствующей некардиальной патологии и ее структура у больных с ХСН в разных возрастных группах**Table 5.** The average number of concomitant non-cardiac disorders and their structure in patients with CHF from different age groups

Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	Средний возраст Middle-aged (n=18)	Пожилой возраст Elderly (n=69)	Старческий возраст Senile (n=110)
Количество сопутствующих заболеваний / Number of concomitant diseases, Me (Q1, Q3)	2,9 (2, 4) ^a	3,4 (3, 4) ^b	4,1 (3, 5)
Заболевания легких / Lung diseases, n (%)	4 (22,2)	17 (24,6)	16 (14,5)
хронический бронхит, в стадии ремиссии / chronic bronchitis, remission	4 (100)	5 (29,4)	7 (43,7)
ХОБЛ в стадии ремиссии / COPD, remission	0	9 (52,9)	7 (43,7)
БА в стадии ремиссии / bronchial asthma, remission	0	3 (17,6)	2 (12,5)
Заболевания щитовидной железы / Thyroid diseases, n (%)	1 (5,6)	6 (8,7)	11 (10)
гипертиреоз / hyperthyroidism	0	0	1 (9)
первичный гипотиреоз / primary hypothyroidism	0	3 (50)	4 (36,4)
эутиреоидный узловой зоб / euthyroid goiter with nodules	1 (100)	2 (33,3)	5 (45,4)
аутоиммунный тиреоидит / autoimmune thyroiditis	0	1 (16,7)	1 (9)
Заболевания ЖКТ / Diseases of the gastrointestinal tract, n (%)	2 (11,1)	19 (27,5)	21 (19,1)
гастроэзофагеальный рефлюкс / gastroesophageal reflux disease	0	0	1 (4,8)
функциональная диспепсия / functional dyspepsia	0	0	3 (14,3)
язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки, в стадии ремиссии peptic ulcer of the stomach / duodenum, remission	1 (5,6)	7 (36,7)	2 (9,5)
хронический холецистит, в стадии ремиссии / chronic cholecystitis, remission	1 (5,6)	4 (21)	8 (38)
хронический панкреатит, в стадии ремиссии / chronic pancreatitis, remission	0 %	4 (21)	6 (25)
хронический гастрит, в стадии ремиссии / chronic gastritis, remission	0 %	4 (21)	1 (4,8)
Заболевания мочеполового тракта / Diseases of the genitourinary tract, n (%)	7 (38,9)	16 (23,2)	33 (30)
мочекаменная болезнь / urolithiasis	4 (57,1)	0	3 (9,1)
хронический пиелонефрит / chronic pyelonephritis	2 (28,6)	4 (25)	20 (60,1)
хронический гломерулонефрит, в стадии ремиссии / chronic glomerulonephritis, remission	0	1 (6,3)	1 (3,3)
ДГПЖ / benign prostatic hyperplasia	1 (14,2)	7 (43,7)	8 (24,2)
кисты почек / kidney cysts	0	4 (25)	1 (3,3)
Заболевания опорно-двигательного аппарата / Musculoskeletal diseases, n (%)	5 (27,7)	11 (15,9)	22 (20)
остеохондроз позвоночника / vertebral osteochondrosis	3 (60)	8 (72,7)	19 (86,4)
ревматоидный артрит, в стадии ремиссии / rheumatoid arthritis, remission	0	0	1 (4,5)
псориатический артрит, в стадии ремиссии / psoriatic arthritis, remission	0	1 (9,1)	0
подагрический артрит, в стадии ремиссии / gouty arthritis, remission	2 (40)	2 (18,2)	2 (9,1)
Заболевания системы крови / Hematologic diseases, n (%)	3 (16,7)	6 (8,7)	18 (16,4)
хроническая железодефицитная анемия / chronic iron-deficient anemia	3 (100)	6 (100)	17 (94,4)
V₁₂-дефицитная анемия / B₁₂-deficient anemia	0	0	1 (5,6)

Примечание. а — $p=0,007$ при сравнении показателя у пациентов среднего и старческого возраста; b — $p<0,003$ при сравнении показателя у пациентов пожилого и старческого возраста.

Note. a — $p=0,007$, when the value is compared in middle-aged and senile patients; b — $p<0,003$, when the value is compared in elderly and senile patients.

возраста и у 42 (38,2%) пациентов старческого возраста (различия статистически не значимы во всех случаях).

Продолжительность жизни и смертность пациентов спустя 24 (21, 28) мес. после включения в исследование представлены в таблице 6.

В нашей работе через 2 года после включения в исследование среди пациентов, имевших индекс коморбидности Charlson 5 и более баллов, смертность составила 42,3%, тогда как среди больных, имевших менее 5 баллов, летальных исходов не было зарегистрировано ($p=0,011$).

Причины смерти были известны только для 24 пациентов с ХСН (табл. 7).

Среди больных пожилого и среднего возраста преобладают мужчины, среди пациентов старческого возраста — женщины. Возможно, это объясняется тем, что продолжительность жизни у женщин больше, чем у мужчин. Ожидаемая продолжительность жизни для мужчин на 2021 г. составляет 66,7 года, для женщин — 77,6 года [1], т. е. в большинстве случаев женщины чаще, чем мужчины, доживают до старческого возраста. С другой стороны, преобладание женщин среди пациентов старческого возраста может быть обусловлено тем, что у женщин ССЗ развиваются позже, чем у мужчин [8]. В работе В. Vozkurt et al. [9] также отмечено, что у женщин СН, как правило, развивается в более старшем возрасте, чем у мужчин.

Хорошо известно, что у женщин чаще диагностируется ХСН с сохраненной ФВ, что было продемонстрировано в нашем исследовании. В то время как у мужчин изученной группы в старческом возрасте чаще диагностировалась

ОБСУЖДЕНИЕ

Большая часть пациентов с ХСН в нашей работе являются пациентами пожилого и старческого возраста.

Таблица 6. Смертность и продолжительность жизни в течение 24 (21, 28) мес. после включения в исследование у больных с ХСН в разных возрастных группах**Table 6.** Mortality and life expectancy within 24 (21, 28) months after the patients with CHF of different age groups were included in the study

Показатель Index	Средний возраст Middle-aged (n=18)	Пожилой возраст Elderly (n=69)	Старческий возраст Senile (n=110)
Смертность / Mortality, n (%)	10 (8,8)	39 (34,2)	65 (57)
Продолжительность жизни, мес. / Life expectancy, months, Me (Q1, Q3)	22,3 (17, 27)	23,6 (17, 30) ^a	18 (6, 29)

Примечание. $p=0,013$ при сравнении показателей у пациентов пожилого и старческого возраста.Note. $p=0.013$, when the value is compared in elderly and senile patients.

ХСН со сниженной ФВ. В работе E. Eisenberg et al. [10] указано, что «у женщин примерно на 65% реже развивается СН со сниженной ФВ, чем у мужчин, особенно в более молодом возрасте».

Практически у всех больных старческого возраста изученной нами группы диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ), главным образом 3-й степени. В среднем возрасте ГБ диагностирована у 83,3% пациентов, из них у 80% пациентов — 3-й степени. Согласно исследованию G. Ogliairi et al. [11] АД увеличивается с возрастом, что связано с повышением жесткости сосудистой стенки, а также преимущественно у женщин. Также по результатам данной работы повышение систолического АД ассоциируется с ухудшением функционального статуса (уход за собой, передвижение, одевание, кормление и др.) у пожилых пациентов.

В изученной нами группе больных частота встречаемости фибрилляции предсердий при ХСН увеличивается с возрастом. Эти данные схожи с данными эпидемиологического исследования, в котором также показано постепенное увеличение распространенности ФП с возрастом [12]. В изученной группе ХСН у мужчин чаще, чем у женщин, обусловлена перенесенным ИМ. У подавляющего большинства женщин ИМ развился в старческом возрасте. В более молодом возрасте женщины меньше подвержены сердечно-сосудистым катастрофам благодаря гормональному фону.

Имеются данные о том, что при сумме баллов по индексу коморбидности Charlson 5 и более ожидаемая 10-летняя выживаемость равна 21% [6]. В изученной группе в старческом возрасте женщины значительно чаще имеют различную сопутствующую патологию, чем мужчины. В среднем и пожилом возрасте достоверных различий по коморбидности не наблюдалось. Индекс коморбидности Charlson был довольно высоким (4+ балла), ожидаемо повышался с увеличением возраста. Как известно, с возрастом увеличивается число сопутствующих хронических заболеваний, что было продемонстрировано в изученной группе больных, особенно это было характерно для женщин старческого возраста. В нашем исследовании заболевания органов ЖКТ и мочеполовой системы были самыми распространенными некардиальными патологиями у пациентов с ХСН (21,3% пациентов и 28,4% пациентов соответственно). В работе В. Чумбуридзе и соавт. [13], посвященной коморбидным состояниям при систолической СН, на первом месте среди наиболее распространенных несердечных состояний при ХСН были ХОБЛ и бронхоэктазы (26% пациентов). Следующими заболеваниями были остеоартрит (16% пациентов), хроническая дыхательная недостаточность или другие заболевания органов дыхания (14% пациентов), заболевания щитовидной железы (14% паци-

Таблица 7. Причины смерти у больных с ХСН (n=24)**Table 7.** Causes of death in patients with CHF (n=24)

Причина смерти / Cause of death	n (%)
ТЭЛА / Pulmonary embolism	2 (9,1)
Острый ИМ / Acute myocardial infarction	3 (13,6)
Декомпенсация ХСН / Decompensation of chronic heart failure	9 (40,9)
Сепсис / Sepsis	3 (13,6)
Желудочно-кишечное кровотечение / Gastrointestinal bleeding	1 (4,6)
ОНМК / Acute cerebrovascular accident	4 (18,2)

ентов), болезнь Альцгеймера / деменция (9% пациентов), депрессия (8% пациентов), ХПН (7% пациентов) и остеопороз (5% пациентов). В нашем исследовании заболевания легких (хронический бронхит, ХОБЛ, БА) имелись у 18,8% пациентов. ХОБЛ встречалась у 8% пациентов с ХСН. В исследовании A. Gracia Gutiérrez et al. [14] ХОБЛ среди пациентов с ХСНунФВ наблюдалась у 35,8% пациентов. В исследовании V.M. van Deursen et al. [15] были включены 3226 пациентов с ХСН. У большинства (74%) пациентов было по крайней мере одно сопутствующее заболевание, наиболее распространенными из них были ХБП (41% пациентов), анемия (29% пациентов) и сахарный диабет (29% пациентов). Встречаемость ХОБЛ также была велика (15% пациентов). Таким образом, распространенность ХОБЛ при ХСН велика и составляет от 15 до 36% [13–15]. Гипотиреоз и гипертиреоз в исследовании V.M. van Deursen et al. [15] наблюдались у 9% пациентов и 3% пациентов соответственно, что соотносится с результатами нашего исследования, где заболевания щитовидной железы (первичный гипотиреоз, гипертиреоз, эутиреоидный узловый зоб, аутоиммунный тиреоидит) имелись у 9,1% пациентов. Заболевания системы крови (хроническая железodefицитная анемия, V_{12} -дефицитная анемия) в нашем исследовании встречались у 13,7% пациентов. В исследовании A. Gracia Gutiérrez et al. [14] анемия среди пациентов с ХСНунФВ наблюдалась у 35,8%. В нашей работе заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз позвоночника, ревматоидный артрит, псориазический артрит, подагрический артрит) наблюдались у 19,3% пациентов. Это соотносится с результатами исследования В. Чумбуридзе и соавт. [13], где остеоартрит встречался у 16% пациентов. Таким образом, распространенность сопутствующей некардиальной патологии у пациентов с ХСН очень велика, что требует междисциплинарного подхода к таким пациентам.

Известно, что СКФ снижается с возрастом, поэтому у больных старческого возраста значительно чаще диагностируется ХБП, что было подтверждено в нашем исследовании. В работе Г.М. Дадашовой [16] также делается вывод о том, что у пациентов с ХСН мужского и женского пола с возрастом достоверно увеличивается процент встречаемости повышенного уровня креатинина. У многих пациентов развивается кардиоренальный синдром, который предполагает наличие у пациента одновременно дисфункции сердца и почек, что значительно ухудшает прогноз жизни [17]. Наибольшая смертность в течение 2 лет после включения в исследование в изученной когорте больных наблюдалась в старческой группе и у пациентов с большим числом сопутствующей некардиальной патологии. В исследовании Х. Huo et al. [18], посвященном влиянию некардиальных сопутствующих заболеваний на долгосрочные клинические исходы у пациентов после острой декомпенсации СН, из пациентов с тремя или более несердечными сопутствующими заболеваниями 25,7% пациентов умерли в течение 1 года по сравнению с 11,2% пациентов без некардиальной сопутствующей патологии ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большая часть пациентов с ХСН являются пациентами пожилого и старческого возраста. Среди пациентов с ХСН среднего и пожилого возраста преобладают мужчины, среди пациентов старческого возраста — женщины. У женщин пожилого и старческого возраста чаще диагностируется ХСНсФВ, у мужчин старческого возраста — ХСН со сниженной ФВ. ХСН у мужчин чаще, чем у женщин, обусловлена перенесенным ИМ. Частота встречаемости ФП при ХСН увеличивается с возрастом. Сопутствующая некардиальная патология при ХСН выявляется у больных с высокой частотой. Чаще сопутствующая патология встречается у женщин старческого возраста. Наличие коморбидной патологии ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Своевременная диагностика и грамотная коррекция кардиальной и сопутствующей патологии необходимы для мужчин и женщин каждой возрастной группы.

Литература

1. Косолапов В.П., Ярмонова М.В. Анализ высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности взрослого населения как медико-социальной проблемы и поиск путей ее решения. Уральский медицинский журнал. 2021;20(1):58–64.
2. Ziaiean B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
3. Поляков Д.С., Фомин И.В., Вайсберг А.Р. ЭПОХА-Д-ХСН: гендерные различия в прогнозе жизни больных ХСН при острой декомпенсации сердечной недостаточности (часть 2). *Кардиология.* 2019;59(4S):33–43.
4. Piro M., Della Bona R., Abbate A. et al. F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1057–1065. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.065.
5. Резник Е.В., Никитин И.Г. Клинические нормы. *Кардиология.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
6. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
7. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019;18(1):5–66.
8. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786.

9. Bozkurt B., Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13(4):216–223. DOI: 10.14797/mdcj-13-4-216.
10. Eisenberg E., Di Palo K.E., Piña I.L. Sex differences in heart failure. *Clin Cardiol.* 2018;41(2):211–216. DOI: 10.1002/clc.22917.
11. Ogliari G., Smit R.A., Westendorp R.G. et al. Visit-to-visit blood pressure variability and future functional decline in old age. *J Hypertens.* 2016;34(8):1544–1550. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000979.
12. Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501–1517. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
13. Чумбуридзе В., Кикалишвили Т. Коморбидные состояния при хронической сердечной недостаточности: как оптимизировать лечение? *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2018;2(1):280–290.
14. Gracia Gutiérrez A., Grados Saso D., Esteban Cabello E.I. et al. Clinical characteristics of heart failure patients with mid-range ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2022;1–8. DOI: 10.1080/00015385.2022.2059135. Epub ahead of print.
15. Van Deursen V.M., Urso R., Laroche C. et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):103–111. DOI: 10.1002/ejhf.30.
16. Дадашова Г.М. Гендерные и возрастные особенности хронической сердечной недостаточности, ассоциированной с дисфункцией почек. *Кардиология в Беларуси.* 2015;5(42):13–20.
17. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины.* 2019;9(1):5–22.
18. Huo X., Zhang L., Bai X. et al. Impact of Non-cardiac Comorbidities on Long-Term Clinical Outcomes and Health Status After Acute Heart Failure in China. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:883737. DOI: 10.3389/fcvm.2022.883737.

References

1. Kosolapov V.P., Yarmonova M.V. The analysis of high cardiovascular morbidity and mortality in the adult population as a medical and social problem and the search for ways to solve it. *Ural Medical Journal.* 2021;20(1):58–64 (in Russ.).
2. Ziaiean B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(6):368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
3. Polyakov D.S., Fomin I.V., Vaysberg A.R. EPOCHА-D-CHF: gender differences in the prognosis of patients with CHF after acute decompensation (part 2). *Kardiologiya.* 2019;59(4S):33–43 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2654.
4. Piro M., Della Bona R., Abbate A. et al. F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1057–1065. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.065.
5. Reznik E.V., Nikitin I.G. Clinical norms. *Cardiology.* М.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
6. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
7. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(1):5–66 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
8. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
9. Bozkurt B., Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017;13(4):216–223. DOI: 10.14797/mdcj-13-4-216.
10. Eisenberg E., Di Palo K.E., Piña I.L. Sex differences in heart failure. *Clin Cardiol.* 2018;41(2):211–216. DOI: 10.1002/clc.22917.
11. Ogliari G., Smit R.A., Westendorp R.G. et al. Visit-to-visit blood pressure variability and future functional decline in old age. *J Hypertens.* 2016;34(8):1544–1550. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000979.
12. Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501–1517. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
13. Chumburidze V., Kikalishvili T. Comorbidities in Heart Failure: How to Optimize the Treatment? *Emergency cardiology and cardiovascular risks.* 2018;2(1):280–290 (in Russ.).

14. Gracia Gutiérrez A., Grados Saso D., Esteban Cabello E.I. et al. Clinical characteristics of heart failure patients with mid-range ejection fraction. *Acta Cardiol.* 2022;1–8. DOI: 10.1080/00015385.2022.2059135. Epub ahead of print.
15. Van Deursen V.M., Urso R., Laroche C. et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):103–111. DOI: 10.1002/ehf.30.
16. Dadashova G.M. Gender and age features of chronic heart failure associated with renal dysfunction. *Cardiology in Belarus.* 2015;5(42):13–20 (in Russ.).
17. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2019;9(1):5–22 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
18. Huo X., Zhang L., Bai X. et al. Impact of Non-cardiac Comorbidities on Long-Term Clinical Outcomes and Health Status After Acute Heart Failure in China. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:883737. DOI: 10.3389/fcvm.2022.883737.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Резник Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

Ушакова Наталья Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2740-5679.

Ершов Никита Сергеевич — аспирант кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1272-3201.

Крупнова Екатерина Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6088-080X.

Платонова Елена Николаевна — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0001-5198-9531.

Гаврилова Ольга Владимировна — к.м.н., заместитель главного врача по клинко-экспертной работе ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0002-9864-1222.

Голухов Георгий Натанович — академик РАН, д.м.н., заместитель председателя Общественного совета при Департаменте здравоохранения города Москвы, президент ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0002-0161-005X.

Контактная информация: Резник Елена Владимировна, e-mail: elenaresnik@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.01.2023.

Поступила после рецензирования 01.02.2023.

Принята в печать 28.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Reznik — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; therapist, cardiologist, specialist in functional diagnostics and ultrasound diagnostics, Academician G.M. Savel'eva City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevskiy str., Moscow, 119415, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

Natalya A. Ushakova — postgraduate student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2740-5679.

Nikita S. Ershov — postgraduate student of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1272-3201.

Ekaterina S. Krupnova — postgraduate student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6088-080X.

Elena N. Platonova — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Issues, Academician G.M. Savel'eva City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevskiy str., Moscow, 119415, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5198-9531.

Olga V. Gavrilova — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Issues, Academician G.M. Savel'eva City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevskiy str., Moscow, 119415, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9864-1222.

Georgiy N. Golukhov — Academician of RAS, Dr. Sc. (Med.), Deputy Chairman of the Public Council at Moscow City Health Department, President of Academician G.M. Savel'eva City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevskiy str., Moscow, 119415, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0161-005X.

Contact information: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 09.01.2023.

Revised 01.02.2023.

Accepted 28.02.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры

О.В. Цыганкова^{1,2}, Н.Е. Евдокимова¹, Л.Д. Латынцева¹¹НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение компартментов жировых депо и некоторых кардиометаболических маркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), предиабетом и абдоминальным ожирением.

Материал и методы: в одноцентровое открытое рандомизированное исследование на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН включено 64 человека (из них 32 — мужчины) с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением. Проведены стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, оценка уровней N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного C-реактивного белка (вЧСРБ) плазмы крови, ультразвуковая липометрия эпикардального и предбрюшинного жировых депо.

Результаты исследования: медиана возраста включенных в исследование мужчин — 58,00 [54,25; 60,00] года, женщин — 58,00 [56,00; 59,00] года. Масса тела у мужчин была выше по сравнению с женщинами ($p=0,036$). Уровень NT-proBNP у женщин оказался ниже, чем у мужчин ($p=0,036$), как и скорость клубочковой фильтрации ($p=0,034$). Толщина эпикардального и предбрюшинного жира была сопоставима у мужчин и женщин, толщина подкожного жира была выше у женщин ($p=0,001$). Наименьшая концентрация NT-proBNP в плазме крови отмечена у мужчин с ожирением 3-й степени. У женщин с ожирением 2-й и 3-й степени концентрация вЧСРБ плазмы была выше, чем у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени ($p=0,047$). У женщин обнаружена прямая связь средней силы между уровнями NT-proBNP и вЧСРБ ($r=0,375$, $p=0,034$).

Заключение: в изучаемой выборке у мужчин значения массы тела, скорости клубочковой фильтрации и концентрации NT-proBNP в плазме крови были выше в сравнении с этими показателями у женщин. Уровень NT-proBNP при ожирении 3-й степени у мужчин оказался минимальным, лишь незначительно превышая диагностический предел. Самые высокие показатели вЧСРБ зарегистрированы у женщин с ожирением 2-й и 3-й степени, что акцентирует их провоспалительный статус. Висцеральные эпикардальные и предбрюшинные жировые компартменты не отличались значимо у лиц обоих полов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, предиабет, ожирение, NT-proBNP, C-реактивный белок, эпикардальный жир, премезентериальный жир, подкожный жир, мужчины, женщины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Латынцева Л.Д. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):22–29. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.

Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers

O.V. Tsygankova^{1,2}, N.E. Evdokimova¹, L.D. Latyntseva¹¹Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the fat depot compartments and some cardiometabolic risk markers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF), prediabetes and abdominal obesity.

Patients and Methods: this randomized open single-center study was carried out in the Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS and included 64 subjects (32 of them were males) with CHFpEF, prediabetes and abdominal obesity. The standard general clinical examination and laboratory tests, measurements of NT-proBNP and high-sensitivity C-reactive protein (CRP) in blood plasma, as well as ultrasonography for imaging epicardial and preperitoneal fat depots (lipometry) were used to evaluate patients.

Results: median age of the studied male patients was 58.00 [54.25; 60.00] years, female patients — 58.00 [56.00; 59.00] years. Males had a higher body weight as compared to females ($p=0.036$). The level of NT-proBNP in women was lower than in men ($p=0.036$), just as the glomerular filtration rate ($p=0.034$). The thickness of the epicardial and preperitoneal fat layers were similar in men and women, while the

subcutaneous fat layer was thicker in women ($p=0.001$). Male patients with grade 3 obesity had the lowest NT-proBNP concentration in blood plasma. In women with grade 2 and 3 obesity the concentration of high-sensitivity C-reactive protein (CRP) in blood plasma was higher than in women with overweight and grade 1 obesity ($p=0.047$). A moderate linear relationship between NT-proBNP and high-sensitivity CRP levels was found in female patients ($r=0.375$, $p=0.034$).

Conclusion: body weight measurements, glomerular filtration rates and NT-proBNP concentrations in blood plasma were higher in the studied sample of men as compared to those in women. Male patients with grade 3 obesity had the minimal NT-proBNP level (just slightly above the diagnostic limit). The highest high-sensitivity CRP measurements were reported in women with grade 2 and 3 obesity which underscores their proinflammatory status. No significant differences in the visceral epicardial and preperitoneal fat compartments were found between male and female patients.

KEYWORDS: chronic heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes, obesity, NT-proBNP, C-reactive protein, epicardial fat, premesenteric fat, subcutaneous fat, males, females.

FOR CITATION: Tsygankova O.V., Evdokimova N.E., Latyntseva L.D. Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):22–29 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни, возрастающим распространением ожирения, инсулинорезистентности и применения цитотоксических лекарственных препаратов, множественным воздействием на миокард других метаболических факторов, ростом числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) как финального этапа кардиоренометаболического континуума приобретают все большую значимость [1, 2]. В последние годы особое внимание уделяется изучению ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), что обусловлено как широкой распространенностью, так и трудностями диагностики и лечения этого состояния [3]. По сравнению с пациентами, страдающими ХСН со сниженной фракцией выброса, пациентов с ХСНсФВ чаще госпитализируют не по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а из-за сопутствующих заболеваний (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа) [4]. Данные исследований, посвященных изучению особенностей гуморальных и структурно-функциональных характеристик пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением, (АО) ограничены.

Цель исследования: изучение компартментов жировых депо и некоторых кардиометаболических маркеров у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН проводится интервенционное одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО», включающее 4 последовательных периода: скрининг, вводный период (в течение 4 нед. до рандомизации, когда все пациенты будут принимать оригинальный метформин пролонгированного действия в дозе 1000–1500 мг/сут с оценкой его переносимости), рандомизация (группа метформина и группа сравнения) и основной период — наблюдение, клинические, лабораторные и инструментальные исследования у пациентов двух указанных групп на фоне базовой терапии ХСНсФВ (52 нед., или 12 мес.). В настоящее время закончен этап набора и исходного обследования пациентов.

В исследование включено 64 человека (из них 32 — мужчины).

Критерии включения: лица мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет; предиабет и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), установленные не менее чем за 3 мес. до скрининга^{1,2}; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в период скрининга или в течение 12 мес. до него; структурные поражения сердца — расширение левого предсердия (ЛП) (определяется по крайней мере одним из следующих значений: ширина (диаметр) ЛП $\geq 3,8$ см, или длина ЛП $\geq 5,0$ см, или площадь ЛП ≥ 20 см², или объем ЛП ≥ 55 мл, или индекс объема ЛП ≥ 29 мл/м²) или гипертрофия ЛЖ (определяется толщиной межжелудочковой перегородки или толщиной задней стенки ЛЖ $\geq 1,1$ см), подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 мес. до начала участия в исследовании; концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл (для пациентов с фибрилляцией предсердий NT-proBNP > 365 пг/мл); АО (окружность талии > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин); офисное артериальное давление (АД) $\leq 140/85$ мм рт. ст., в том числе на фоне оптимальной антигипертензивной терапии; применение оптимально подобранного лечения ХСН в течение минимум 3 мес. до скрининга.

Критерии невключения: непереносимость метформина; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; эндокринопатии, кроме предиабета; острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце (аортокоронарное шунтирование, чрескожная коронарная ангиопластика или вальвулопластика) в анамнезе; симптомы острой декомпенсированной ХСН с уровнем NT-proBNP ≥ 900 пг/мл на момент обследования или за последние 3 мес.; применение биологически активных добавок, гипогликемических препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 мес. до включения и/или во время исследования; беременность, лактация; частое употребление алкоголя / алкоголизм (определяется как потребление более 10 ед. алкоголя в неделю [1 ед. = 200 мл сухого вина, 500 мл пива или 50 мл 40% спиртного напитка]); наркомания; другие противопоказания согласно инструкции по медицинскому применению оригинального метформина пролонгированного высвобождения. Все пациенты дали

¹ Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (дата обращения: 27.11.2022).

² Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 (дата обращения: 27.11.2022).

информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 48 от 08.06.2021).

Исходное обследование пациентов включало анализ демографических характеристик и данных анамнеза. Проведены общеклиническое обследование, стандартная антропометрия. Лабораторные исследования включали определение концентрации креатинина с расчетом СКФ по формуле CKD-EPI, оценку состояния углеводного обмена (содержание глюкозы и инсулина в плазме крови натощак, уровень гликированного гемоглобина) и липидного профиля (общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности, а также определение уровня NT-проBNP методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) плазмы иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения — 0,1 мг/л). Дополнительно рассчитывали индексы инсулинорезистентности:

$HOMA-R = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ ($\geq 2,7$ свидетельствует о наличии инсулинорезистентности);

$FIRI = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 25$ ($\geq 2,7$ свидетельствует о наличии инсулинорезистентности);

$\text{Индекс триглицериды (ТГ)} = \ln [ТГ (мг/дл) \times \text{глюкоза плазмы натощак (мг/дл)} / 2]$ (общепринятые значения, характерные для инсулинорезистентности, отсутствуют).

Толщину эпикардиальной, премезентериальной и подкожной жировой ткани определяли с помощью ультразвуковой липометрии [5]. Описание количественных признаков представлено в виде медианы и квартилей (Ме [Q1; Q3]), в связи с распределением изучаемых переменных, отличным от нормального, согласно критерию Колмогорова — Смирнова. Используются стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна — Уитни для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку; критерий Краскела — Уоллиса для сравнения трех независимых выборок. Группы по частотам сравнивали с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Для оценки корреляционных связей проведен анализ Спирмена. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Для анализа данных использовали статистическую программу SPSS 20.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было скринировано 122 пациента с клиническими признаками ХСН, структурным поражением сердца (расширением ЛП или гипертрофией ЛЖ), ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, а также АО и предиабетом. В исследование включены 64 (52,5%) пациента с диагностическим для ХСН уровнем NT-проBNP ≥ 125 пг/мл. Среди остальных 58 обследованных с уровнем NT-проBNP < 125 пг/мл, у которых диагноз ХСН был клинически высоковероятен, но не подтвержден высоким значением NT-проBNP, были 37 (63,8%) мужчин с медианой возраста 57,00 [52,00; 59,00] года и 21 (36,2%) женщина с медианой возраста 58,00 [53,00; 60,00] года. Уровень NT-проBNP у мужчин составил 35,00 [20,50; 60,00] пг/мл, у женщин — 43,00 [22,50; 59,50] пг/мл. По описанным по-

казателям группы не различались между собой ($p=0,681$). Среди мужчин, не включенных в исследование, ожирение 1-й степени было у 18 (48,6%), 2-й степени — у 6 (16,2%), 3-й степени — у 4 (10,8%). Среди женщин по 8 (38,1%) пациентов страдали ожирением 1-й и 2-й степени.

Медиана возраста мужчин, включенных в исследование, составила 58,00 [54,25; 60,00], женщин — 58,00 [56,00; 59,00] года. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, ФК ХСН по NYHA, уровням систолического и диастолического АД, частоте сердечных сокращений, показателям липидного и углеводного обмена, уровню аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, вчСРБ в сыворотке крови (табл. 1). Показатели всех трех индексов, использованных для оценки инсулинорезистентности, свидетельствовали о ее наличии как у мужчин, так и у женщин. Классической картины метаболической дислипидемии — высокого уровня ТГ в сочетании с низкой концентрацией ХС-ЛПВП — в нашем исследовании не выявлено, что, вероятно, связано с приемом статинов каждым 5-м пациентом. Среди мужчин доля курящих и бывших курильщиков (отказ от курения > 12 мес. назад) была больше. Значения массы тела ожидаемо были выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p=0,036$) при отсутствии различий индекса массы тела (ИМТ).

Известно, что нарушение гломерулярной фильтрации ведет к увеличению концентрации NT-проBNP, так как экскреция этого пептида осуществляется почками. В нашем исследовании, несмотря на то, что показатели СКФ у женщин были ниже, чем у мужчин, значения NT-проBNP у женщин оказались ниже, чем у мужчин.

Структура сопутствующей патологии и получаемое лечение представлены на рисунках 1 и 2.

В таблице 2 представлены параметры ультразвуковой липометрии эпикардиального, предбрюшинного и подкожного жира. При оценке жировых компартментов показано, что толщина эпикардиального и предбрюшинного жира сопоставима у мужчин и женщин, тогда как толщина подкожного жира выше у женщин ($p=0,001$).

При анализе содержания NT-проBNP у пациентов с ХСНсФВ была показана корреляция его концентрации со степенью ожирения у мужчин. Так, при ожирении 3-й степени у мужчин концентрация NT-проBNP в плазме крови оказалась в 2,4 раза ниже, чем у мужчин с ожирением 1-й степени, и в 2,8 раза ниже, чем у мужчин с ожирением 2-й степени (табл. 3). У женщин с разной степенью ожирения уровни NT-проBNP не различались. Концентрация NT-проBNP в плазме при ожирении 3-й степени лишь незначительно превышала диагностический предел как у мужчин, так и у женщин.

У женщин с ожирением 2-й и 3-й степени уровень вчСРБ плазмы был выше по сравнению с женщинами с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени (табл. 4). У мужчин эти показатели существенно не различались между пациентами с разной степенью ожирения. Корреляционный анализ продемонстрировал прямую связь средней силы уровней NT-проBNP и вчСРБ ($r=0,375$, $p=0,034$) у женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

К современным ключевым биомаркерам ССЗ, используемым в рутинной клинической практике, относят кардиоспецифические изоформы тропонинов и натрий-уретические пептиды (НУП). Последние служат ключевы-

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО**Table 1.** Major clinical and laboratory characteristics of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes and abdominal obesity

Показатель / Indicator	Мужчины / Males (n=32)	Женщины / Females (n=32)	p
Возраст, лет, / Age, years, Me [Q1; Q3]	58,00 [54,25; 60,00]	58,00 [56,00; 59,00]	0,797
ФК ХСН по NYHA / CHF FC by NYHA, n (%):			
I	9 (28,1)	10 (31,3)	0,840
II	15 (46,9)	20 (62,5)	0,496
III	8 (25,0)	2 (6,3)	0,077
Статус курения / Smoking status, n (%):			
не курит / non-smoker	9 (28,1)	27 (84,4)	0,015
бывший курильщик / former smoker	16 (50,0)	3 (9,4)	0,008
курит / smoker	7 (21,9)	2 (6,3)	0,118
Масса тела, кг / Body weight, kg, Me [Q1; Q3]	106,65 [94,73; 122,05]	93,55 [86,40; 111,0]	0,036
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me [Q1; Q3]	33,49 [30,04; 37,52]	35,56 [32,90; 40,89]	0,096
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg, Me [Q1; Q3]	136,00 [128,50; 142,00]	137,00 [124,50; 143,00]	0,861
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg, Me [Q1; Q3]	84,50 [78,00; 90,00]	84,00 [74,50; 90,00]	0,814
ЧСС, в 1 мин / HR, per min, Me [Q1; Q3]	74,00 [66,00; 86,50]	68,50 [63,50; 74,00]	0,120
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l, Me [Q1; Q3]	95,50 [86,25; 102,75]	82,50 [77,00; 87,75]	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² / eGFR, ml/min/1.73 m ² , Me [Q1; Q3]	74,19 [65,71; 81,22]	66,29 [61,19; 75,06]	0,038
Общий холестерин, мг/дл / Total cholesterol, mg/dl, Me [Q1; Q3]	168,05 [147,25; 224,98]	186,00 [146,73; 234,83]	0,432
ТГ, мг/дл / TG, mg/dl, Me [Q1; Q3]	128,35 [88,70; 190,85]	131,00 [88,73; 185,10]	0,914
ХС-ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dl, Me [Q1; Q3]	89,00 [62,00; 161,60]	86,00 [72,00; 146,90]	0,888
ХС-ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dl, Me [Q1; Q3]	47,15 [38,23; 58,43]	50,90 [44,48; 69,03]	0,115
АЛТ, ммоль/л / ALT, mmol/l, Me [Q1; Q3]	21,50 [16,25; 32,50]	21,00 [16,25; 30,50]	0,687
АСТ, ммоль/л / AST, mmol/l, Me [Q1; Q3]	20,50 [17,00; 24,75]	19,00 [17,00; 23,00]	0,572
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/l, Me [Q1; Q3]	6,50 [6,03; 6,80]	6,30 [6,00; 6,58]	0,140
Инсулин натощак, мкЕд/мл / Fasting insulin, μU/ml, Me [Q1; Q3]	12,45 [8,50; 23,00]	10,55 [9,13; 18,98]	0,663
Индекс HOMA-IR / HOMA-IR index, Me [Q1; Q3]	3,41 [2,38; 6,76]	3,04 [2,45; 5,28]	0,537
Индекс FIRI / FIRI index, Me [Q1; Q3]	3,07 [2,14; 6,32]	2,73 [2,21; 4,75]	0,519
Индекс ТГ/глюкоза / TG/glucose index, Me [Q1; Q3]	8,92 [8,48; 9,34]	8,91 [8,50; 9,27]	0,957
Гликированный гемоглобин / Glycated hemoglobin, %, Me [Q1; Q3]	6,00 [5,63; 6,30]	5,90 [5,70; 6,30]	0,925
NT-проBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml, Me [Q1; Q3]	174,00 [127,00; 409,75]	129,50 [126,25; 158,50]	0,040
вЧСРБ, мг/л / hsCRP, mg/ml, Me [Q1; Q3]	3,05 [1,13; 6,45]	2,50 [1,00; 4,45]	0,320

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, HR — heart rate.

Таблица 2. Параметры ультразвуковой липометрии у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО, Me [Q1; Q3]**Table 2.** Parameters of fat ultrasound (lipometry) in patients with CHFpEF, prediabetes and AO, Me [Q1; Q3]

Показатель / Indicator	Мужчины / Males (n=32)	Женщины / Females (n=32)	p
Толщина эпикардального жира (парастеральный доступ, систола), мм Epicardial fat thickness (parasternal view, systole), mm	6,50 [5,10; 8,38]	6,80 [4,75; 9,08]	0,846
Толщина эпикардального жира (эпигастральный доступ, систола), мм Epicardial fat thickness (epigastric view, systole), mm	9,30 [7,13; 11,23]	8,90 [5,90; 9,85]	0,253
Толщина предбрюшинного жира, мм / Preperitoneal fat thickness, mm	16,90 [14,60; 21,15]	16,55 [14,29; 20,18]	0,867
Толщина подкожного жира, мм / Subcutaneous fat thickness, mm	15,60 [10,10; 19,98]	20,00 [17,04; 22,50]	0,001

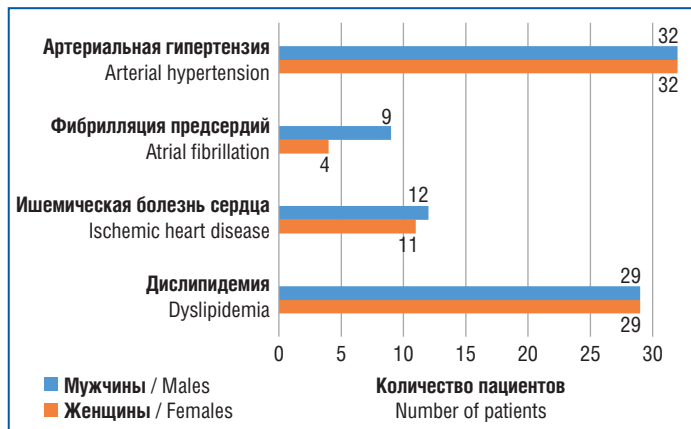


Рис. 1. Структура сопутствующей кардиологической патологии у мужчин и женщин в изучаемой выборке

Fig. 1. Structure of cardiac co-morbidities in males and females of the studied sample

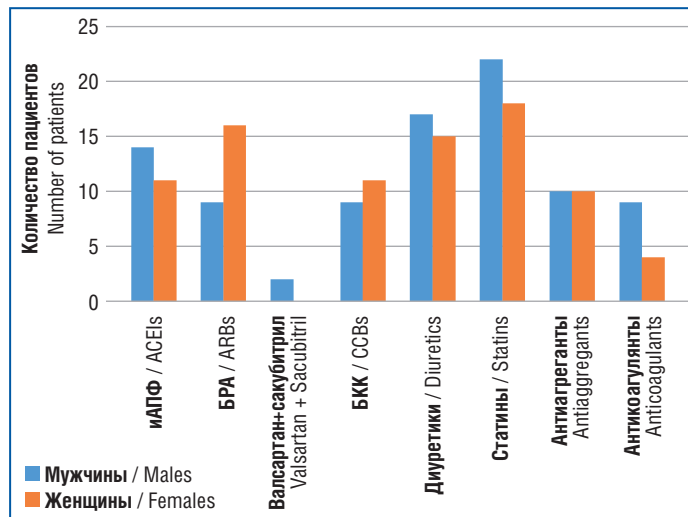


Рис. 2. Структура получаемой кардиотропной терапии у мужчин и женщин в изучаемой выборке.

иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов

Fig. 2. Structure of the cardiotropic drugs taken by males and females in the studied sample.

ACEIs — angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin II receptor blockers, CCBs — calcium-channel blockers

ми диагностическими и прогностическими ориентирами для пациентов с ХСН, независимо от ФВ. При ХСН в ответ на увеличение давления в камерах сердца и их последующее растяжение секреция НУП повышается. Вместе с тем, по данным отечественных и зарубежных публикаций, уровень НУП изменяется при целом ряде состояний, помимо ХСН: ожирении или дефиците массы тела, гипогонадизме, ишемической болезни сердца, остром коронарном синдроме, фибрилляции предсердий, почечной недостаточности, интенсивных физических нагрузках, приеме вальсартана + сакубитрила, гормональных контрацептивов, кардиотоксических препаратов (при лечении онкологических заболеваний), а также влиянии ложноположительных факторов интерференции [6]. Существуют убедительные наблюдения, которые свидетельствуют об обратной зависимости между уровнями НУП и ИМТ как у пациентов с ХСН, так и у пациентов без нее [7, 8]. Этот факт важно учитывать, принимая во внимание неуклонно возрастающую распространенность ожирения во всем мире [7].

В нашем исследовании лишь у 52,5% пациентов с симптомами и признаками ХСНсФВ, предиабетом и АО уровень NT-proBNP превысил диагностические для него значения. Среди 58 (47,5%) пациентов, у которых уровень NT-proBNP оказался <125 пг/мл, преобладали мужчины,

более чем 2/3 которых страдали ожирением, в том числе 4 пациента — морбидным. У 16 (76,2%) не включенных в исследование женщин зарегистрировано ожирение 1-й и 2-й степени в равных долях. Можно предположить, что недостижение диагностического уровня NT-proBNP у ряда пациентов обусловлено ожирением. Вышедшее в 2019 г. «Практическое руководство Ассоциации СН Европейского общества кардиологов по использованию концентраций НУП» рекомендует для достижения диагностической точности маркеров у пациентов с ожирением (не ранжируя его по степени) снизить установленные пороговые концентрации до 50% [7]. Однако в отечественных и зарубежных рекомендациях, посвященных диагностике и лечению ХСН, референсные значения НУП для таких пациентов остаются прежними. В то же время в актуальных европейских согласительных документах указано, что у части (до 20%) пациентов с инвазивно дока-

Таблица 3. Уровень NT-proBNT у пациентов с различной степенью ожирения, Ме [Q1; Q3]

Table 3. NT-proBNT level in patients with different obesity grades, Me [Q1; Q3]

Показатель / Indicator	Ожирение 1-й степени / Grade 1 obesity	Ожирение 2-й степени / Grade 2 obesity	Ожирение 3-й степени / Grade 3 obesity	p
Мужчины / Males				
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	305,00 [131,75; 721,75] (n=12)	348,00 [137,00; 819,00] (n=7)	126,50 [125,00; 128,25] (n=6)	0,012 p ₁₋₂ =0,773 p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,008
Женщины / Females				
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	130,00 [127,25; 156,50] (n=14)	275,00 [129,75; 542,75] (n=6)	129,00 [126,75; 165,75] (n=10)	0,050

Примечание: n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

Таблица 4. Уровень вЧСРБ в зависимости от степени ожирения, Me [Q1; Q3]**Table 4.** hsCRP level versus obesity grade, Me [Q1; Q3]

Показатель Indicator	Избыточная масса тела и ожирение 1-й степени Overweight and grade 1 obesity	Ожирение 2-й и 3-й степени Grade 2 and 3 obesity	p
Мужчины / Males			
вЧСРБ, мг/л hsCRP, mg/l	2,95 [0,95; 6,95] (n=18)	3,50 [2,05; 6,30] (n=13)	0,594
Женщины / Females			
вЧСРБ, мг/л hsCRP, mg/l	1,75 [1,00; 2,90] (n=16)	4,40 [1,60; 8,78] (n=16)	0,047

Примечание: n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

занной ХСНсФВ, особенно сопровождающейся ожирением, показатели НУП ниже диагностических значений³ [9].

В исследовании F.H. Verbrugge et al. [10] продемонстрировано, что у пациентов с ХСНсФВ и нормальным уровнем НУП при медиане наблюдения 32 [8; 54] мес. риск смерти и повторных госпитализаций оказался выше по сравнению с пациентами без ХСН. Этот факт подчеркивает важность выделения фенотипа пациентов «с подтвержденной ХСН без повышения НУП» и детальной проработки алгоритмов диагностики, а также лечения и возможностей оценки его эффективности. Механизмы, приводящие к снижению концентрации НУП при ожирении, до конца не выяснены. Существуют предположения о снижении высвобождения НУП и роли в этом процессе эпикардального жира либо об увеличении их клиренса [11–13]. У пациентов с нарушениями углеводного обмена экспоненциально повышена продукция гликозилированных липидов и белков, в том числе идут процессы «засахаривания» предшественника мозгового НУП в 71 положении, что способно ингибировать превращение прогормона в активный мозговой НУП и NT-proBNP, снижая в итоге их концентрацию в сыворотке крови [14].

В исследовании J. Vaishnav et al. [15] участвовало 3 группы пациентов с ХСНсФВ: первая — без ожирения (n=17, 7 мужчин), вторая — с ожирением 1-й и 2-й степени (n=26, 11 мужчин), третья — с морбидным ожирением (n=46, 10 мужчин). У госпитализированных пациентов с ХСНсФВ уровень NT-proBNP был обратно пропорционален ИМТ, а максимально снижен он был при ожирении 3-й степени как у мужчин, так и у женщин. В нашем исследовании у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО только у мужчин продемонстрированы наиболее низкие значения NT-proBNP при морбидном ожирении по сравнению с мужчинами с ожирением 1-й или 2-й степени. Максимальные значения NT-proBNP у мужчин, и у женщин наблюдались при ожирении 2-й степени, а у мужчин с ожирением 3-й степени они были статистически значимо ниже показателей в группе с ожирением 1-й и 2-й степени. Среди женщин с морбидным ожирением уровень NT-proBNP достигал значений, сопоставимых с показателями у женщин с ожирением 1-й степени, однако эта тенденция не достигла статистической значимости (p=0,235) при сравнении с пациентками с ожирением 2-й степени. К сожалению, половой

состав выборок большинства исследований не позволяет детализировать закономерности влияния ожирения у мужчин и женщин на уровень НУП, что указывает на необходимость крупных исследований.

В отличие от уровня NT-proBNP толщина эпикардального жира у мужчин и женщин в нашем исследовании не отличалась, так же как и ФК ХСН по NYHA. У мужчин и женщин была сопоставима толщина премезентериального жира, одного из депо висцерального жира, в котором проходит частичный клиренс НУП [7]. Отсутствие половых различий в компартментах висцерального жира, показанное в нашей работе, не характерно, поскольку выраженные висцеральные жировые депо более свойственны мужчинам с метаболическим синдромом [16]. Этот факт отражает метаболически неблагоприятную «висцерализацию» ожирения у женщин, включенных в наше исследование. В то же время толщина подкожного жира у женщин была закономерно больше, чем у мужчин, что, в свою очередь, может объяснить снижение содержания NT-proBNP у женщин, ассоциированное с усиленным метаболизмом НУП, поскольку адипоциты подкожной жировой ткани в высокой степени экспрессируют рецепторы его клиренса [17].

По данным литературы, уровень НУП у женщин выше, чем у мужчин, что чаще всего связывают с влиянием половых гормонов. Сообщалось, что эстрогены оказывают стимулирующее влияние на образование НУП, а андрогены, напротив, ингибируют его, хотя описания точных механизмов этих взаимодействий в настоящее время нет [6]. В нашем исследовании уровень NT-proBNP у мужчин был выше, чем у женщин, что можно объяснить возрастом включенных в исследование пациенток, большинство из которых находились в постменопаузе, а также большей активацией нейрогуморальных систем у мужчин с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Необходимо отметить и тенденцию (не достигшую статистической значимости, что может быть связано с небольшим числом наблюдений) к большей частоте ХСН III ФК (NYHA) у мужчин, что могло повлиять на показатели NT-proBNP. Обследованные нами мужчины чаще курили в прошлом или курят в настоящее время. Влияние курения на уровень NT-proBNP при ХСН не изучено, в настоящее время существуют лишь данные, полученные на выборках пациентов без ХСН, демонстрирующие независимую положительную связь между уровнем NT-proBNP ≥ 125 пг/мл и курением [18, 19].

Кроме того, обратное влияние на уровень НУП оказывает СКФ. Снижение последней приводит к уменьшению клиренса НУП и повышению его концентрации в сыворотке крови [7]. У обследованных нами мужчин увеличение уровня NT-proBNP сопровождалось высокими значениями расчетной СКФ по сравнению с показателями у женщин, что не объясняет различие в уровнях НУП у мужчин и женщин.

Среди включенных в исследование мужчин двое принимали валсартан в комплексе с ингибитором неприлизина — сакубитрилом, повышающим концентрацию мозгового НУП. Вместе с тем фермент неприлизин не расщепляет NT-proBNP, концентрацию которого мы оценивали в нашей работе. Именно поэтому ингибирование неприлизина валсартаном + сакубитрилом никак не отразилось на концентрации NT-proBNP в плазме [6].

Авторы вторичного анализа многоцентрового рандомизированного клинического исследования RELAX выделяют

³ Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 (дата обращения: 27.11.2022).

«тучный» фенотип ХСНсФВ, который, по сравнению с пациентами с ХСНсФВ без ожирения, сопряжен с эскалацией процессов системного воспаления и высокими уровнями его биомаркеров, в том числе СРБ [20]. Женщины с ХСНсФВ и предиабетом (в нашей работе АО наблюдалось у всех пациентов), включенные в наше исследование, продемонстрировали более высокие значения вЧСРБ при ожирении 2-й и 3-й степени по сравнению с теми, чей ИМТ находился в диапазоне избыточной массы тела или ожирения 1-й степени. При подобном сравнении данная закономерность у мужчин не обнаружена. Действительно, выделение «тучного фенотипа» ХСНсФВ в целом и, особенно, среди женщин клинически значимо и требует особого подхода, учитывая большой объем плазмы крови, частое концентрическое ремоделирование ЛЖ, дилатацию правого желудочка и его дисфункции, более выраженный провоспалительный статус, большой общий эпикардиальный объем сердца в сочетании с парадоксально низким уровнем NT-proBNP [21].

К ограничениям исследования можно отнести одноцентровой характер, небольшую выборку мужчин и женщин с различной степенью ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный первый этап исследования дает основания предполагать отсутствие стандартного гуморального ответа в виде повышения NT-proBNP у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО в возрасте 45–60 лет. Практически у половины (47,5%) обследованных нами пациентов обоих полов с симптомами и клиническими признаками ХСН, а также со структурным поражением сердца уровень NT-proBNP был <125 пг/мл. У включенных в исследование мужчин масса тела, расчетные значения СКФ, уровень NT-proBNP в плазме крови оказались выше, чем у женщин. В то же время у мужчин при наличии морбидного ожирения уровень NT-proBNP оказался минимальным. Самый высокий уровень вЧСРБ зарегистрирован в объединенной группе женщин с ожирением 2-й и 3-й степени, что акцентирует провоспалительный статус этих пациенток, ассоциированный с вероятным неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Оценка висцеральных эпикардиальных и предбрюшинных жировых компартментов не продемонстрировала значимых отличий у лиц обоих полов, что не характерно для женской когорты и свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях у женщин в постменопаузе. Таким образом, определены структурные и гуморальные патогенетические предпосылки для воздействия метформина с пролонгированным высвобождением, учитывая его множественные кардиоренометаболические плейотропные эффекты, описанию которых у изучаемой когорты мужчин и женщин будет посвящена следующая статья.

Литература

1. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Веретюк В.В. и др. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки. Сахарный диабет. 2022;25(6):535–547. DOI: 10.14341/DM12916.
2. Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. Атеросклероз. 2017;13(4):42–46. DOI: 10.15372/ATER20170407.
3. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: In Perspective. Circ Res. 2019;124(11):1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.

4. Ather S., Chan W., Bozkurt B. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
5. Рябиков А.Н., Малютина С.К., Гулиев З. и др. Способ диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии. Патент 2677526. Опубликовано 17.01.2019.
6. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4140. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140.
7. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21(6):715–731. DOI: 10.1002/ehfj.1494.
8. Sugisawa T., Kishimoto I., Makino H. et al. Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study. Endocr J. 2010;57:727–733. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-067.
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
10. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J. 2022;43(20):1941–1951. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab911.
11. Chen-Tournoux A., Khan A.M., Baggish AL. et al. Effect of weight loss after weight loss surgery on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels. Am J Cardiol. 2010;106:1450–1455. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.076.
12. Packer M. Questioning the obvious: does dyspnoea really matter in heart failure? Eur Heart J. 2018;39:2822–2824. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy354.
13. Singh S., Pandey A., Neeland I.J. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(5):649–655. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.09.006.
14. Semenov A.G., Postnikov A.B., Tamm N.N. et al. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site. Clin Chem. 2009;55(3):489–98. DOI: 10.1373/clinchem.2008.113373.
15. Vaishnav J., Chasler J.E., Lee Y.J. et al. Highest Obesity Category Associated With Largest Decrease in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2020;9(15):e015738. DOI: 10.1161/JAHA.119.015738.
16. Palmer B.F., Clegg D.J. The sexual dimorphism of obesity. Mol Cell Endocrinol. 2015;402:113–119. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
17. Benomar K., Espiard S., Loyer C. et al. Hormones natriurétiques et syndrome métabolique: mise au point [Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances]. Presse Med. 2018;47(2):116–124 (In French). DOI: 10.1016/j.lpm.2017.12.002.
18. Aujollet N., Meyer M., Cailliod R. et al. High N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker of lung cancer? Clin Lung Cancer. 2010;11(5):341–345. DOI: 10.3816/CLC.2010.n.043.
19. Nadruz W.J., Gonçalves A., Claggett B. et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):629–637. DOI: 10.1002/ehfj.511.
20. Reddy Y.N.V., Lewis G.D., Shah S.J. et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. Mayo Clin Proc. 2019;94(7):1199–1209. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
21. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4436. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4436.

References

1. Tsygankova O.V., Evdokimova N.E., Veretyuk V.V. et al. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. Diabetes mellitus. 2022;25(6):535–547 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12916.
2. Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Lатынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Cardiovascular continuum: from risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). Atherosclerosis. 2017;13(4):42–46. (in Russ.). DOI: 10.15372/ATER20170407.

3. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
4. Ather S., Chan W., Bozkurt B. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
5. Ryabikov A.N., Malyutina S.K., Guliev Z. et al. Method of diagnostics of metabolic syndrome by ultrasonic lipometry. Patent № 2677526. Date of publication: 17.01.2019 (in Russ.).
6. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4S):4140 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140.
7. Mueller C., McDonald K., de Boer RA. et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715–731. DOI: 10.1002/ejhf.1494.
8. Sugisawa T., Kishimoto I., Makino H. et al. Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study. *Endocr J.* 2010;57:727–33. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-067.
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
10. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J.* 2022;43(20):1941–1951. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab911.
11. Chen-Tournoux A., Khan A.M., Baggish AL. et al. Effect of weight loss after weight loss surgery on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels. *Am J Cardiol.* 2010;106:1450–1455. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.076.
12. Packer M. Questioning the obvious: does dyspnoea really matter in heart failure? *Eur Heart J.* 2018;39:2822–2824. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy354.
13. Singh S., Pandey A., Neeland I.J. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):649–655. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.09.006.
14. Semenov A.G., Postnikov A.B., Tamm N.N. et al. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site. *Clin Chem.* 2009;55(3):489–98. DOI: 10.1373/clinchem.2008.113373.
15. Vaishnav J., Chasler J.E., Lee Y.J. et al. Highest Obesity Category Associated With Largest Decrease in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(15):e015738. DOI: 10.1161/JAHA.119.015738.
16. Palmer B.F., Clegg D.J. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;402:113–119. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
17. Benomar K., Espiard S., Loyer C. et al. Hormones natriurétiques et syndrome métabolique: mise au point [Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances]. *Presse Med.* 2018;47(2):116–124. French. DOI: 10.1016/j.jpm.2017.12.002.
18. Aujollet N., Meyer M., Cailliod R. et al. High N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker of lung cancer? *Clin Lung Cancer.* 2010;11(5):341–345. DOI: 10.3816/CLC.2010.n.043.
19. Nadruz W.J., Gonçalves A., Claggett B. et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):629–637. DOI: 10.1002/ejhf.511.
20. Reddy Y.N.V., Lewis G.D., Shah S.J. et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1199–1209. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
21. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4436. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4436.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Цыганкова Оксана Васильевна — д.м.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Евдокимова Наталья Евгеньевна — аспирант, м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-3772-1058.

Латынцева Людмила Дмитриевна — к.м.н., зав. терапевтическим отделением клиники НИИТПМ, с.н.с. лаборатории неотложной кардиологии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-1913-5231.

Контактная информация: Цыганкова Оксана Васильевна, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Источник финансирования: работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 31.01.2023.

Поступила после рецензирования 15.02.2023.

Принята в печать 27.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Oksana V. Tsygankova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Emergency Treatment with Endocrinology and Occupational Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; senior researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry and Hormonal Testing of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Natalya E. Evdokimova — postgraduate student, junior researcher of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3772-1058.

Lyudmila D. Latyntseva — C. Sc. (Med.), Head of the Clinic Therapeutic Department, senior researcher of the Laboratory of Emergency Cardiology, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1913-5231.

Contact information: Oksana V. Tsygankova, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Funding source: the study was partly carried out under the State Assignment within Budget Topic, Reg. No. 122031700094-5.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 31.01.2023.

Revised 15.02.2023.

Accepted 27.02.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-30-35

Функция почек при сердечной недостаточности — предиктор выбора блокаторов РААС

А.Б. Хадзегова

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.В. Владимирского, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы отмечается тенденция к увеличению распространенности хронической болезни почек (ХБП) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). ХБП — известное сопутствующее заболевание при ХСН, которое ассоциируется со снижением выживаемости, тогда как сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти при ХБП. При ХСН необходимо своевременное выявление ХБП для оценки прогноза, выработки стратегии и тактики лечения и, тем самым, предупреждения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. С учетом распространенности ХБП при ХСН актуальна разработка стратегий назначения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы из-за их нефропротективного действия с антипротеинурическим и антипролиферативным эффектами, которые дополнительно могут повышать выживаемость. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, такой как фозиноприл, может быть особенно полезен при лечении пациентов с ХСН. Фозиноприл подвергается ферментативному гидролизу преимущественно в печени и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта с образованием фозиноприлата, который выводится в равной степени почками и печенью. При нарушении функции почек сниженное выведение фозиноприлата с мочой компенсируется усилением выведения печенью. Фозиноприл в меньшей степени, чем эналаприл и лизиноприл, накапливается у пациентов с ХБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, функция почек, хроническая болезнь почек, фозиноприл, фозиноприлат, нефропротекция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Хадзегова А.Б. Функция почек при сердечной недостаточности — предиктор выбора блокаторов РААС. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):30–35. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-30-35.

Renal function in patients with heart failure — a predictor for selecting RAAS inhibitors

A.B. Khadzegova

M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Over the last few years, there has been an increasing trend in the prevalence of chronic kidney diseases (CKD) in patients with chronic heart failure (CHF). CKD is a well-known comorbidity in chronic heart failure, associated with lower survival rates, while cardiovascular complications are the leading cause of death among patients with CKD. The ability to identify early CKD in patients with CHF is critical for estimating prognosis, developing treatment strategy and tactics, and ultimately for preventing cardiovascular and renal complications. Considering the CKD prevalence in CHF, it is important to develop strategies for the administration of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in view of their nephroprotective action with antiproteinuric and antiproliferative effects that can be also associated with improved survival. An angiotensin converting enzyme inhibitor such as fosinopril appears particularly beneficial for the treatment of CHF patients. Fosinopril undergoes enzymatic hydrolysis primarily in the liver and gastrointestinal mucosa and is converted to fosinoprilat which is eliminated equally by the kidneys and liver. In patients with renal dysfunction, the decreased fosinoprilat elimination with urine is compensated by the increased hepatic metabolism. Fosinoprilat exhibits less accumulation than enalapril or lisinopril in patients with CKD.

KEYWORDS: chronic heart failure, renal function, chronic kidney disease, fosinopril, fosinoprilat, nephroprotection.

FOR CITATION: Khadzegova A.B. Renal function in patients with heart failure — a predictor for selecting RAAS inhibitors. Russian Medical Inquiry. 2023;7(1):30–35 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-30-35.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным синдромом с плохим прогнозом. За 20-летний период наблюдения за репрезентативной выборкой пациентов, проживающих на европейской части Российской Федерации, было установлено, что распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) выросла с 6,1 до 8,2% [1]. За 16 лет наблюдения в 3,4 раза увеличилось число тяжелых пациентов с ХСН III–IV ФК —

с 1760 тыс. до 5997 тыс. Такая динамика была обусловлена достоверным увеличением возраста больных и частоты перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) как причины ХСН [2].

С увеличением возраста пациентов и частоты коморбидности экспоненциально увеличивается частота встречаемости ХСН. По данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН, из 19 276 больных с ХСН артериальная гипертензия (АГ) имеется у 98,7%, ишемическая болезнь сердца

(ИБС) — у 63,3%, ИМ в анамнезе — у 15,8%, сахарный диабет (СД) — у 16,6%, фибрилляция предсердий (ФП) — у 12,3%, ожирение — у 46,9% [1, 2]. Средний возраст этих больных на 2014 г. составил $69,9 \pm 12,2$ года [2]. Ограничением этого популяционного исследования является то, что в нем отсутствуют данные о распространенности хронической болезни почек (ХБП). Ожидается, что распространенность ХБП при ХСН выше, чем в общей популяции, так как у них общие факторы риска, такие как пожилой возраст, АГ, СД, дислипидемия, ожирение. Результаты эпидемиологических исследований в РФ показали, что у лиц трудоспособного возраста ХБП отмечается в 16% случаев, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ее частота возрастает до 26%, при наличии ХСН признаки ХБП выявляются более чем у трети пациентов¹. Схожая тенденция отмечается во всем мире.

Хроническая болезнь почек и ХСН

За период с 2001 по 2016 г. отмечена тенденция к увеличению распространенности ХБП у больных с ХСН. Об этом свидетельствует анализ 118 клинических исследований, в которых приняли участие 215 508 пациентов с ХСН (у 51%

больных была ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), у 27% — с сохраненной) [3]. Сопутствующие заболевания были самыми частыми в европейских исследованиях (37%), за которыми следуют исследования в Северной Америке (26%). Предполагаемая распространенность курения, АГ, СД, ИБС и ХБП была выше в исследованиях, проведенных исключительно в Северной Америке (рис. 1).

В представленных исследованиях по ХСН сопутствующие заболевания выявлены в целом у 48% больных, однако при ХСН с низкой ФВЛЖ (ХСНнФВЛЖ) коморбидность выявлена у 51% против 27% при ХСН с сохраненной ФВЛЖ (ХСнсФВЛЖ), т. е. четко прослеживается зависимость между величиной ФВЛЖ и коморбидностью. Распространенность АГ и ФП была самой высокой в исследованиях с ХСНнФВЛЖ (89 и 30% соответственно), тогда как гиперлипидемия, ИБС и ХБП чаще встречались в исследованиях по ХСнсФВЛЖ (72, 50,6 и 41,6% соответственно) (рис. 2) [3].

В 94 исследованиях, посвященных лечению ХСНнФВЛЖ, распространенность сопутствующих заболеваний, включая АГ, ФП, ХБП, увеличивалась с течением времени. Тен-

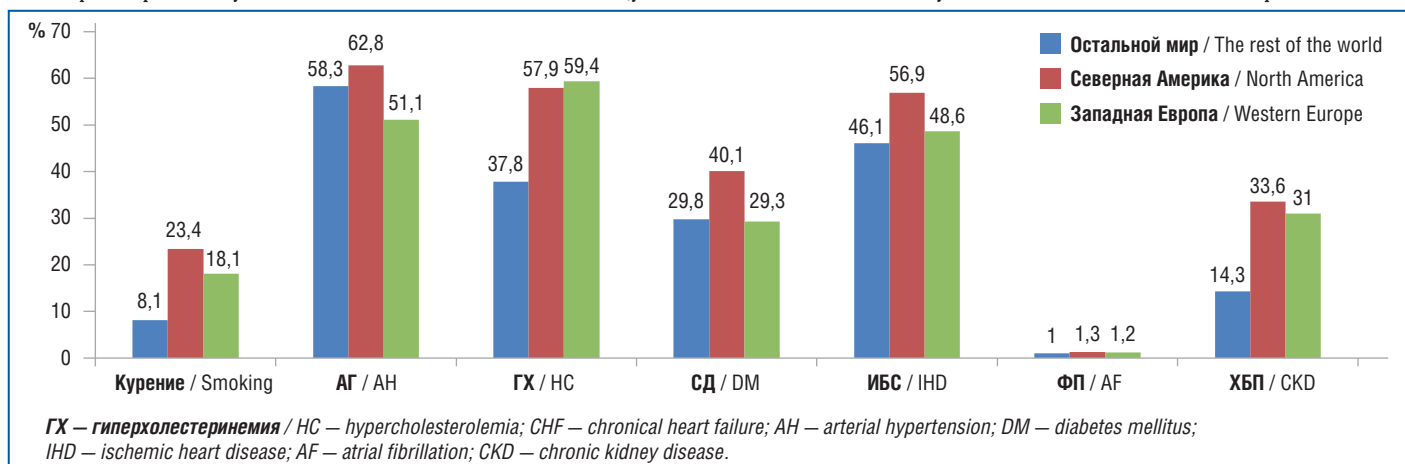


Рис. 1. Кардиальная коморбидность в клинических исследованиях по ХСН, опубликованных за период с 2001 по 2016 г., по регионам [3]

Fig. 1. Cardiovascular comorbidity in the clinical studies of CHF published over the period from 2001 to 2016 by region [3]

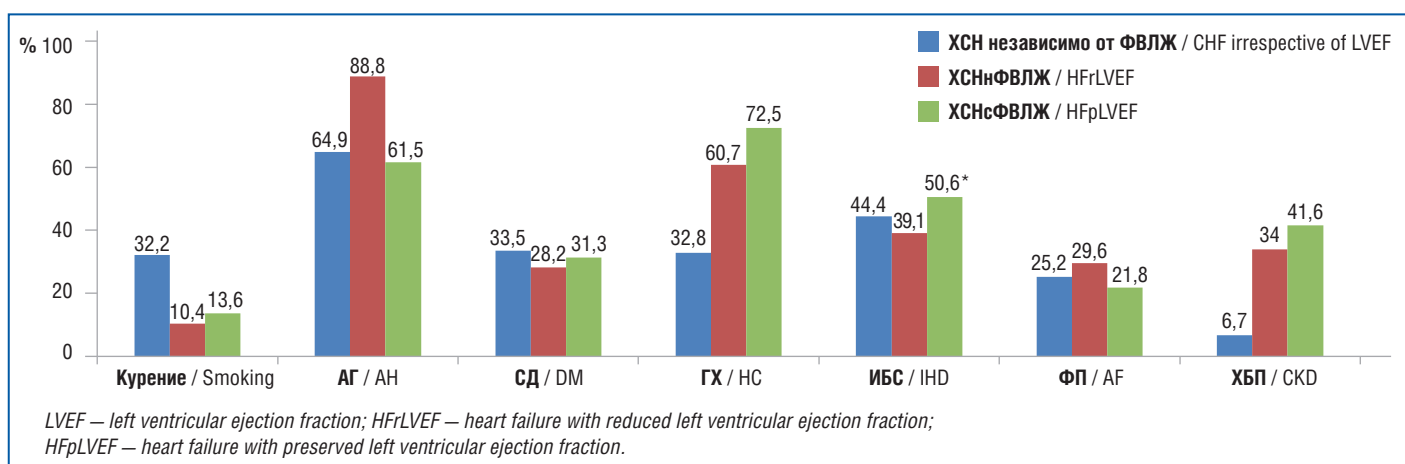


Рис. 2. Кардиальная коморбидность в зависимости от величины ФВЛЖ в клинических исследованиях по ХСН, опубликованных за период с 2001 по 2016 г. [3]

Fig. 2. Cardiovascular comorbidity versus LVEF in the clinical studies of CHF published over the period from 2001 to 2016 by region [3]

¹ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (дата обращения: 02.02.2023).

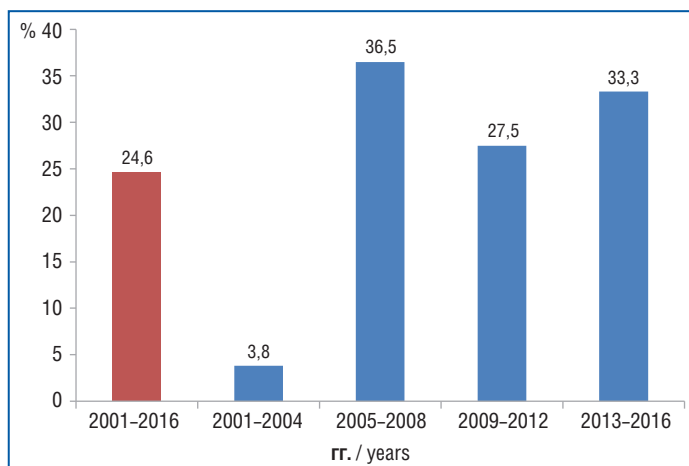


Рис. 3. Распространенность ХБП в клинических исследованиях по ХСН, опубликованных за период с 2001 по 2016 г. [3]

Fig. 3. Prevalence of chronic kidney disease in the clinical studies of CHF published over the period from 2001 to 2016 by region [3]

денции повышения распространенности сопутствующих заболеваний при ХСН с ФВЛЖ трудно проанализировать из-за небольшого количества исследований. Интересно отметить, что в исследованиях по ХСН, проведенных за период с 2001 по 2016 г., независимо от величины ФВЛЖ отмечается рост распространенности ХБП с 3,8 до 33,3% (рис. 3) [3].

Следовательно, в исследованиях по ХСН основными сопутствующими заболеваниями являются АГ (63%), ИБС (44%), гиперлипидемия (48%) и СД (33%). Предполагаемая распространенность ФП и ХБП составляет 25%.

Заболевания почек и сердца имеют общие механизмы прогрессирования, вследствие чего нарушение функции одного органа приводит к вовлечению другого. Такое взаимообусловленное патологическое состояние в зависимости от последовательности вовлечения органов получило название кардиоренального или ренокардиального синдрома. ХБП — известное сопутствующее заболевание при ХСН, которое ассоциируется со снижением выживаемости, тогда как сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти при ХБП [4–7]. Следовательно, наличие одного состояния ускоряет начало или прогрессирование другого, а наличие обоих состояний значительно ухудшает прогноз.

При ХСН необходимо своевременное выявление ХБП для оценки прогноза, выработки стратегии и тактики лечения и, тем самым, предупреждения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек [8, 9]. Более того, наличие ХБП может быть использовано для стратификации риска пациентов с ХСН. При анализе влияния степени почечной недостаточности на годовую смертность у больных с ХСН установлено, что по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) наблюдается увеличение смертности независимо от возраста, ФК и продолжительности ХСН, уровня гемоглобина и наличия или отсутствия СД [9]. Эта связь сохраняется после поправки на различия в исходных клинических характеристиках, тяжести заболевания сердца и медикаментозном лечении. По сравнению с рСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² при ее снижении

до 60–89 мл/мин/1,73 м² относительный риск (ОР) смертности составляет 0,86 (95% ДИ от 0,79 до 0,95); при рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² — 1,13 (95% ДИ от 1,03 до 1,24), при рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м² — 1,85 (95% ДИ от 1,67 до 2,07), при рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² — 2,96 (95% ДИ от 2,53 до 3,47).

В исследование CHARM (Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme), состоявшее из трех независимых исследований: CHARM Alternative, CHARM Added и CHARM Preserved [10], были включены пациенты с симптомами ХСН и уровнем креатинина <3,0 мг/дл. Доля пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² составила 36%. Из них в исследование CHARM-Alternative были включены 42,6% пациентов, в CHARM Added — 33%, в CHARM Preserved — 34,7%. В CHARM-Alternative включались больные с ФВЛЖ <40% и непереносимостью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в CHARM-Added — с ФВЛЖ <40%, получающие иАПФ, в CHARM-Preserved — с ФВЛЖ >40%, не получающие иАПФ. Все пациенты в дополнение к обычной терапии получали кандесартан или плацебо. При средней продолжительности наблюдения 34,4 мес. (всего 6493 человеко-года) первичный исход (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу декомпенсации ХСН) отмечался у 950 из 2680 пациентов. Было обнаружено, что более низкие показатели рСКФ и ФВЛЖ являются значимыми независимыми предикторами неблагоприятного исхода после поправки на значимые исходные клинические характеристики. Риск смерти от ССЗ или госпитализации по поводу ухудшения ХСН, а также риск общей смертности значительно возрастали при рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² (для первичной конечной точки скорректированный ОР составил 1,54 для рСКФ 45–60 мл/мин/1,73 м² и 1,86 для рСКФ <45 мл/мин/1,73 м², $p < 0,001$ для обеих групп; скорректированный ОР для общей смертности составил 1,50 для СКФ 45–60 мл/мин/1,73 м² ($p = 0,006$), для рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² — 1,91 ($p = 0,001$)). Прогностическое значение рСКФ существенно не различалось между тремя независимыми исследованиями. Достоверная взаимосвязь также отсутствовала между функцией почек, эффектом кандесартана и клиническим исходом. Таким образом, при ХСН нарушение функции почек связано с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности, госпитализации больных по поводу декомпенсации ХСН независимо от величины ФВЛЖ. Однако риск неблагоприятных событий прогрессивно увеличивается с уменьшением рСКФ. В более поздних работах также подтверждалась роль ХБП как важного и независимого предиктора смерти и госпитализации больных с ХСН [11]. Эти данные подчеркивают необходимость оценки функции почек при ХСН, разработки новых, эффективных вмешательств для неуклонно растущего числа пациентов с ХСН, осложненной ХБП.

Диагностика ХБП

Согласно клиническим рекомендациям Ассоциации нефрологов по ХБП (2021)² критериями диагноза ХБП являются:

- ♦ наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек, персистирующих не менее 3 мес., и/или

² Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (дата обращения: 02.02.2023).

- ♦ снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², сохраняющееся в течение 3 мес. и более, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек, и/или
- ♦ наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации.

В клинических рекомендациях³ указано, что под маркерами повреждения почек следует понимать любые изменения, выявляющиеся при клиническом обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани или их сочетания, но, главным образом, альбуминурию и протеинурию. Альбуминурию следует определять количественно. На альбуминурию указывает отношение альбумина к креатинину в моче ≥ 30 мг/г, соотношение 30–299 мг/г указывает на микроальбуминурию и ≥ 300 мг/г — на макроальбуминурию [12]. Увеличение экскреции альбумина с мочой более характерно для патологии клубочков, чем канальцев почек. Снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² указывает на потерю 50% массы действующих нефронов, что клинически значимо и рекомендовано к использованию для диагностики ХБП.

Таким образом, диагностика ХБП включает расчет СКФ, анализ мочи и количественную оценку альбуминурии. Нельзя использовать только креатинин сыворотки, так как он не позволяет эффективно стратифицировать риски при ХБП. При рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² можно говорить о наличии ХБП, но при рСКФ >60 мл/мин/1,73 м² исключить ХБП можно только при нормальном анализе мочи и отсутствии альбуминурии. Сниженная рСКФ или альбуминурия должна присутствовать в течение >3 мес. В клинических рекомендациях³ указано, что 3-месячное ограничение (критерий «хронификации») в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса. Для первичной диагностики ХБП может быть достаточным однократное исследование, если оно недвусмысленно указывает на необратимые структурные (фибропластические) изменения органа. Такие данные могут быть получены при применении визуализирующих инструментальных методов или прижизненного морфологического (микроскопического) исследования. К сожалению, на практике врачи часто судят о наличии или отсутствии ХБП только по однократному определению рСКФ, что значительно искажает наше представление о ее распространенности в общей популяции и при ХСН.

В большинстве ситуаций использование уравнений для оценки СКФ предпочтительнее, чем 24-часовые исследования клиренса креатинина в моче, поскольку они менее громоздки и более точны. Для ранней диагностики и мониторинга прогрессирования ХБП рекомендована оценка рСКФ по формуле СКD-EPI⁴ (онлайн-калькулятор National Kidney Foundation) как наиболее адекватной для клинической практики и клинических исследований, поскольку результаты соответствуют данным референсных методов [13–16].

Подходы к лечению ХСН и ХБП

Методов лечения, способных доказанно уменьшить неблагоприятные исходы, связанные с ХСНсФВЛЖ, не существует. Что касается ХСН с умеренно сниженной ФВЛЖ, то в настоящее время проблема также остается недостаточно изученной. Медикаментозная терапия ХСНсФВЛЖ включает препараты с доказанной эффективностью, способные уменьшать симптомы и снижать риск смерти, госпитализации по поводу декомпенсации СН. Это иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) при переносимости иАПФ, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, β -адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) при ХСН с метопрололом (MERIT-HF) и бисопрололом (CIBIS-II), в которые были включены пациенты с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², продемонстрировали явное преимущество β -адреноблокаторов при ХБП и отсутствие негативного влияния на функцию почек [17, 18]. АМКР также продемонстрировали у пациентов с ХСН и рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² свою эффективность в снижении частоты смертности и госпитализации по поводу СН, но терапия сопровождалась гиперкалиемией, снижением рСКФ более чем на 30%, снижением дозы или прекращением лечения [19, 20]. Блокаторы РААС также, улучшая прогноз ХСН, могут приводить к снижению СКФ и гиперкалиемии [20, 21]. Таким образом, по данным РКИ доказана реальная клиническая польза от блокаторов РААС, АМКР и β -адреноблокаторов у больных с ХСН и ХБП, с одним лишь ограничением — пациенты с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² в исследовании не включались, поэтому в этой когорте больных недостаточно данных. Тем не менее стратегии лечения ХСН одинаковы у пациентов с ХБП или без ХБП. Терапия блокаторами РААС является стандартной при ХСН, но в реальной клинической практике беспокойство по поводу гиперкалиемии или ухудшения функции почек приводит к недостаточному их использованию или назначению неоптимальных доз.

С учетом распространенности ХБП при ХСН актуальна разработка стратегий назначения блокаторов РААС из-за их нефропротективного действия с антипротеинурическим и антипролиферативным эффектами, которые дополнительно могут повышать выживаемость. Об этом свидетельствуют данные исследования больных с ХБП, в котором назначение иАПФ/БРА ассоциировалось с более низким риском смертности (ОР 0,81, 95% ДИ 0,78–0,84, $p < 0,001$) [22]. Примечательно то, что в этом исследовании с участием 141 413 пациентов блокаторы РААС в основном получали пациенты с ХБП 3-й стадии. Так, иАПФ/БРА получали при ХБП 1-й стадии 4% пациентов, при 2-й стадии — 6%, при 3А стадии — 62%, при 3В стадии — 22%, при 4-й стадии — 5% и только 1% при 5-й стадии. Все это свидетельствует о необходимости междисциплинарного подхода к лечению для предоставления интегрированной помощи растущему числу пациентов с ХСН и ХБП.

По результатам исследования ЭПОХА-ХСН, в РФ с 1998 по 2007 г. частота назначения иАПФ выросла с 24,3 до 78,6% с последующим снижением до 68,2% к 2017 г. вследствие «искусственной» замены на БРА [1]. Одной из возможных причин необоснованной замены иАПФ на БРА является ложное представление у врачей о большей безопасно-

³ Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/469_2 (дата обращения: 02.02.2023).

⁴ eGFR Calculator. (Electronic resource.) URL: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/GFR_calculator (access date: 02.02.2023).

Таблица. Особенности применения различных лекарственных средств для лечения ХСН в зависимости от стадии ХБП
Table. Special considerations of using various medications for CHF treatments depending on CKD stage

Группа препаратов Group of medications	ХБП, стадия / CKD, stage	
	1-3	4, 5
иАПФ / ACE inhibitors	Должны использоваться у всех пациентов с ХСНФВЛЖ с контролем уровня креатинина и калия To be used in all patients with HFrLVEF along with creatinine and potassium monitoring	Могут использоваться при ХСНФВЛЖ с контролем уровня креатинина и калия. Могут потребоваться изменение дозы Can be used in HFrLVEF along with creatinine and potassium monitoring. Dose adjustment may be required
БРА / ARB	Следует с осторожностью применять у всех пациентов с ХСНФВЛЖ / Should be used with caution in all patients with HFrLVEF	Могут использоваться при ХСНФВЛЖ с контролем уровня креатинина и калия / Can be used in HFrLVEF along with creatinine and potassium monitoring
β -адреноблокаторы β -adrenoblockers	Должны использоваться у всех пациентов с ХСНФВЛЖ / To be used in all patients with HFrLVEF	Могут использоваться при ХСНФВЛЖ Can be used in HFrLVEF
АМКР / MRA	Следует использовать при ХСНФВЛЖ при тщательном контроле уровня калия / Should be used in HFrLVEF along with thorough potassium monitoring	Могут использоваться при ХСНФВЛЖ с осторожностью и под контролем уровня калия / Can be used in HFrLVEF with caution and along with potassium monitoring

Note. ACE — angiotensin-converting enzyme; ARB — angiotensin receptor blockers; MRA — mineralocorticoid receptor antagonists.

сти БРА при ХБП. По данным регистра CLARIFY (Проспективный наблюдательный продольный регистр пациентов со стабильной ИБС), иАПФ использовали только у 52% пациентов. Частота использования иАПФ была обратно пропорциональна снижению рСКФ, тогда как БРА чаще назначались пациентам со сниженной рСКФ [23]. Для полного понимания этих ассоциаций требуется дальнейшая оценка, однако для лечения ХСН на любой стадии ХБП возможно применение иАПФ (см. таблицу) [24].

При выборе иАПФ следует обратить внимание на фармакокинетику препарата. В этом отношении интересен фозиноприл (Моноприл), который подвергается ферментативному гидролизу преимущественно в печени и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта с образованием фозиноприлата. Фозиноприлат выводится в равной степени почками и печенью. При нарушении функции почек сниженное выведение фозиноприлата с мочой компенсируется усилением выведения печенью. У пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин прием фозиноприла в течение 10 дней в дозе 10 мг/сут 1 р/сут сопровождался значительно меньшей кумуляцией по сравнению с эналаприлом 2,5 мг/сут и лизиноприлом 5 мг/сут (индекс кумуляции составил 1,27, 1,77 и 2,62 соответственно, $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно) [25]. У больных с ХСН и клиренсом креатинина <40 мл/мин после приема фозиноприла 10 мг, эналаприла 2,5 мг или лизиноприла 5 мг 1 р/сут в течение 10 дней индекс кумуляции составил для фозиноприлата 1,41 против 1,96 для эналаприлата ($p = 0,024$), для лизиноприла — 2,53 против фозиноприлата — 1,3 ($p < 0,001$). Эта особенность делает фозиноприл препаратом выбора при ХСН и ХБП, так как можно рекомендовать более высокие дозы, не требуется коррекция дозы при снижении функции почек. При ХСНФВЛЖ выбор фозиноприла определяется хорошей переносимостью, незначительным влиянием на уровни гемоглобина, креатинина и калия, снижением соотношения Na/K у пожилых с АГ [26–29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иАПФ у пациентов с ХСНФВЛЖ снижают смертность, оказывают нефропротекторное

действие, что особенно важно, учитывая повышенный риск смерти, связанный с ХБП. Однако иАПФ часто используются недостаточно, и одной из причин этого является мнение, что повышение уровня креатинина после их назначения — следствие ухудшения функции почек. И это несмотря на тот факт, что повышение уровня креатинина в сыворотке, связанное с применением иАПФ, бывает легким и обратимым и часто считается маркером их эффективности, как и снижение частоты сердечных сокращений у пациентов, получающих β -адреноблокаторы. Несмотря на опасения по поводу повышения уровня креатинина в сыворотке, использование этих препаратов связано с улучшением исходов. Клиницисты должны рутинно стратифицировать пациентов с СН по наличию ХБП на основе рСКФ и проводить лечение и профилактику на основе текущих руководств и соответствующих консультаций нефролога. Ингибитор АПФ, такой как фозиноприл, может быть особенно полезен при лечении пациентов с ХСН, поскольку выводится в равной степени почками и печенью. Он в меньшей степени, чем эналаприл и лизиноприл, накапливается у пациентов с ХБП с ХСН или без ХСН. Возможно назначение рекомендуемых доз практически без их коррекции при снижении функции почек. ▲

Литература / References

- 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.
[Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. 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.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7–13.
[Fomin I.V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7–13 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
- Khan M., Tahhan A., Vaduganathan M. et al. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. Eur J Heart Fail. 2020;22:1032–1042. DOI: 10.1002/ejhf.1818.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1–150.
5. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:337–414.
8. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.A. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895.
9. Löfman I., Szummer K., Hagerman I. et al. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. *Open Heart.* 2016;3:e000324. DOI: 10.1136/openhrt-2015-000324.
10. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113:671–678. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506.
11. Smith D.H., Thorp M.L., Gurwitz J.H. et al. Chronic Kidney Disease and Outcomes in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction The Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:333–342. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000221.
12. Justesen T.I., Petersen J.L., Ekblom P. et al. Albumin-to-creatinine ratio in random urine samples might replace 24-h urine collections in screening for micro- and macroalbuminuria in pregnant woman with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:924–925.
13. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
14. Levey A.S., Stevens L.A. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):622–627. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337.
15. Stevens L.A., Schmid C.H., Greene T. et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010;56(3):486–495. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.03.026.
16. Matsushita K., Mahmoodi B.K., Woodward M. et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA.* 2012;307(18):1941–1951. DOI: 10.1001/jama.2012.3954.
17. Ghali J.K., Wikstrand J., van Veldhuisen D.J. et al. The influence of renal function on clinical outcome and response to beta-blockade in systolic heart failure: insights from Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic HF (MERIT-HF). *J Card Fail.* 2009;15:310–318. DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.11.003.
18. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBISII): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13. PMID: 10023943.
19. Vardeny O., Wu D.H., Desai A. et al. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients with severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2082–2089.
20. Damman K., Tang W.H., Felker G.M. et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:853–871. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.048.
21. Tokmakova M.P., Skali H., Kenchaiah S. et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation.* 2004;110:3667–3673. DOI: 10.1161/01.CIR.0000149806.01354.BF.
22. Molnar M., Kalantar-Zadeh K., Lott E. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Angiotensin Receptor Blocker Use, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am Coll Cardiol.* 2014;63:650–658. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.050.
23. Kalra P.R., Garcia-Moll X., Zamorano J. et al. Impact of CKD on Use of Evidence-Based Therapy in Stable Coronary Artery Disease: A Prospective Analysis of 22,272 Patients. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e102335. DOI: 10.1371/journal.pone.0102335.
24. Banerjee D., Rosano G., Herzog C.A. Management of Heart Failure Patient with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(7):1131–1139. DOI: 10.2215/CJN.14180920.
25. Sica D.A., Gehr T.W.B., Kelleher N., Blumenthal M. Fosinopril: Emerging Considerations and Implications for Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy. *Cardiovascular Drug Reviews.* 1998;16(4):319–345.
26. Hui K.K., Duchin K.L., Kripalani K.J. et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;49(4):457–467. DOI: 10.1038/clpt.1991.54.
27. Карпов Ю.А., Мареев В.Ю., Чазова И.Е. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФАССОН, ФАГОТ). *Сердечная недостаточность.* 2004;1(6):4–7. [Karpov Yu.A., Mareev V.Yu., Chazova I.E. Russian programs for evaluating the effectiveness of fosinopril treatment in patients with arterial hypertension and heart failure. Project THREE F (FLAG, STYLE, BASON). *Heart failure.* 2004;1(6):4–7 (in Russ.)].
28. Erhardt L., MacLean A., Ilgenfritz J. et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J.* 1995;16(12):1892–1899. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060844.
29. Rosolová H., Cech J., Sefrna F. Effectiveness and tolerance of fosinopril in the treatment of arterial hypertension of mild and medium severity. *Vnitř Lek.* 2001;47(12):834–839. PMID: 11826546.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Хадзегова Алла Блаловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической ультразвуковой и функциональной диагностики факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0001-5281-6982.

Контактная информация: Хадзегова Алла Блаловна, e-mail: alla.h@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.01.2023.

Поступила после рецензирования 03.02.2023.

Принята в печать 27.02.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Alla B. Khadzegova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Ultrasound and Functional Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5281-6982.

Contact information: Alla B. Khadzegova, e-mail: alla.h@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 11.01.2023.

Revised 03.02.2023.

Accepted 27.02.2023.

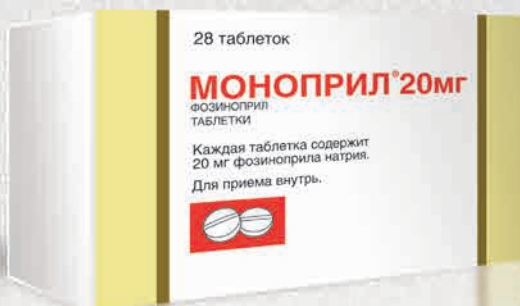
МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной компенсаторный путь выведения**
Коррекции доз пациентам с нарушением функции почек или печени обычно не требуется^{1,2}
- **Органопротективный эффект**
Высокий индекс липофильности фозиноприлата способствует снижению активности тканевой РААС²
- **Ингибитор АПФ для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности¹**



Ключ к сердцу пациента



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

RUS-CRD-MON-TNR-05-2021-2983

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Моноприл. 2. Бернс С.А., Стрюк Р.И. Место фозиноприла в лечении пациентов с артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины. Медицинский совет. 2017;(7):17-19.

«Ай Си Эн Польша Жешув А.О.», Польша, ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

BAUSCH Health

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-36-40

Коронавирусная инфекция и дислипидемия — есть ли связь?

В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Дислипидемия — одно из самых распространенных сопутствующих состояний у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2. На основании анализа современной литературы в обзоре оценивается возможное влияние дислипидемии на течение заболевания и прогноз у пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19), а также влияние инфицирования вирусом на липидный профиль у пациентов с дислипидемией. Воспалительный процесс при COVID-19 приводит к повышению концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), модуляции аполипопротеинов, увеличению сывороточной концентрации амилоидного белка А и снижению содержания аполипопротеинов А-I, М и Е, что оказывает негативное влияние на антиоксидантную, противовоспалительную и иммуномодулирующую роль ЛПВП. Применение статинов у пациентов с COVID-19 может способствовать снижению риска нарушений липидного обмена. Снижая синтез эндогенного холестерина, статины уменьшают его количество в липидных рафтах, что может ограничить проникновение SARS-CoV-2 в клетки организма хозяина. Кроме того, статины, способствуя снижению гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, уменьшают интенсивность «цитокинового шторма», сопровождающего COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, дислипидемия, ожирение, лечение, липопротеины, статины, фибраты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмедов В.А. Коронавирусная инфекция и дислипидемия — есть ли связь? *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(1):36–40. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-36-40.

Coronavirus disease and dyslipidemia — is there an association?

V.A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Dyslipidemia is one of the most common comorbidities in patients infected with the SARS-CoV-2 coronavirus. In this review based on the up-to-date publications the authors assess the potential impact of dyslipidemia on the clinical course and prognosis in COVID-19 infected patients, as well as the viral infection effects on the lipid profile in patients with dyslipidemia. The COVID-19 driven inflammatory response leads to an increase in high-density lipoprotein (HDL) levels, modulation of apolipoproteins, increase in serum amyloid protein A concentration, and a decrease in apolipoprotein A-I, M and E levels, thus affecting the antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties of HDL. The use of statins in patients with COVID-19 may mitigate the risk of lipid disorders. By inhibiting endogenous cholesterol synthesis, statins reduce its amount in lipid rafts and therefore may limit the entry of the SARS-CoV-2 virus into host cells. Moreover, statins, by reducing the overexpression of proinflammatory cytokines, can counteract COVID-19-associated cytokine storm.

KEYWORDS: COVID-19, dyslipidemia, obesity, treatment, lipoproteins, statins, fibrates.

FOR CITATION: Akhmedov V.A. Coronavirus disease and dyslipidemia — is there an association? *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(1):36–40 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-36-40.

ВВЕДЕНИЕ

Дислипидемия встречается у 30–60% населения [1]. Среди пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, дислипидемия — одно из самых распространенных сопутствующих патологических состояний. Более того, у пациентов с дислипидемией метаболический и липидный профиль мог ухудшиться во время пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) вследствие снижения физической активности и несбалансированного питания во время самоизоляции, создавая неблагоприятный фон при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 [2]. В настоящее время изучение возможного влияния дислипидемии на степень тяжести и прогноз у пациентов с COVID-19 остается актуальным.

Цель: на основе анализа современной литературы оценить возможное влияние дислипидемии на степень тяжести и прогноз у пациентов с COVID-19, а также

влияние инфицирования коронавирусом SARS-CoV-2 на показатели липидного обмена у пациентов с дислипидемией.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19

Одной из наиболее уязвимых категорий пациентов в период пандемии COVID-19 оказались лица с ожирением. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19. Результаты проведенного метаанализа показали, что риск неблагоприятного исхода COVID-19 увеличивается на 5% при повышении ИМТ на 5 кг/м² [3]. У лиц с ожирением повышен риск развития дислипидемии, инсулинорезистентности, сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, которые известны как предикторы плохого прогноза при ин-

фицировании SARS-CoV [4]. Малоподвижный образ жизни у лиц с ожирением и дислипидемией во время пандемии способствует снижению иммунной защиты и повышению риска заражения коронавирусом SARS-CoV-2 [5]. Контроль содержания липидов и липопротеинов плазмы, таких как липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ), имеет большое значение в управлении риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

Роль липидов в иммунном ответе

Тяжелое течение COVID-19 часто сопровождается чрезмерной активацией иммунной системы, приводящей к различным осложнениям, таким как дыхательная недостаточность, полиорганная дисфункция, коагулопатия, и в конечном счете к летальному исходу [6]. Повреждение тканей, вызванное вирусной инфекцией, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 6 (IL-6), воспалительных белков макрофагов и моноцитарного хемоаттрактанта протеина 1, что приводит к дополнительному привлечению защитных клеток, таких как нейтрофилы, макрофаги и Т-клетки. Активация этих клеток вызывает неконтролируемое, стойкое воспаление и нарушение иммунитета с дальнейшим накоплением эйкозаноидов, включая тромбоксан В2, простагландин Е2, лейкотриен В4 и липоксин А4, обуславливая развитие гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, что может способствовать развитию опасных для жизни осложнений и привести к летальному исходу [7].

Продолжающиеся воспалительные процессы приводят к повышению содержания ЛПВП, модуляции аполипопротеинов, увеличению сывороточной концентрации амилоидного белка А и снижению содержания аполипопротеинов А-I, М и Е. Эти эффекты оказывают негативное влияние на антиоксидантную, противовоспалительную и иммуномодулирующую роль ЛПВП [7]. Известно, что ЛПВП стимулируют реверсию холестерина за счет транспорта из периферических отделов в печень, а также участвуют в модуляции работы иммунной системы и повышении противоинфекционной защиты [7]. Помимо антиоксидантного, антитромботического и иммуномодулирующего эффекта, ЛПВП играют роль в связывании и нейтрализации липидов, ассоциированных с патогенами и опосредующих гиперстимулированный иммунный ответ при сепсисе [8]. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства ЛПВП заметно снижаются при инфицировании вирусами гриппа и иммунодефицита человека [9, 10]. Воспалительный процесс сопровождается изменением аполипопротеина ЛПВП, однако точный механизм этого явления в настоящее время неизвестен [11]. Дисбаланс в антиоксидантном механизме приводит к образованию окисленных ЛПВП, которые сопровождают процесс активного воспаления и окислительного стресса. Инактивация фермента параоксоназы 1 (PON1) в ЛПВП служит дополнительным стимулом процесса окисления липидов, что еще больше ухудшает функцию ЛПВП [7]. Показано, что низкая активность PON1 связана с плохим прогнозом у пациентов с ССЗ, а активность этого фермента значительно снижается при различных воспалительных и инфекционных заболеваниях [12].

Чрезмерное накопление окисленных ЛПВП и ЛПНП приводит к активации переносчика лектиноподобного ре-

цептора 1-го типа, что стимулирует дальнейшие воспалительные процессы, усугубляющие повреждение тканей. Это приводит к изменениям в транспорте липопротеинов и к неадекватному взаимодействию аполипопротеина А-I и кассетного транспортера А1, связывающего аденозинтрифосфат. В результате процессы этерификации холестерина лецитинхолестеринацилтрансферазой угнетаются, что уменьшает возврат эфиров холестерина в печень сразу после взаимодействия с печеночным переносчиком ОАТР1В1 [12]. В итоге накапливаются ЛПОНП и ТГ [7]. На фоне гиперхолестеринемии в макрофагах и других клетках иммунной системы накапливается холестерин, стимулируя воспалительные реакции, в том числе усиление Toll-подобного рецептора. ЛПНП, как известно, служат основным транспортером холестерина и фосфолипидов в кровеносной системе, а при остром воспалении происходит окисление ЛПНП и аполипопротеинов В до окисленных ЛПНП [13]. Процесс накопления ЛПНП способствует образованию кристаллов холестерина в макрофагах и стимулирует активацию инфламмосомы, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1В и ИЛ-18, усугубляя воспаление в поврежденных тканях [14]. Высокое содержание ЛПНП и ТГ в сыворотке также приводит к эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию осложнений, связанных с ССЗ, что может увеличивать смертность при COVID-19 [7]. Кроме того, факторы риска ССЗ, такие как дислипидемия, в частности накопление окисленных ЛПНП, вызывают иммунную перестройку в миелоидных клетках, что предрасполагает к преувеличенным воспалительным реакциям после попадания в организм инфекций, в частности коронавируса SARS-CoV-2 [15].

В исследовании с участием 1411 пациентов с COVID-19 оценивали целесообразность оценки содержания общего холестерина в сыворотке, ЛПНП, холестерина ЛПВП и ТГ для прогнозирования течения COVID-19 [16]. Обнаружено, что низкий уровень ЛПВП и высокий уровень ТГ, измеренные до госпитализации или во время нее, были значимыми предикторами тяжелого течения COVID-19. Исследователи указывают на то, что липидный профиль служит чувствительным маркером воспаления и его необходимо учитывать [16]. В другом исследовании было показано, что трехкратное и более повышение индекса атерогенности плазмы стало предиктором внутрибольничной смертности среди пациентов с COVID-19 и ранним биомаркером тяжелого течения заболевания [17].

Статины: место в лечении пациентов с COVID-19 и дислипидемией

Влияние приема статинов на тяжесть и прогноз COVID-19 служит предметом пристального изучения. В целом результаты метаанализа эффективности статинов при COVID-19 противоречивы. Неоднозначные результаты, вероятно, связаны с воздействием ряда факторов, таких как возраст, пол, сопутствующие заболевания, полипрагмазия, генетическая предрасположенность, экологические факторы, образ жизни и т. д. [18]. Важным фактором, который мог бы объяснить противоречия в результатах метаанализа, может быть использование разных статинов. В исследовании R. Rossi et al. [19] показано, что смертность пациентов с COVID-19, принимавших симвастатин и аторвастатин, снижалась, тогда как смертность пациентов, получавших правастатин

и розувастатин, не изменялась. Исследование В. Cariou et al. [20] демонстрирует, что действие статинов может зависеть от наличия, стадии и тяжести течения ССЗ у пациентов с COVID-19. На сегодняшний день известно, что ранее назначенное лечение статинами нельзя прекращать у пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 [21]. Однако следует осторожно интерпретировать результаты, представленные в метаанализах, поскольку этот тип исследований сопряжен с целым рядом ошибок [22]. Кроме того, методология некоторых метаанализов дискуссионна [23, 24]. В будущих исследованиях необходимо предоставить больше информации о возможных преимуществах лечения статинами пациентов с COVID-19.

Известно, что снижение содержания холестерина у пациентов с COVID-19 сопровождалось значительным уменьшением количества вирусной мРНК внутри клетки, что дополнительно подтверждает роль холестерина в патогенезе заболевания [25]. Одновременно со снижением синтеза эндогенного холестерина под действием статинов снижается его количество в липидных рафтах, что может ограничить проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетки организма [26].

Ингибирование репликации коронавируса SARS-CoV-2 — один из прямых механизмов действия статинов. Показано высокое сродство питавастатина, розувастатина, ловастатина и флувастатина к основной протеазе коронавируса SARS-CoV-2 (Mpro), которая участвует в регуляции репликации и транскрипции вируса [27]. В одном из исследований было продемонстрировано (путем моделирования молекулярной динамики), что питавастатин прочно связывается с активным центром полимеразы коронавируса SARS-CoV-2, ответственной за репликацию РНК вируса. На основании полученных данных авторы указывают, что этот механизм может быть использован для лечения COVID-19 [28]. Таким образом, статины могут оказывать прямое угнетающее действие на проникновение коронавируса SARS-CoV-2 в клетку и его репликацию, однако представленные механизмы требуют подтверждения в исследованиях *in vitro*.

Помимо прямого воздействия на коронавирус SARS-CoV-2, статины могут оказывать опосредованный эффект на течение COVID-19. Статины, способствуя снижению гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов, уменьшают интенсивность «цитокинового шторма», сопровождающего COVID-19 [29]. Уровень ИЛ-6, одного из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в «цитокиновом шторме», положительно коррелирует с тяжестью течения COVID-19 [29]. Высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке способствует развитию «цитокинового шторма», а также может запускать синдром активации макрофагов с развитием тяжелого воспаления, проявляющегося лихорадкой, гиперферритинемией, гипофибриногенемией, коагулопатией и цитопенией [30]. В исследованиях, проведенных ранее, было показано, что статины снижают содержание ИЛ-6 в сыворотке. В метаанализе 19 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающем 6214 пациентов с сердечной недостаточностью, показано, что прием статинов сопровождается снижением содержания в сыворотке как ИЛ-6, так и С-реактивного белка. Эффект липофильных статинов (аторвастатина, симвастатина и питавастатина) оказался более выраженным [31]. Механизм действия статинов, в результате которого снижается содержание ИЛ-6, сложен и состоит в ингибировании Toll-подобного рецеп-

тора 4 (TLR 4), что оказывает противовоспалительное действие через ядерный фактор каппа В [32]. В экспериментальном исследовании на клетках мышцы было показано, что аторвастатин снижает экспрессию гена TLR 4 [33].

В настоящее время известно, что эндотелий сосудов значительно повреждается во время COVID-19, поэтому представляет интерес воздействие статинов на эндотелий сосудов. Было показано, что статины защищают эндотелий сосудов от влияния свободных радикалов [32], а также способствуют уменьшению провоспалительной активности NOD-подобных рецепторов и пиринового домена, содержащего 3 инфламмосомы (NLRP3) [34]. Кроме того, на фоне приема статинов активизируется регенеративная способность эндотелия сосудов за счет увеличения количества клеток — предшественников эндотелия [35].

Следует отметить антикоагулянтные свойства статинов. Тромбоэмболические осложнения часто встречаются у пациентов с COVID-19. В мультицентровом ретроспективном исследовании общий показатель тромботических осложнений, связанных с COVID-19, составил 9,5% (95% ДИ 6,8–12,8) [36]. В проведенных ранее исследованиях было продемонстрировано, что применение статинов (особенно аторвастатина и розувастатина) снижает риск повторной легочной эмболии, одного из самых тяжелых тромбоэмболических заболеваний [37]. Эти полезные эффекты статинов связаны с их воздействием на ингибитор активатора плазминогена 1. Метаанализ 16 РКИ показал, что статины (особенно аторвастатин) значительно снижали содержание ингибитора активатора плазминогена 1 в сыворотке, что увеличивало деградацию сгустков фибрина плазмином [38]. Также было показано, что статины обладают антикоагулянтным действием, уменьшая содержание антигена фактора фон Виллебранда в плазме [39].

Антифибротический эффект статинов представляет особый интерес с точки зрения осложнений SARS-CoV-2-инфекции (особенно при длительном постковидном синдроме). В исследовании, включающем 107 пациентов с COVID-19, показано, что спустя 3–6 мес. после выздоровления у некоторых из них развился легочный фиброз [40]. В эксперименте с использованием мышей и фибробластов легких / миофибробластов человека оценивали влияние аторвастатина на процессы развития фиброза. Показано, что введение аторвастатина мышам приводит к уменьшению степени фиброза и накопления коллагена в интерстициальной ткани, а также способствует снижению концентрации альфа-гладкомышечного актина (α -SMA) и лизилоксидазоподобного белка 2 [41]. Исследования *in vitro* показали снижение содержания α -SMA и фибронектина за счет ограничения активности трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [41]. Также было высказано предположение, что статины способствуют ингибированию эпителиально-мезенхимального перехода, ослабляя тем самым передачу сигналов TGF- β , снижая интенсивность ремоделирования соединительной ткани [42]. Статины также усиливают апоптоз фибробластов [43].

Следует отметить, что статины, повышая содержание ЛПВП, оказывают противовирусное действие. Показано, что ЛПВП могут связывать липополисахарид, а также липотейхоевую кислоту [44], блокировать проникновение ряда вирусов в клетки, уменьшая их инфицирование и возможность репликации вируса в различных тканях [45]. Кроме того, ЛПВП характеризуются антиоксидантными, антикоагулянтными свойствами, обладают иммуномодули-

рующими и противовоспалительными свойствами, а также участвуют в процессе регенерации эндотелия сосудов [46]. Наблюдаемое снижение содержания ЛПВП на 40–70% при инфекционных заболеваниях, включая COVID-19, может ухудшить течение заболевания [46].

Статины, влияя на уровень арахидоновой кислоты, оказывают косвенное противовирусное действие. В обзорной статье было показано, что риск развития COVID-19 выше при дефиците арахидоновой кислоты [47], а статины значительно повышают ее концентрацию в плазме у пациентов с гиперхолестеринемией [48]. В одном из исследований, проведенных *in vitro*, оценивали влияние полиненасыщенных жирных кислот омега-3 (включая арахидоновую кислоту) на проникновение коронавируса SARS-CoV-2 внутрь клетки. При этом было продемонстрировано, что эти жирные кислоты препятствуют связыванию вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 на поверхности клетки [49]. Таким образом, статины, увеличивая синтез арахидоновой кислоты, могут препятствовать заражению клеток коронавирусом SARS-CoV-2.

ПРИМЕНЕНИЕ ФИБРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Важное место в лечении пациентов с COVID-19 при повышении уровня ТГ отводят фибратам. Описан клинический случай развития тяжелой гипертриглицеридемии вследствие временного снижения активности липопротеинлипазы при заболевании COVID-19 у женщины 45 лет. Активность липопротеинлипазы у пациентки была снижена и восстановилась только до 20% от нормальных значений через 5 мес. после перенесенной инфекции COVID-19. Лечение фибратами и строгая гиполипидемическая диета сопровождались улучшением состояния пациентки и снижением содержания ТГ до нормальных значений [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск тяжелого течения COVID-19 выше при нарушениях липидного обмена. В то же время инфекция коронавирусом SARS-CoV-2 способствует нарушениям липидного обмена, воздействуя, главным образом, на метаболизм ЛПВП. Применение статинов у пациентов с COVID-19 может снизить риск тяжелого течения заболевания и смерти. Статины благодаря плеiotропному механизму действия уменьшают вероятность проникновения коронавируса SARS-CoV-2 в клетку и снижают риск осложнений «цитокинового шторма» [51]. Риск тяжелого течения COVID-19 выше у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, высоким и очень высоким риском ССЗ. У этих пациентов следует особенно тщательно контролировать показатели липидного обмена и планировать гиполипидемическое лечение. В случаях развития гипертриглицеридемии вследствие временного снижения активности липопротеинлипазы при заболевании COVID-19 назначение фибратов и соблюдение строгой гиполипидемической диеты позволят улучшить прогноз и снизить уровень ТГ в крови.

Литература / References

1. Opoku S., Gan Y., Fu W. et al. Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). *BMC Public Health*. 2019;19:1500. DOI: 10.1186/s12889-019-7827-5.

2. Choi G.J., Kim H.M., Kang H. The potential role of dyslipidemia in COVID-19 severity: an umbrella review of systematic reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9:435. DOI: 10.12997/jla.2020.9.3.435.
3. Pranata R., Lim M.A., Yonas E. et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: a dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101178. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.07.005.
4. Lim M.A., Huang I., Yonas E. et al. A wave of non-communicable diseases following the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:979–980. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.050.
5. Foley J., Robinson M., Ryan J., Cronin J. Impact of a National Lockdown on Cycling Injuries. *Ir Med J*. 2021;114(7):412.
6. Huang I., Pranata R., Lim M.A. et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:175346662093717. DOI: 10.1177/1753466620937175.
7. Sorokin A.V., Karathanasis S.K., Yang Z.-H. et al. COVID-19-Associated dyslipidemia: implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J*. 2020;34:9843–9853. DOI: 10.1096/fj.202001451.
8. Barter P.J., Nicholls S., Rye K.A. et al. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004;95:764–772. DOI: 10.1161/01.RES.0000146094.59640.13.
9. Feingold K.R., Krauss R.M., Pang M. et al. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1423–1427. DOI: 10.1210/jcem.76.6.8501146.
10. Van Lenten B.J., Wagner A.C., Nayak D.P. et al. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation*. 2001;103:2283–2288. DOI: 10.1161/01.CIR.103.18.2283.
11. Wei X., Zeng W., Su J. et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020;14:297–304. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.
12. Farid A.S., Horii Y. Modulation of paraoxonases during infectious diseases and its potential impact on atherosclerosis. *Lipids Health Dis*. 2012;11:92. DOI: 10.1186/1476-511X-11-92.
13. Ryoo S., Bhunia A., Chang F. et al. OxLDL-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. *Atherosclerosis*. 2011;214:279–287. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.044.
14. Stancel N., Chen C.C., Ke L.Y. et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem*. 2016;62:320–327. DOI: 10.1373/clinchem.2015.243923.
15. Erol A. Role of oxidized LDL-induced "trained macrophages" in the pathogenesis of COVID-19 and benefits of pioglitazone: a hypothesis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:713–714. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.007.
16. Masana L., Correg E., Ibarretxe D. et al. Low HDL and high triglycerides predict COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2021;11(1):7217. DOI: 10.1038/s41598-021-86747-5.
17. Yıldırım Ö.T., Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung*. 2021;50(2):329–333. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016.
18. Lee H.-Y., Ahn J., Park J. et al. Beneficial effect of statins in COVID-19-related outcomes-brief report: a national population-based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:175–182. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316224.
19. Rossi R., Talarico M., Coppi F., Boriani G. Protective role of statins in COVID 19 patients: importance of pharmacokinetic characteristics rather than intensity of action. *Intern Emerg Med*. 2020;15(8):1573–1576. DOI: 10.1007/s11739-020-02504-y.
20. Cariou B., Goronflot T., Rimbert A. et al. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: results from the CORONADO study. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101202. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.10.001.
21. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S. et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: an expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis*. 2020;313:126–136. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008.
22. Sterne J.A., Egger M., Smith G.D. Systematic reviews in health care: investigating and dealing with publication and other biases in metaanalysis. *BMJ*. 2001;323(7304):101–105. DOI: 10.1136/bmj.323.7304.101.

23. Tandaju J.R., Ii W., Barati-Boldaji R., Raеisi-Dehkordi H. Meta-analysis of statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): reconsideration is needed. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(9):2737–2739. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.06.009.
24. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Authors' response: meta-analysis of statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(9):2740–2742. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.06.008.
25. Lu Y., Liu D.X., Tam J.P. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into vero E6 cells. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 2008;369:344–349. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.023.
26. Radenkovic D., Chawla S., Pirro M. et al. Cholesterol in relation to COVID-19: should we care about it? *J Clin Med.* 2020;9(6):1909. DOI: 10.3390/jcm9061909.
27. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M. et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. DOI: 10.5114/aoms.2020.94655.
28. Baby K., Maity S., Mehta C.H. et al. Targeting SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase: an in silico drug repurposing for COVID-19. *F1000Res.* 2020;9:1166. DOI: 10.12688/f1000research.26359.1.
29. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
30. Henderson L.A., Cron R.Q. Macrophage activation syndrome and secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in childhood inflammatory disorders: diagnosis and management. *Pediatr Drugs.* 2020;22(1):29–44. DOI: 10.1007/s40272-019-00367-1.
31. Bonsu K.O., Reidpath D.D., Kadirvelu A. Effects of statin treatment on inflammation and cardiac function in heart failure: an adjusted indirect comparison Meta-analysis of randomized trials. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(6):338–346. DOI: 10.1111/1755-5922.12150.
32. Pawlos A., Niedzielski M., Gorzelak-Pabiś P. et al. COVID-19: direct and indirect mechanisms of statins. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4177. DOI: 10.3390/ijms22084177.
33. Chansrichavala P., Chantharaksri U., Sritara P., Chaiyaroj S.C. Atorvastatin attenuates TLR4-mediated NF-κB activation in a MyD88-dependent pathway. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2009;27:49–57.
34. Wang S., Xie X., Lei T. et al. Statins attenuate activation of the NLRP3 Inflammasome by oxidized LDL or TNF α in vascular endothelial cells through a PXR-dependent mechanism. *Mol Pharmacol.* 2017;92(3):256–264. DOI: 10.1124/mol.116.108100.
35. Oikonomou E., Siasos G., Zaromitidou M. et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis.* 2015;238(2):159–164. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.014.
36. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H. et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500. DOI: 10.1182/blood.2020006520.
37. Biere-Rafi S., Hutten B.A., Squizzato A. et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2013;34(24):1800–1806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd046.
38. Sahebkar A., Catena C., Ray K.K. et al. Impact of statin therapy on plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thromb Haemost.* 2016;116(1):162–171. DOI: 10.1160/TH15-10-0770.
39. Sahebkar A., Serban C., Ursoniu S. et al. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost.* 2016;115(03):520–532. DOI: 10.1160/th15-08-0620.
40. Li G., Du L., Cao X. et al. Follow-up study on serum cholesterol profiles and potential sequelae in recovered COVID-19 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):299. DOI: 10.1186/s12879-021-05984-1.
41. Yildirim M., Kayalar O., Atahan E., Oztay F. Anti-fibrotic effect of atorvastatin on the lung fibroblasts and myofibroblasts. *Eur Resp J.* 2018;52:PA991. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA991.
42. Yang T., Chen M., Sun T. Simvastatin attenuates TGF-β1-induced epithelialmesenchymal transition in human alveolar epithelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2013;31(6):863–874. DOI: 10.1159/000350104.
43. Saewong S., Thammasitboon K., Wattanaroonwong N. Simvastatin induces apoptosis and disruption of the actin cytoskeleton in human dental pulp cells and periodontal ligament fibroblasts. *Arch Oral Biol.* 2013;58(8):964–974. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2013.03.002.
44. Lee R.-P., Lin N.T., Chao Y.-F.C. et al. High-density lipoprotein prevents organ damage in endotoxemia. *Res Nurs Health.* 2007;30(3):250–260. DOI: 10.1002/nur.20187.
45. Feingold K.R., Grunfeld C. Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2487–2489. DOI: 10.1194/jlr.E033407.
46. Stasi A., Franzin R., Fiorentino M. Multifaced roles of HDL in sepsis and SARS-CoV-2 infection: renal implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5980. DOI: 10.3390/ijms22115980.
47. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(11):1501–1504. DOI: 10.1007/s00228-020-02941-w.
48. Risé P., Pazzucconi F., Sirtori C.R., Galli C. Statins enhance arachidonic acid synthesis in hypercholesterolemic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11(2):88–94.
49. Goc A., Niedzwiecki A., Rath M. Polyunsaturated ω-3 fatty acids inhibit ACE2-controlled SARS-CoV-2 binding and cellular entry. *Sci Rep.* 2021;11(1):5207. DOI: 10.1038/s41598-021-84850-1.
50. Fijen L.M., Grefhorst A., Levels J.H.M. et al. Severe acquired hypertriglyceridemia following COVID-19 BMJ Case Rep. 2021;14:e246698. DOI: 10.1136/bcr-2021-246698.
51. Bhaskar S., Sinha A., Banach M. et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020;11:1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ахмедов Вадим Адильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-7603-8481.

Контактная информация: Ахмедов Вадим Адильевич, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.12.2022.

Поступила после рецензирования 29.12.2022.

Принята в печать 30.01.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Vadim A. Akhmedov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7603-8481.

Contact information: Vadim A. Akhmedov, e-mail: v_akhmedov@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 06.12.2022.

Revised 29.12.2022.

Accepted 30.01.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-41-48

Болезнь Барлоу на примере клинического наблюдения

Е.В. Резник^{1,2}, Ю.Ю. Голубев¹, Н.В. Юртаева³, Д.В. Заяц³, Г.Ю. Ищенко⁴, А.И. Катков^{1,5},
Д.В. Пузенко^{1,5}, Е.А. Новикова⁵, П.В. Леднев⁶, Г.Н. Голухов²

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия

³ФГКУ ЦП ФСБ России, Москва, Россия

⁴АНО ЦКБ святителя Алексия, Москва, Россия

⁵ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

⁶ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Болезнь Барлоу (ББ) — одна из доминирующих форм проявления дегенерации митрального клапана, характеризующаяся наличием морфологических изменений в соединительной ткани, запускающих механизм нарушения коаптационной функции створок митрального клапана в виде его пролапса, обусловленного отрывом или удлинением хорд, увеличением площади створок и аннуляктазией. Характерные для ББ изменения диагностируют у 24% пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК). Следует отметить, что ББ является генетически детерминированной патологией, которая встречается, как правило, у молодых женщин до 40 лет, длительно протекает бессимптомно и часто выявляется случайно при скрининговом обследовании. Радикальная коррекция подобной дисфункции клапана возможна только с использованием хирургических технологий. По данным эхокардиографии, различают классический вариант ББ с утолщением створок клапана и неклассический вариант без его утолщения (предположительно связанный с дисплазией соединительной ткани). Данная статья посвящена основам семиотики и ведения пациентов с ББ. В статье представлен обзор причин ПМК, митральной недостаточности и описан пример хирургической коррекции ББ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: митральная регургитация, пластика митрального клапана, болезнь Барлоу, пролапс митрального клапана, наследственные нарушения соединительной ткани, дисплазии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Резник Е.В., Голубев Ю.Ю., Юртаева Н.В. и др. Болезнь Барлоу на примере клинического наблюдения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):41–48. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-41-48.

Barlow's disease illustrated by a clinical case

E.V. Reznik^{1,2}, Yu.Yu. Golubev¹, N.V. Yurtaeva³, D.V. Zayats³, G.Yu. Ishchenko⁴, A.I. Katkov^{1,5},
D.V. Puzenko^{1,5}, E.A. Novikova⁵, P.V. Lednev⁶, G.N. Golukhov²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Academician G.M. Savel'eva City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russian Federation

³Central Polyclinic of the FSB of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴Autonomous Non-commercial Organization Central Clinical Hospital of Svyatitel Aleksiya, Moscow, Russian Federation

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center, Moscow, Russian Federation

⁶Academician B.V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Barlow's disease (BD) is one of the dominant forms of degenerative mitral valve (MV) disease characterized by morphological changes of the connective tissue triggering the mechanism of mitral valve leaflet coaptation failure. The disease is characterized by MV prolapse driven by chordal rupture or elongation, leaflet area enlargement and annular ectasia. Typical BD symptoms are found in 24% of patients with mitral valve prolapse (MPV). It should be noted that BD is a heritable disorder. Patients with BD are typically young women (less than 40-year-old), who remain asymptomatic for a long time. BD is often diagnosed incidentally, during the screening examination. Radical correction of such MV dysfunction can be achieved only by using surgical techniques. Based on echocardiography findings, two types of Barlow's disease are distinguished: a classical one with MV leaflet thickening and a non-classical — without its thickening (presumably associated with dysplasia of the connective tissue). This article is focused on the foundations of semiotics and the main principles of BD patient management. It provides a review of MVP and mitral incompetence causes and describes a clinical case of surgical BD treatment.

KEYWORDS: mitral regurgitation, plastic surgery of the mitral valve, Barlow's disease, mitral valve prolapse, heritable disorders of connective tissue, dysplasia.

FOR CITATION: Reznik E.V., Golubev Yu.Yu., Yurtaeva N.V. et al. Barlow's disease illustrated by a clinical case. Russian Medical Inquiry. 2023;7(1):41–48 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-41-48.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточность митрального клапана (МК) в настоящее время занимает второе место по частоте встречаемости

в структуре поражений клапанов, а в ряде стран со значительным увеличением продолжительности жизни конкурирует за первенство со стенозом аортального клапана [1].

На сегодняшний день недостаточность МК принято классифицировать как первичную, обусловленную органическими изменениями элементов клапанного аппарата, и вторичную, являющуюся следствием ремоделирования камер сердца при морфологически сохранных створках, хордах и папиллярных мышцах [2, 3].

Следует особо отметить, что развитие пролапса митрального клапана (ПМК) в своей основе всегда имеет органические причины, способствующие удлинению/отрыву хорд и удлинению створок, в их число входят и постинфарктные изменения. Так, например, постинфарктный фиброз головки папиллярной мышцы, сопровождающийся ее элонгацией и проявляющийся пролапсом ассоциированных с ней сегментов створок МК, считается первичным (органическим) пороком, поскольку обусловлен органическим поражением папиллярной мышцы. В то же время развивающиеся постинфарктные изменения левого желудочка (ЛЖ) (ремоделирование) ведут к формированию вторичной (относительной/функциональной) митральной недостаточности (МН), поскольку в этом случае в этиопатогенетическом механизме нарушения коаптации створок отсутствуют непосредственные (первичные, органические) изменения морфологии створок клапана и подклапанных структур. Дисфункция клапана обусловлена изменением геометрии ЛЖ [4].

Причины и механизм нарушения коаптационной функции клапана — не синонимичные понятия. Одни и те же причины могут продуцировать различные механизмы дисфункции клапана. В своем докладе "French correction" в 1983 г. французский хирург А. Карпантье представил анатомо-функциональную классификацию механизмов нарушения коаптации створок, в соответствии с которой до сих пор осуществляется выбор метода хирургической коррекции в большинстве кардиохирургических центров мира [5].

Классификация А. Карпантье представляет собой разделение видов дисфункции МК в зависимости от наличия одного из трех ведущих механизмов развития нарушения коаптационной функции его створок:

тип I — нормальная подвижность створок (аннуляктазия, расщепление створок, перфорация створки);

тип II — пролапс створок (удлинение/отрыв хорд, удлинение/отрыв папиллярной мышцы, миксоматозное изменение створок);

тип IIIa — рестриктивная подвижность створок, систоло-диастолическая рестрикция (укорочение хорд / папиллярных мышц);

тип IIIb — рестриктивная подвижность створок, изолированная систолическая рестрикция (дилатация ЛЖ).

Основываясь на вышеизложенной классификации, можно привести ряд примеров заболеваний или состояний, сопровождающихся развитием дисфункции МК:

- примерами развития I типа дисфункции могут являться следующие причины: перфорация створки МК (первичная дисфункция), дилатация левого предсердия (ЛП) и неишемическая кардиомиопатия (вторичные дисфункции);
- примерами развития II типа дисфункции первичного генеза могут быть Болезнь Барлоу (ББ), отрыв хорд;
- примерами развития IIIa типа дисфункции первичного генеза могут быть ревматическое поражение, кальциноз МК;
- примером развития IIIb типа дисфункции вторичного генеза может быть ремоделирование ЛЖ при раз-

витии ишемической кардиомиопатии, постинфарктной аневризмы ЛЖ.

Предметом настоящего обсуждения является патология МК, связанная с нарушением коаптационной функции створок, развивающаяся посредством реализации механизма II типа дисфункции первичного генеза, т. е. пролапса створок МК.

Здесь необходимо заметить, что зачастую взгляды на проблему со стороны кардиолога и кардиохирурга не совпадают. Современное определение ПМК подразумевает систолическое смещение створки по длинной оси за пределы плоскости фиброзного кольца (ПФК) как минимум на 2 мм, с утолщением или без утолщения створки от 5 мм и более [6]. В России кардиологи оценивают факт наличия и выраженность дисфункции на основании тех же критериев, приведенных в классификации Н.М. Мухарлямова, согласно которой I степень ПМК соответствует 2–5 мм движения створки в сторону предсердия, II степень — 6–8 мм и III степень — 9 мм и более над уровнем левого атриовентрикулярного отверстия [7].

В то же время в кардиохирургическом сообществе сформирован альтернативный подход к данной проблеме, который базируется на основании консенсуса о том, что наличие только лишь самого факта систолического смещения створки по длинной оси за пределы ПФК как минимум на 2 мм и более как эхокардиографический/морфологический критерий не имеет непосредственного клинического интереса ввиду отсутствия значимой (влияющей на внутрисердечную гемодинамику) регургитации. Помимо этого, данные о степени пролабирования створки не несут в себе информации об изменении площади коаптирующих поверхностей и, соответственно, информации, требующейся для принятия решения о необходимости вмешательства на клапанном аппарате и выбора метода предполагаемой реконструкции. Соответственно, определение пролапса, ориентированное на выработку конкретных мероприятий, нацеленных на восстановление нарушенной функции клапана, более актуально в клинической практике. Концепция А. Карпантье содержит в себе следующие базисные утверждения:

— пролапс створки — это дисфункция клапана, когда во время систолы желудочка свободный край створки выходит за пределы ПФК МК — зоны коаптации;

— пролапс — это не болезнь [5].

Иными словами: пролапс — это дисфункция с регургитацией, но не болезнь, а лишь ее проявление и не причина, а следствие.

Заболеванием (или причиной) в рассматриваемом случае является ББ — одна из двух доминирующих форм дегенерации МК, характеризующаяся наличием морфологических изменений в соединительной ткани, запускающих механизм нарушения коаптационной функции створок в виде пролапса, обусловленного отрывом или удлинением хорд, увеличением площади створок и аннуляктазией. ББ имеет четкие морфологические признаки, позволяющие дифференцировать заболевание от других форм дегенеративного поражения МК. Патологическими признаками ББ при гистологическом исследовании является микроидная инфильтрация, которая разрушает трехслойную архитектуру створок, изменяя свойства коллагена [8]. При этом микроидная инфильтрация поражает весь клапан, соответственно billowing — синдром вздымающейся митральной створки — как правило, присутствует в нескольких сегмен-

тах. Этиология ББ до сих пор неясна, хотя многие авторы указывают на генетическую предрасположенность [9].

Другой часто встречающейся формой дегенеративного поражения МК является фиброэластический дефицит (ФЭД) в створках МК. В основе патологического процесса при данном поражении лежит недостаточная выработка эластина, коллагена и протеогликанов, что проявляется в виде истончения створок. В пролабирующих сегментах выявляются миксоидные изменения с соответствующим утолщением створки, однако трехслойная структура створки при этом сохраняется [8, 10].

Среди дегенеративных поражений МК присутствуют и другие нозологии, проявляющиеся синдромом поражения соединительной ткани. К ним относятся синдромы Марфана, Элерса — Данлоса, Тернера. Несвершенный остеогенез также может быть ассоциирован с поражением МК, напоминая ББ. Например, дегенерация соединительной ткани створок при синдроме Марфана часто ассоциирована с МН. Как и в случае с ББ, при синдроме Марфана в створках наблюдаются высокий уровень миксоидной инфильтрации и избыток ткани, однако изменения эластических волокон при этом более выраженные и отмечаются также во внесердечных тканях [11–13].

В популяции пациентов с ПМК распространенность ББ оценивается в 24%, ФЭД — в 76%, прочие соединительнотканые дисплазии встречаются в 1–2% наблюдений [14, 15]. Различаясь этиологически, эти формы имеют также уникальные клинические и эхокардиографические отличия. Дифференциация пациентов с различными механизмами поражения МК очень важна перед принятием решения о необходимости вмешательства и выборе метода хирургического лечения, поскольку сами методы, доступы к клапану и хирургические приемы, необходимые для восстановления коаптационной функции, различаются и/или сочетаются в зависимости от этиоморфогенеза развития МН.

В настоящее время благодаря совершенствованию диагностических технологий и ужесточению критериев постановки диагноза распространенность ПМК оценивается в 2,4% в общей популяции [13], в то время как еще на рубеже 80–90-х годов XX в. этот показатель достигал 35%, что объясняется ошибочным представлением в недавнем прошлом о плоской поверхности створок МК и буквальной пониманием понятия «плоскость фиброзного кольца» [16]. Но уже в 1988 г. в работе R. Levine указывались более жесткие критерии использования 2D-эхокардиографии (ЭхоКГ) для диагностики пролапса, в частности, им было установлено, что выявление смещения створки выше уровня фиброзного кольца при проведении ЭхоКГ лишь из апикальной 4-камерной позиции не является свидетельством патологических изменений [17]. Позднее внедрение в клиническую практику 3D-ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца подтвердило правильность данного подхода к диагностике ПМК и, соответственно, повлияло на подсчет распространенности данной дисфункции в популяции [6].

Болезнь Барлоу имеет весьма вариабельную клиническую картину. В 20–60% случаев заболевание протекает бессимптомно [18]. Такие клинические симптомы, как одышка, кашель, снижение толерантности к физической нагрузке, перебои в работе сердца, связаны с развити-

ем значимой МН или вторичных изменений на фоне длительно существующей пограничной МН¹.

При физикальном обследовании сердца у пациентов без МН может выявляться систолический «щелчок», при МН выслушивается систолический шум на верхушке, характер которых может изменяться при перемене положения тела, физических нагрузках [19]. При значимой или длительно существующей МН верхушечный толчок усилен и смещен влево, отмечаются смещение левой границы влево, верхней границы вверх, признаки эксцентрической гипертрофии ЛЖ. При аускультации сердца в области верхушки (в 1-й точке аускультации) определяются ослабленный I тон, систолический шум, который проводится в аксиллярную (подмышечную) область¹, иногда выслушивается III тон (протодиастолический ритм галопа), связанный с перегрузкой ЛЖ увеличенным объемом регургитации, еще реже — короткий, мезодиастолический шум (шум Кумбса), который является функциональным и обусловлен относительным стенозом левого атриоventрикулярного отверстия на фоне тяжелой МН [14].

Считается, что физикальными патогномичными признаками ПМК являются среднесистолический клик — щелчок (непродолжительный, высокочастотный звук) и поздний систолический шум. При аускультации в вертикальном положении систолический клик выслушивается ближе к I тону, а шум становится более продолжительным¹.

Диагностируют ББ в основном методом трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ, реже — при проведении МРТ [20]. Подтверждается наличие данной патологии визуальной макроскопической оценкой МК во время операции: при наличии избыточных миксоматозных тканей нескольких сегментов обеих створок, дилатированного митрального кольца, элонгированных/оторванных хорд обеих створок. В отличие от ББ при ФЭД наблюдается избыточность тканей, визуально макроскопически ограниченных лишь пролабирующим сегментом (утолщение только пролабирующих зон), при этом кольцо МК может быть как дилатировано, так и иметь нормальные размеры [21].

Осложнения течения ББ включают в себя: атриомегалию, нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий, развитие МН, сердечной недостаточности, ишемического инсульта, инфекционного эндокардита, разрывы сухожильных хорд, отек легких и внезапную сердечную смерть (с частотой 2:10000 в год) [22, 23].

Следует заметить, что показанием к направлению пациента с предполагаемой ББ на хирургическое лечение является не сам факт предположения наличия у пациента ББ, а выявление нарушения коаптации створок с формированием умеренной или тяжелой МН, сопровождающейся эхокардиографическими признаками увеличения ЛП, развития сердечной недостаточности с наличием клинической симптоматики, приведенной выше, или без таковой.

Представляем собственное клиническое наблюдение успешного хирургического лечения пациентки с ББ. Успешность реконструктивно-пластической операции на МК у 44-летней женщины с ББ обусловлена точностью диагностики и своевременностью оказанной помощи, базировавшихся на большом опыте применения различных хирургических техник, направленных на устранение ББ.

¹ Митральная регургитация. Клинические рекомендации. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://racs.ru/clinic/files/2020/mitral_regurgitation.pdf. (Дата обращения: 15.10.2022).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Женщина 44 лет была госпитализирована в связи с появлением учащенного неритмичного сердцебиения, выраженной одышки в ночные часы, беспокоящихся в течение недели. Учащенное сердцебиение, слабость при умеренных физических нагрузках, повышенную утомляемость отмечала в течение двух лет до госпитализации. Со слов больной, в раннем детстве был диагностирован ПМК, наблюдалась кардиологом.

При физикальном обследовании отмечалось смещение верхушечного толчка вниз и влево, аускультативно — ослабление I тона, среднесистолический щелчок и следующий за ним поздний систолический шум на верхушке сердца, проводящийся в левую аксиллярную область.

На ЭКГ (рис. 1А) ритм синусовый с ЧСС 60 в 1 мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Нарушение внутривентрикулярной проводимости.

По данным ЭхоКГ (рис. 2) выявлена дилатация ЛЖ — конечный диастолический размер составил 6,3 см (норма (N) до 5,5 см), конечный диастолический объем 170 мл (N до 138 мл), фракция выброса ЛЖ по Симпсону 59% (N ≥ 55%), индекс массы миокарда ЛЖ 130 г/м² (N до 95 г/м²), локальная сократимость миокарда не нарушена; дилатация ЛП: 4,7 см (N до 4,0 см) в парастернальной позиции по длинной оси, 5,87×7,1 см (N до 4,0×4,8 см) в апикальной позиции, объем 155 мл (N до 60 мл); дилатация правого предсердия в апикальной позиции: 4,1×7,0 см (N до 3,8×4,6 см), объем 90 мл (N до 60 мл). Створки МК утолщены за счет выраженной миксоматозной дегенерации, пролабируют в полость ЛП до 1,5 см. Хорды удлинены. Диаметр фиброзного кольца (ФК) МК 45 мм (N до 40 мм). Градиент давления на МК составил 3,5/1,1 мм рт. ст. (N до 10/5 мм рт. ст.), площадь митрального отверстия 4,5 см². При цветовом доплеровском картировании кровотока определяется высокоскоростная, централь-

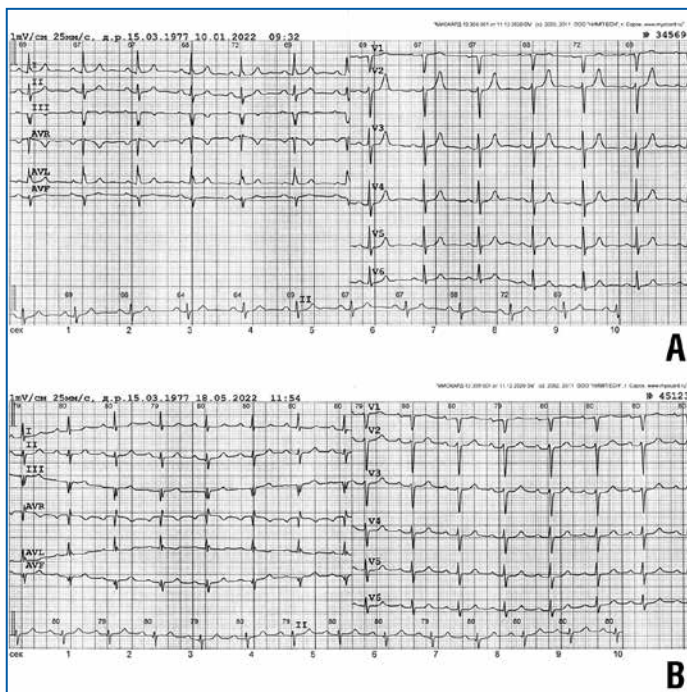


Рис. 1. Электрокардиограмма больной до (А) и после (В) операции

Fig. 1. Patient's ECG in the pre- (A) and post-operative (B) period

ная струя регургитации, распространяющаяся по всей полости ЛП. *Vena contracta* 8 мм. Площадь регургитации занимает 50% от площади ЛП. Заключение: выраженная миксоматозная дегенерация МК (предположительно ББ). Выраженный пролапс створок МК. Митральная аннуляктазия. МН 3-й степени. Умеренная дилатация левых камер, правого предсердия. Трикуспидальная недостаточность 1-й степени. Недостаточность клапана легочной артерии 1-й степени. Легочная гипертензия 1-й степени (систолическое давление в легочной артерии 40 мм рт. ст.).

Больная проконсультирована врачом-генетиком. Заключение: учитывая отсутствие проявлений дисплазии соединительной ткани, мутаций в гене филамина (*FLNA*), миксоматозную дегенерацию створок МК с наличием МН 3-й степени, у пациентки высока вероятность наличия ББ.

Пациентке выполнена пластическая реконструкция МК в объеме: резекции задней створки в сегменте P2, митральной аннулопластики опорным кольцом (34 мм), парааннулярной пликацией ЛП. При интраоперационной ревизии МК выявлены миксоматозная дегенерация, утолщение всех сегментов створок, створки плотные, фиброзно измене-

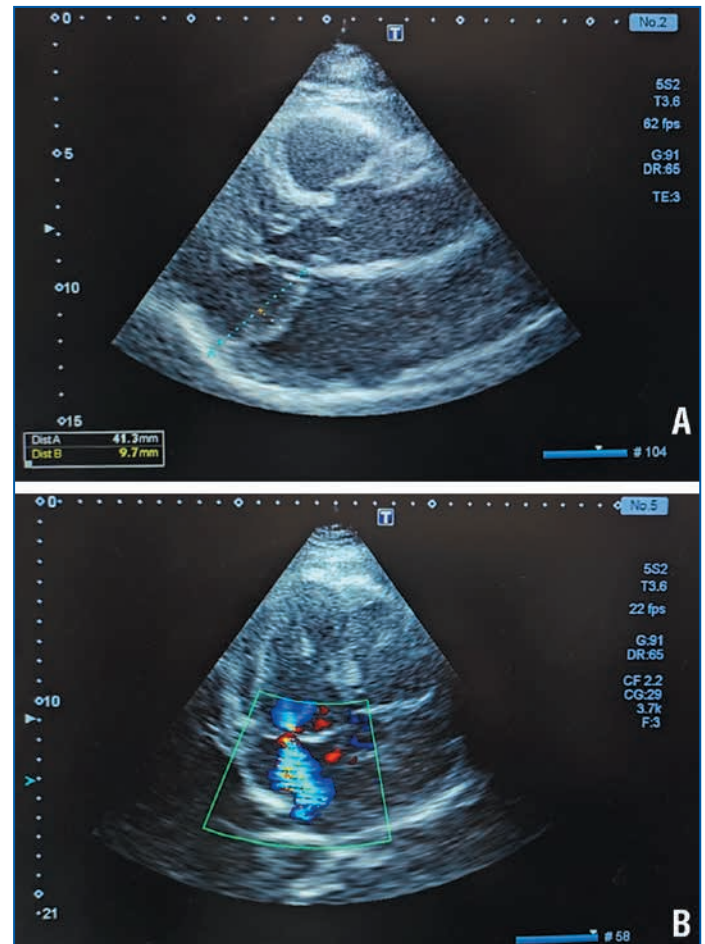


Рис. 2. Эхокардиограммы пациентки в дооперационном периоде.

А — выраженное пролабирование створок МК в полость ЛП в систолу (парастернальная позиция по длинной оси, В-режим); В — значительная митральная регургитация (4-камерная апикальная позиция, режим цветовой доплер)

Fig. 2. Patient's echocardiogram in the preoperative period. A — a pronounced mitral valve prolapse in left atrial cavity during systole (parasternal long axis view, B-mode); B — significant mitral regurgitation (4-chamber apical view, color Doppler imaging)

ны, тотально пролабируют в полость ЛП. Визуализирован клефт передней створки между сегментами А2 и А1, клефт задней створки между сегментами Р1 и Р2, пролапс свободного края задней створки в сегменте Р2, обусловленный отрывом хорд I порядка.

Клефт передней створки ушит. Сегмент Р2 триангулярно резецирован с последующим ушиванием дефекта. Выполнена аннулопластика МК опорным кольцом Medtronic CG Future Annuloplasty Ring 34 mm 15 отдельными П-образными швами нитью «Этибонд». Выполнена линейная шовная пликация ЛП.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась плановая антибактериальная, противовоспалительная, антиаритмическая, гастропротективная терапия, коррекция кислотно-основного состояния, электролитов.

В послеоперационном периоде ЭКГ без существенной динамики (рис. 1В). При ЭхоКГ локальная сократимость ЛЖ во всех сегментах в пределах нормы (рис. 3). Градиент давления после пластики МК опорным кольцом Medtronic-34 в пределах нормы, регургитация 0–1-й степени. Локальная сократимость миокарда и глобальная систолическая функция ЛЖ не нарушены. Данных за наличие перикардального выпота нет. Трикуспидальная недостаточность 1-й степени.

Дренажи удалены на 3-и сутки после операции. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Больная выписана в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки для дальнейшей реабилитации.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день восстановление функции МК в случае осложненного течения ББ может быть достигнуто только хирургическими методами. При этом можно однозначно утверждать, что, обсуждая выбор хирургического пособия у пациентов с ББ, мы учитываем только такие хирургические методы и приемы, которые позволяют



Рис. 3. Эхокардиограмма пациентки в послеоперационном периоде после пластики МК опорным кольцом (парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ, В-режим). Фиброзное кольцо в пределах нормы, утолщены миксоматозные створки МК

Fig. 3. Patient's echocardiogram in the post-operative period, after plastic surgery of the mitral valve with the use of an annuloplasty ring (parasternal long axis view of the left ventricle, B-mode).

Fibrous ring is within the normal range, myxomatous MV walls are thickened

устранить пролапс и патологическую митральную регургитацию.

Определение ПМК подразумевает систолическое смещение створки по длинной оси за пределы ПФК как минимум на 2 мм с утолщением или без утолщения створки от 5 мм и более [6].

В кардиологическом сообществе до сих пор устойчиво представление, что ББ и ПМК — это во многом синонимичные понятия. Сам же Дж. Барлоу уже в 1985 г. безоговорочно признал, что «после того как в 1966 году Крайли ввел термин «пролапс» и уточнил его аудио- и киноангиографические проявления, данный термин стал слишком широко использоваться в клинической практике, даже несмотря на малую анатомическую выраженность, эхокардиографическую очевидность, абсолютную функциональную компетентность клапана и отсутствующую клиническую симптоматику. Именно это и привело к общей путанице среди терапевтического сообщества в использовании терминов "billowing" — «вздымающаяся створка», "floppy" — «болтающаяся створка», "prolapse" — «пролапс» и "fail" — «молящая створка» [6]. В настоящее время при развитии 3D-эхокардиографической визуализации аускультативные, 2D-эхокардиографические, киноангиокардиографические и другие клинические признаки пролапса и МН должны соотноситься с точными объективными анатомо-функциональными характеристиками механизма развития недостаточности МК и степени его выраженности. В связи с этим концепция А. Карпантье четко определяет различия между пролапсом створок и их вздыманием (billowing). В этом контексте использование термина «пролапс» было ограничено исключительно неспособностью коапотирующей поверхности митральной створки нормально прилегать к оппозиционной створке (выполняя свою гидро-запирательную функцию). Эта концепция подразумевает, что при условии отсутствия перфораций в створке клапана он будет считаться компетентным, пока имеет место нормальная коаптация с оппозиционной поверхностью и нормальной гидро-запирательной функцией. Однако потеря коаптационной способности и гидро-запирательной функции может манифестировать и без вздымания (billowing) тела створки, к примеру при наличии ее перфорации, при этом МН будет неизбежна. Нарушение коаптационной функции может иметь место в случае, если один или несколько сегментов будут фиброзированы или ограничены в подвижности, а также в случае смещения коапотирующей поверхности створки относительно плоскости расположения клапана (ПФК). При этом, исходя из хирургических принципов, мы считаем, что в норме свободный край створок во время систолы остается на одном уровне (5–10 мм ниже ПФК), обеспечивая адекватную коаптацию и оптимальную гидро-запирательную функцию.

Таким образом, основываясь на согласованной концепции Дж. Барлоу и А. Карпантье, следует признать, что нормальные створки МК после закрытия могут (или даже должны) слегка вздыматься — billowing — в полость ЛП относительно ПФК (рис. 4).

Избыточная площадь створок (рис. 4В), степень которой может варьировать от генерализованной или диффузной (вовлекающей все сегменты) до ограниченной (вовлекающей только один сегмент), должна называться "billowing" — «вздымающаяся створка». Такая анатомия клапана клинически может проявляться характерным систоли-

ческим щелчком, однако в случае умеренной выраженности и отсутствия нарушений коаптации и гидро-запирательной функции это может не визуализироваться при ЭхоКГ. И наоборот (что происходит, на наш взгляд, чаще), по данным ЭхоКГ возможна визуализация аномалии при полном отсутствии характерной аускультативной картины.

В отношении данной анатомии в руководстве А. Карпантье "Reconstructive valve surgery" приводится следующий комментарий: Проплапс створки следует отличать от вздымающейся (billowing) створки, наблюдаемой при ББ. Клапан Барлоу, неправильно называемый ПМК, представляет собой систолическое выпячивание тела створки из-за избытка ткани створок, при этом свободный край створки, длительное время оставаясь ниже ПФК, обеспечивает нормальную коаптацию и гидро-запирательную функцию клапана. В подобной ситуации будет иметь место следующая схема (рис. 4В).

Если выраженность billowing (вздымающаяся створка) будет прогрессировать, возможен выход свободного края одной или обеих створок за пределы точки коаптации, т. е. формирование истинного пролапса — реализации механизма МН [24]. При истинном ПМК МН неизбежна, и аускультативно (с высокой степенью вероятности) это будет проявляться систолическим шумом (рис. 4С). Как правило, ПМК наблюдается при значительной избыточности площади створок и значительном удлинении хорд.

То же самое, но уже с отрывом хорд называется «молоотящая створка» («flail»). В данном случае МН будет носить выраженный или тотальный характер (рис. 4D).

Необходимо отметить, что при ничтожно выраженных вздымающихся — billowing — створках дилатация ФК снижает противодействие оппозиционной створки и может способствовать дополнительному растяжению хордального аппарата, провоцируя тем самым формирование пролапса с развитием МН (рис. 4Е).

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что с хирургической точки зрения ПМК часто обусловлен наличием ББ, однако ББ далеко не всегда сопровождается ПМК с развитием значимой МН.

В соответствии с изложенной А. Карпантье концепцией пролапса (являющийся причиной МН) — это не заболевание, а его проявление, не причина болезни, а следствие, имеющее конкретный механизм повреждения запирательной функции клапана, который характеризуется как тип II дисфункции МК. Формирование объемной перегрузки камер сердца из-за МН на фоне пролапса способствует развитию ремоделирования ЛЖ и расширению ФК МК, что, в свою очередь, еще больше уменьшает площадь коаптации и усугубляет выраженность МН (своеобразный порочный круг), соответствующей уже I типу дисфункции МК. Таким образом, у одного пациента может иметь место не один анатомо-морфологический тип МН, а их сочетание, как и было в обсуждаемом нами клиническом наблюдении.

Только понимание анатомо-функциональных механизмов развития дисфункции клапана позволяет хирургу выбрать подходящую методику для восстановления его коаптационной функции. При выявлении механизма формирования МН II типа (пролапс) будет оправданным использование методов ограничения аномальной подвижности створок (в нашем случае выбрана резекция пролабирующего сегмента, но также можно рассматривать использование искусственных хорд и шов Альфиери). В свою очередь, коррекция дальнейшего прогрессирования расширения ФК МК (соответствующего I типу дисфункции) в рассмот-

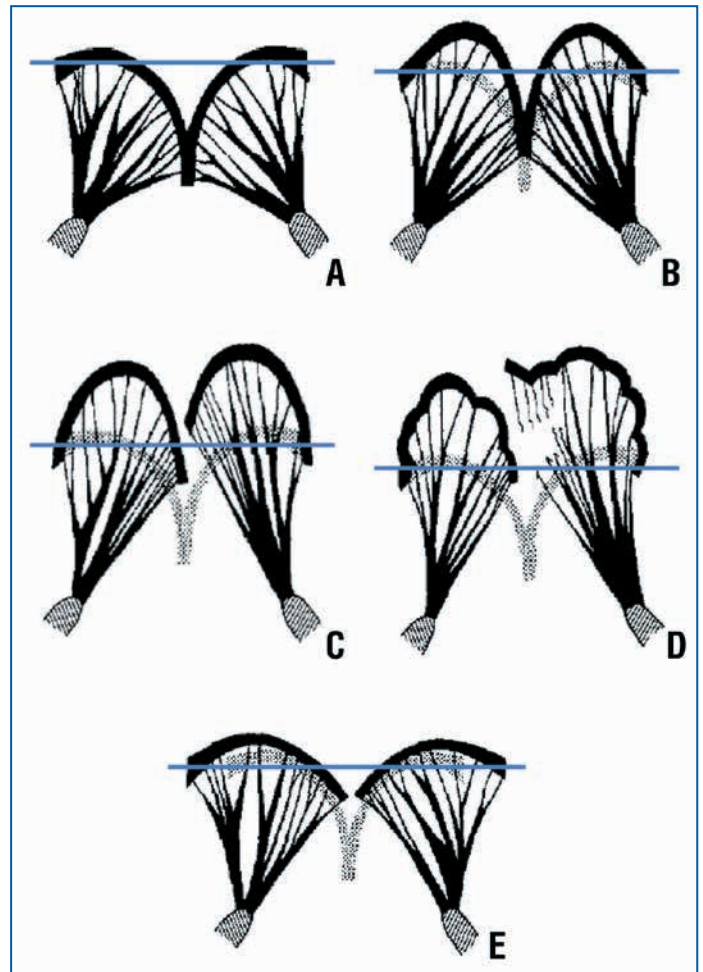


Рис. 4. Створки митрального клапана и ПФК МК.

A — нормальное строение, B — избыточная площадь створок МК (billowing — вздымающаяся створка), C — избыточная площадь створок МК (billowing — вздымающаяся створка) с выходом свободного края одной или обеих створок за пределы точки коаптации с развитием митральной регургитации, D — молотящая (flail) створка МК, E — вздымающиеся (billowing) створки МК с дилатацией ФК и развитием МН

Fig. 4. MV leaflets and MV fibrous ring plane.

A — normal structure, B — MV leaflet excess tissue (billowing leaflet), C — MV leaflet excess tissue (billowing leaflet) with the free edge of one of both leaflets moving outside the coaptation point with developed mitral regurgitation, D — MV flail leaflet, E — MV billowing leaflets with fibrous ring dilation and developed mitral incompetence

ренном случае проведена путем имплантации опорного кольца — ринга 34 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует эффективность, безопасность и безусловную необходимость использования в повседневной клинической практике приведенных нами принципов и концепции, поскольку успешная реконструктивно-пластическая операция на МК у 44-летней женщины с ББ проведена, на наш взгляд, исключительно благодаря точной диагностике, своевременно оказанной помощи и правильно выбранной хирургической тактике, базирующейся на точном понимании анатомо-функциональных механизмов развития МН, а также большом опыте применения различных хирургических техник и приемов, направленных на ее устранение.

При дальнейшей адекватной терапии, на фоне регулярного динамического ЭхоКГ-контроля функции МК ожидается улучшение качества жизни пациентки при благоприятном клиническом прогнозе.

Приведенные в статье подходы на основе анатомо-функциональной концепции позволяют использовать ЭхоКГ не как описательный метод, а как руководство к выбору одной или нескольких наиболее подходящих к конкретному клиническому случаю типу дисфункции из разработанных на сегодняшний день хирургических техник.

Понимая описанные в статье принципы, врачи общей практики, кардиологи и функциональные диагносты смогут эффективнее взаимодействовать с хирургами и своевременно, персонифицированно, эффективно и безопасно проводить лечение пациентов с дегенеративными заболеваниями МК.

При диагностике, подборе терапии, диспансерном наблюдении и принятии решения о необходимости направления пациентов с различными механизмами развития МН к хирургу, а также последующем выборе хирургической тактики, хирургического метода и послеоперационного лечения необходимо руководствоваться исключительно командным подходом по принципу Heart team, благодаря которому пациенты будут жить дольше и чувствовать себя лучше.

Литература / References

- Lung B., Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):962–970. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.03.022.
- Baumgartner H., Falk V., Bax J.J. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021;38(36):2739–2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx.391.
- Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R. et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of Patient With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):252–289. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.011.
- Dreyfus G., Neto O.S., Aubert S. Papillary muscle repositioning for repair of anterior leaflet prolapse caused by chordal elongation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(3):578–584. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.06.003.
- Carpentier A. Cardiac valve surgery — the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(3):323–337. PMID: 6887954.
- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; Bonow R.O., Carabello B.A., Kanu C. et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2006;114(5):e84–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176857.
- Мухарьямов Н.М., Норузбаева А.М., Бочкова Д.Н. Пролабирование митрального клапана (клинические варианты). *Терапевтический архив.* 1998;1:72–77. [Mukharlyamov N.M., Noruzbaeva A.M., Bochkova D.N. Mitral valve prolapse (clinical variants). *Terapevticheskiy arhiv.* 1998;1:72–77 (in Russ.).]
- Fornes P., Heudes D., Fuzellier J.F. et al. Correlation between clinical and histologic patterns of degenerative mitral valve insufficiency: a histomorphometric study of 130 excised segments. *Cardiovasc Pathol.* 1999;8:81–92. DOI: 10.1016/s1054-8807(98)00021-0.
- Van Wijngaarden A.L., Kruijthof B.P.T., Vinella, T., Barge-Schaapveld D.Q. Differences between Fibroelastic Deficiency and Barlow's Disease. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(2):23. DOI: 10.3390/jcdd8020023.
- Savage D.D., Garrison R.J., Devereux R.B. et al. Mitral valve prolapse in the general population. 1. Epidemiologic features: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1983;106:571–576. DOI: 10.1016/0002-8703(83)90704-4.
- Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (FLNA). *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(3):20–26. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-20-26. [Zhestkova M.A., Mamayeva E.A., Ovsyannikov D.Yu. Diseases associated with mutations in the filaminA gene (FLNA). *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2021;66(3):20–26 (in Russ.).] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-20-26.
- Adams D.H., Anyanwu A.C. The cardiologist's role in increasing the rate of mitral valve repair in degenerative disease. *Curr Opin Cardiol.* 2008;23:105–110. DOI: 10.1097/HCO.0b013e3282f4fe47.
- Freed L.A., Benjamin E.J., Levy D. et al. Mitral valve prolapse in the general population: the benign nature of echocardiographic features in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1298–1304. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02161-7.
- Малев Э.Г., Ким Г.И., Митрофанова Л.Б. и др. Функция левого желудочка при пролапсе митрального клапана, осложненном тяжелой митральной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2013;18(1):37–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1-37-42. [Malev E.G., Kim G.I., Mitrofanova L.B. et al. Left ventricular function in mitral valve prolapse and severe mitral regurgitation. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;18(1):37–42 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1-37-42.
- Голухова Е.З., Бакулева А.А., Машина Т.В. и др. Болезнь Барлоу: литературная справка и клиническое наблюдение. *Креативная кардиология.* 2009;2:131–135. [Golukhova E.Z., Bakuleva A.A., Mashina T.V. et al. Barlow's disease: a literary reference and clinical observation. *Kreativnaya kardiologiya.* 2009;2:131–135 (in Russ.).]
- Savage D.D., Devereux R.B., Garrison R.J. et al. Mitral valve prolapse in the general population. 2. Clinical features: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1983;106:577–581. DOI: 10.1016/0002-8703(83)90705-6.
- Levine R.A., Stathogiannis E., Newell J.B. et al. Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse: lack of association between leaflet displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:1010–1019. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)90059-6.
- Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В., Реева С.В. Пролапс митрального клапана: малая аномалия сердца, неспецифическое проявление наследственных нарушений соединительной ткани или самостоятельный синдром? *Juvenis scientia.* 2022;8(1):5–18. DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_5-18. [Timofeev E.V., Malev E.G., Zemtsovsky E.V., Reeva S.V. Mitral valve prolapse: a small anomaly of the heart, a nonspecific manifestation of hereditary connective tissue disorders or an independent syndrome? *Juvenis Scientia.* 2022;8(1):5–18 (in Russ.).] DOI: 10.32415/jscientia_2022_8_1_5-18.
- Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Савченко Е.А. Диагностика и лечение пролапса митрального клапана. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010;6(4):539–542. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-539-542. [Kuzhel D.A., Matyushin G.V., Savchenko E.A. Diagnostics and treatment of mitral valve prolapse. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2010;6(4):539–542 (in Russ.).] DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-539-542.
- Богачев-Прокофьев А.В., Афанасьев А.В., Журавлева И.Ю. и др. Патология митрального клапана при дисплазии соединительной ткани. *Российский кардиологический журнал.* 2016;11(139):81–86. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-11-81-86. [Bogachev-Prokofiev A.V., Afanasiev A.V., Zhuravleva I.Yu. et al. Mitral valve pathology in connective tissue dysplasia. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(11):81–86 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-11-81-86.
- Кальной П.С. Клинико-экспериментальное обоснование реконструктивных операций на митральном клапане при дегенеративной патологии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Kalnoy P.S. Clinical and experimental substantiation of reconstructive operations on the mitral valve in degenerative pathology: thesis. M., 2014 (in Russ.).]
- Karakurum B., Topcu S., Yildirim T., Karataş M. Silent cerebral infarct in patients with mitral valve prolapse. *Int J Neurosci.* 2005;115(11):1527–1537. DOI: 10.1080/00207450590957836.
- Han H.-Ch., Ha F.J., Teh A.W., Calafiore P. Mitral Valve Prolapse and Sudden Cardiac Death: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23):e010584. DOI: 10.1161/JAHA.118.010584.
- Carpentier A., Adams D.H., Filsofi F. *Carpentier's reconstructive valve surgery.* Amazon's Book Store. 2010.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Резник Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-кардиолог, терапевт, врач функциональной диагностики ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ»; 115516, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

Голубев Юрий Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0971-3616.

Юртаева Наталья Валерьевна — врач функциональной диагностики ФГКУ ЦП ФСБ России; 107031, Россия, г. Москва, Варсонофьевский пер., д. 5, стр. 1.

Зяц Дарья Владимировна — врач функциональной диагностики ФГКУ ЦП ФСБ России; 107031, Россия, г. Москва, Варсонофьевский пер., д. 5, стр. 1.

Ищенко Галина Юрьевна — к.м.н., врач-терапевт АНО ЦКБ святителя Алексия; 119071, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 27.

Катков Андрей Ильич — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0002-2338-089X.

Пузенко Дмитрий Владимирович — к.м.н., и.о. заведующего кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0002-2607-3895.

Новикова Екатерина Андреевна — врач-кардиолог КДО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0009-0004-2677-049X.

Леднев Павел Владимирович — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; 119991, Россия, г. Москва, Абрикосовский пер., д. 2, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-3033-4146.

Голухов Георгий Натанович — д.м.н., член-корреспондент РАН, заместитель председателя Общественного совета при Департаменте здравоохранения города Москвы, президент ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ»; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 1–6; ORCID iD 0000-0002-0161-005X.

Контактная информация: Резник Елена Владимировна, e-mail: elenaresnik@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.11.2022.

Поступила после рецензирования 07.12.2022.

Принята в печать 08.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Reznik — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; cardiologist, therapist, functional diagnostics physician, Academician G.M. Saveleva City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevskiy str., Moscow, 115516, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

Yuri Yu. Golubev — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0971-3616.

Natalya V. Yurtaeva — functional diagnostics physician, Central Polyclinic of the FSB of Russia; 5, bldn. 1, Varsonofevsky lane, Moscow, 107031, Russian Federation.

Darya V. Zayats — functional diagnostics physician, Central Polyclinic of the FSB of Russia; 5, bldn. 1, Varsonofevsky lane, Moscow, 107031, Russian Federation.

Galina Yu. Ishchenko — C. Sc. (Med.), therapist, Autonomous Non-commercial Organization Central Clinical Hospital of Svyatitel Aleksey; 27, Leninsky Prospect, Moscow, 119071, Russian Federation.

Andrey I. Katkov — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; cardiovascular surgeon, N.N. Blokhin National Medical Research Center; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2338-089X.

Dmitry V. Puzenko — C. Sc. (Med.), Acting Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; cardiovascular surgeon, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2607-3895.

Ekaterina A. Novikova — cardiologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoe road, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-2677-049X.

Pavel V. Lednev — C. Sc. (Med.), cardiovascular surgeon of Cardiac Surgery Department No. 2, Academician B.V. Petrovskiy Russian Scientific Center of Surgery; 2, Abrikosovskiy lane, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3033-4146.

Georgy N. Golukhov — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Chairman of the Public Council at the Moscow Health Department; President, Academician G.M. Saveleva City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevskiy str., Moscow, 115516, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0161-005X.

Contact information: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 14.11.2022.

Revised 07.12.2022.

Accepted 08.02.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-49-55

Метаболическая нейропротекция у пациента с хронической сердечной недостаточностью: клинический разбор и результаты исследований

Е.В. Резник^{1,2}, А.М. Алиева¹, Н.А. Ушакова¹, Е.С. Крупнова¹¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности населения. Относительное бремя острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) в развитых странах постепенно снижается, а распространенность и число госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) за последние несколько десятилетий, напротив, имеют тенденцию к росту. В ретроспективном анализе данных пациентов с декомпенсацией ХСН кардиогенная энцефалопатия (КЭ) была выявлена в 43,4% случаев. В группе пациентов с КЭ отмечена более высокая частота и длительность повторных госпитализаций. Также у пациентов с КЭ показатель смертности в течение 2 лет с момента индексной госпитализации был выше в 2 раза по сравнению с пациентами без КЭ. Для интенсификации основных терапевтических опций в лечении больных ХСН с КЭ возможно рассмотреть добавление ряда препаратов с дополнительными фармакологическими эффектами, которые могут потенцировать действие кардиотропной терапии. Среди метаболически активных препаратов следует выделить миокардиальные цитопротекторы. Результаты нескольких исследований продемонстрировали убедительные данные по применению цитопротекторов в рутинной кардиологической практике. В настоящей работе представлен клинический опыт применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пожилого пациента с КЭ, а также данные об эффективности этого лекарственного средства в составе симптоматической и патогенетической терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне ИБС и ХСН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, кардиогенная энцефалопатия, цитопротекция, этилметилгидроксипиридина сукцинат, кардиотропная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Резник Е.В., Алиева А.М., Ушакова Н.А., Крупнова Е.С. Метаболическая нейропротекция у пациента с хронической сердечной недостаточностью: клинический разбор и результаты исследований. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):49–55. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-49-55.

Metabolic neuroprotection in patient with chronic heart failure: a case report and study results

E.V. Reznik^{1,2}, A.M. Alieva¹, N.A. Ushakova¹, E.S. Krupnova¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of global mortality. The relative burden of acute forms of coronary heart disease (CHD) is gradually decreasing in the industrially developed countries, while the prevalence of chronic heart failure (CHF) and the number of hospitalizations of patients with CHF, on the contrary, has demonstrated an upward trend over the last decades. This retrospective analysis was performed to evaluate the data of patients with CHF decompensation. In such patients, cardiogenic encephalopathy (CE) was found in 43.4% of cases. A higher frequency and longer duration of hospitalizations was observed in the group of patients with CE. Also, in patients with CE the mortality rate within two years from the date of index hospitalization was twice as high as in patients without CE. For intensifying the major therapeutic options in the treatment of CHF patients with CE, it is feasible to consider the addition of numerous medications with supplementary pharmacological effects which may potentiate the efficacy of cardiotropic therapy. Among metabolically active drugs, an emphasis should be made on myocardial cytoprotectors. The results of several studies have provided persuasive data supporting the use of cytoprotectors in routine cardiological practice. This article describes a clinical case of using ethylmethylhydroxypyridine succinate for the treatment of an elderly patient with cardiogenic encephalopathy (CE) and presents the data proving the efficacy of this drug as a part of the combined symptomatic and pathogenetic therapy administered to patients with chronic cerebral ischemia amid CHD and CHF.

KEYWORDS: cardiovascular diseases, ischemic heart disease, chronic heart failure, cardiogenic encephalopathy, cytoprotection, ethylmethylhydroxypyridine succinate, cardiotropic therapy.

FOR CITATION: Reznik E.V., Alieva A.M., Ushakova N.A., Krupnova E.S. Metabolic neuroprotection in patient with chronic heart failure: a case report and study results. Russian Medical Inquiry. 2023;7(1):49–55 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-49-55.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности населения как в Российской Федерации (РФ), так и в других странах. Согласно отчету

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 г. 17,9 млн человек умерли вследствие ССЗ, что составило 32% от всех смертей в мире. До 85% летальных исходов у больных ССЗ были связаны с инфарктом миокарда (ИМ)

и инсультом [1, 2]. По данным Росстата за 2020 г., в РФ диагностировано свыше 4 млн новых случаев ССЗ, из которых 945 тыс. представлено ишемической болезнью сердца (ИБС) [3]. В период с 2015 по 2019 г. отмечали ежегодное снижение смертности от болезни системы кровообращения, однако в 2020 г. этот показатель вырос на 12% и превысил ранее зарегистрированный максимум смертности от ССЗ за 2015 г. [3]. Характерно, что благодаря достигнутым успехам в терапии ССЗ, в частности артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза, в значительной степени изменилась эпидемиологическая структура ССЗ. В то время как относительное бремя ИБС в развитых странах постепенно снижается, распространенность и число госпитализаций по поводу ХСН за последние несколько десятилетий, напротив, имеют тенденцию к росту [4, 5].

Увеличение показателей средней продолжительности жизни населения также влияет на эпидемиологию ССЗ. По данным популяционных исследований, пациенты старше 65 лет имеют самый высокий риск развития ХСН, причем для этой возрастной группы больных показано существенное снижение смертности от ИБС за последние 10 лет [5, 6]. Рост распространенности ХСН неизбежно коррелирует с ростом числа сердечно-сосудистых осложнений, в частности когнитивных нарушений вследствие хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) на фоне ХСН. У 43,4% пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, развивается кардиогенная энцефалопатия (КЭ), которая приводит к увеличению продолжительности и частоты последующих госпитализаций [7]. Женский пол, коморбидная патология, пожилой возраст ассоциированы с развитием КЭ и увеличением риска неблагоприятного исхода у пациентов с ХСН [7, 8]. По прогнозу ВОЗ, к 2030 г. число лиц в возрасте 65 лет и старше увеличится еще на 44%, что обуславливает необходимость внедрения инновационных и эффективных подходов к профилактике и лечению ССЗ уже сейчас, принимая во внимание значительный рост показателей заболеваемости ХСН и частоты развития ее осложнений [9, 10].

КАРДИОГЕННАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ХСН

По сравнению со здоровыми людьми у пациентов с ХСН чаще выявляется когнитивный дефицит, затрагивающий эмоциональную и интеллектуальную сферы, а также вербальную память. В связи с этим ХИГМ остается значительной проблемой для пациентов с ХСН, при этом истинную распространенность КЭ крайне сложно оценить ввиду отсутствия четких критериев диагностики. Несмотря на значительное количество исследований, описывающих частоту встречаемости КЭ, отмечается значительная неоднородность исследуемых популяций больных [11, 12]. Также отсутствует стандартизация используемых инструментов для оценки когнитивных функций. Наиболее распространенными являются общепризнанные скрининговые тесты: Mini Mental State Examination (MMSE) и Montreal Cognitive Assessment (MoCA). С учетом ограничений для объективной постановки диагноза распространенность КЭ при ХСН довольно высока. Необходимо учитывать возможность присутствия сразу нескольких причин когнитивных нарушений у пациентов старшей возрастной группы с фоновыми заболеваниями, каждое из которых может вносить вклад в развитие ХИГМ.

В ретроспективном исследовании была оценена частота встречаемости КЭ у 159 пациентов, госпитализированных в скорпомощной стационар по поводу декомпенсации ХСН [7]. Наличие КЭ констатировалось при указании в клиническом диагнозе / заключении невролога: «ХИГМ», «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭП), наличии последствий острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (рис. 1). При этом были исключены пациенты с сахарным диабетом, онкологическим заболеванием, гемодинамически значимыми пороками сердца, с энцефалопатией несосудистого генеза.

Кардиогенная энцефалопатия была диагностирована у 43,4% (n=69) больных ХСН и чаще встречалась у женщин (60,9%) и более пожилых пациентов — средний возраст пациентов с КЭ составил 77,8 (здесь и далее в скобках представлен интерквартильный размах 73–85) года против 71,9 (64–80) года у пациентов без КЭ, p=0,003 (рис. 2).

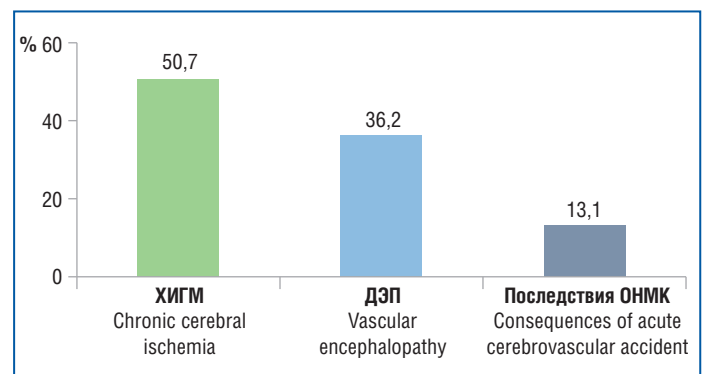


Рис. 1. Структура КЭ у больных ХСН (n=69)

Fig. 1. Cardiogenic encephalopathy structure in patients with chronic heart failure (n=69)

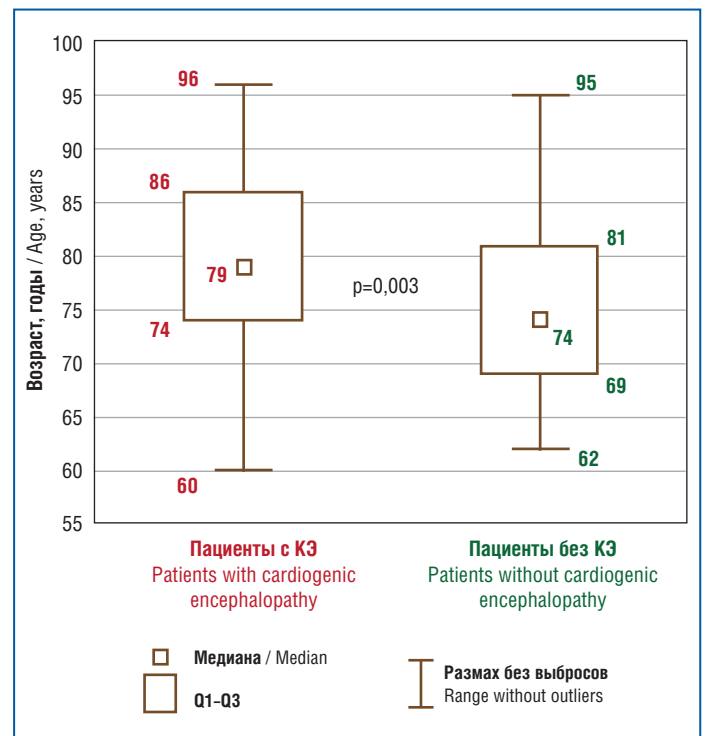


Рис. 2. Возрастная характеристика больных ХСН с КЭ и без КЭ

Fig. 2. Age-related characteristics of chronic heart failure patients with and without cardiogenic encephalopathy

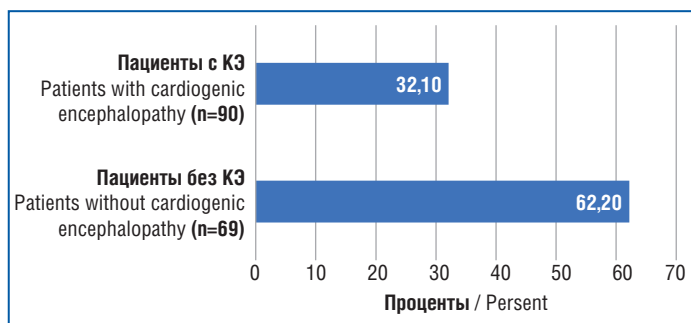


Рис. 3. Смертность у пациентов с ХСН (n=159) в течение 2 лет после индексной госпитализации

Fig. 3. Mortality rates in chronic heart failure patients (n=159) within 2 years after index hospitalization

У пациентов с КЭ были выше индекс коморбидности Чарлсон, тяжесть хронической болезни почек, продолжительность индексной госпитализации, частота повторных госпитализаций и смертность в течение 2 лет, чем у пациентов без КЭ (рис. 3) [7].

Все пациенты получали стандартную терапию в соответствии с действовавшими на момент госпитализации национальными клиническими рекомендациями. Специальной нейропротективной терапии независимо от наличия КЭ не проводилось.

Негативное влияние на качество жизни пациентов с ХСН и повышение риска смерти от ССЗ подчеркивают необходимость своевременной диагностики и лечения КЭ. Скрининг КЭ не всегда проводится в рамках реальной клинической практики, а особенности когнитивной дисфункции у пациентов с КЭ остаются малоизученными. Вместе с тем уже доступные терапевтические опции, включая метаболические препараты, показали свою эффективность в лечении пациентов с ИБС и ХСН.

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ХСН

Принцип действия большинства сердечно-сосудистых препаратов направлен на патофизиологические механизмы, лежащие в основе сердечно-сосудистого континуума. При СН лекарственная терапия направлена на прерывание порочных кругов нейрогормональной активации. Кроме основных терапевтических опций, ряд препаратов, используемых в повседневной кардиологической практике, обладает дополнительными фармакологическими эффектами [13].

Помимо первичных кардиометаболических заболеваний, большинство ССЗ в значительной степени влияют на энергетический баланс миокарда и его адаптацию к ишемии [13]. В этом контексте препараты, влияющие на глобальный и сердечно-сосудистый метаболизм, представляют особый интерес с точки зрения потенцирования эффекта комбинированной кардиотропной терапии. Среди метаболически активных препаратов следует выделить класс миокардиальных цитопротекторов [14].

От классических ангиотензиновых препаратов группы цитопротекторов отличается механизм, направленный не на непосредственное улучшение коронарного крово-

обращения, а на устойчивое сохранение функции миокарда при воздействии ишемии. Цитопротекторы улучшают энергетический метаболизм клетки и уменьшают содержание в ней свободных радикалов. В основе оптимизации энергетического метаболизма клетки лежит способность кардиоцитопротекторов стимулировать окисление глюкозы как наиболее выгодный, с точки зрения экономии кислорода, путь генерации энергии в миокарде [15].

С точки зрения терапевтического потенциала, в современной клинической практике перспективны производные 3-оксипиридина, в частности 2-этил-6-метил-3-гидрокси-3-оксипиридина сукцинат, которые помимо антигипоксического эффекта обладают умеренным антиоксидантным действием. В настоящее время из группы метаболических препаратов в плане клинического применения при ССЗ наиболее изучены отечественные кардиоцитопротекторы — препараты линейки Мексикор® (действующее вещество — этилметилгидроксипиридина сукцинат, лекарственные формы — раствор для внутривенного и внутримышечного введения, капсулы)¹, которые влияют непосредственно на митохондриальные процессы клеточного метаболизма, активируют сукцинат-зависимый путь окисления глюкозы, что приводит к значительно меньшему использованию кислорода при получении аналогичного количества энергии, выраженного в молекулах аденозинтрифосфата. В доклинических исследованиях *in vitro* применение этилметилгидроксипиридина сукцината усиливало эндогенный митохондриальный метаболизм практически в 3 раза [16].

Особенность молекулы этилметилгидроксипиридина сукцината заключается в соединении 3-оксипиридина с янтарной кислотой, что позволяет повысить проницаемость сукцината через мембрану клетки и, как следствие, мембрану митохондрии [17]. При этом благодаря антиоксидантным свойствам этилметилгидроксипиридина сукцината снижается образование липопероксидов, что препятствует развитию эндотелиальной дисфункции и способствует улучшению коронарного кровотока. Таким образом, достигается положительный эффект в отношении увеличения энергообмена и снижения оксидативного стресса — одного из ключевых звеньев патогенеза ССЗ [14–16].

Синергия этилметилгидроксипиридина сукцината при применении со стандартной кардиотропной терапией у пациентов с различными ССЗ была доказана в ряде отечественных когортных исследований. Положительный эффект был отмечен как при стабильных формах ИБС, так и при остром коронарном синдроме. Как и все производные 3-оксипиридина, этилметилгидроксипиридина сукцинат водорастворим, что позволяет использовать его в пероральной и инъекционной формах, в том числе и в неотложных ситуациях [18, 19].

Нейропротективный эффект этилметилгидроксипиридина сукцината был изучен при комплексной терапии ишемического инсульта и при хронических нарушениях мозгового кровообращения. В исследовании А.А. Фирсова и соавт. [20] у пациентов с ДЭП 2-й степени с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга или необратимым изменением их архитектуры различного генеза оценивали клинический эффект

¹ Мексикор® (Электронный ресурс). URL <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%d0%9c%d0%b5%d0%ba%d1%81%d0%b8%d0%ba%d0%be%d1%80&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения 10.01.2023).

этилметилгидроксипиридина сукцината по соответствующим неврологическим шкалам и индексам. На фоне парентерального применения этилметилгидроксипиридина сукцината был достигнут достоверный регресс стато-локомоторных расстройств и улучшение координации движений, гностико-мнестических функций и памяти на текущие события, уменьшение выраженности экстрапирамидных расстройств [20].

В рандомизированном когортном исследовании А.П. Бабкина и соавт. [21] изучали динамику показателей суточного мониторирования артериального давления (АД) и когнитивных нарушений у 108 пациентов с АГ 1–2-й степени на фоне антигипертензивной терапии в сочетании с этилметилгидроксипиридина сукцинатом. Добавление этого лекарственного средства к стандартной терапии приводило к достоверному улучшению суточного профиля АД и когнитивных функций у больных АГ старше 60 лет. Эффект в отношении КЭ был клинически значимым уже спустя 2 мес. после начала комбинированной антигипертензивной терапии.

ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

С учетом системного характера цитопротективных свойств этилметилгидроксипиридина сукцината одним из показаний для его назначения является энцефалопатия, в том числе кардиогенного генеза. В нижеприведенном клиническом наблюдении мы описываем историю «хрупкого» коморбидного пациента пожилого возраста с КЭ вследствие ХСН с положительным эффектом после 8 нед. комбинированной терапии с включением этого лекарственного средства.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 84 года, амбулаторно консультирован кардиологом в связи с жалобами на одышку при подъеме выше 1-го этажа, периодически беспокоящие сжимающие боли в левой половине грудной клетки продолжительностью до 5 мин при физической нагрузке, проходящие в покое, головокружения, общую слабость, сонливость и эпизоды снижения внимания, частота которых усилилась за последние несколько месяцев и стала беспокоить родственников пациента.

Из анамнеза известно, что пациент перенес ИМ с транслюминальной баллонной ангиопластикой и стентированием передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в 2012 г., далее повторный ИМ 20.10.2019 со стентированием ветви тупого края. В течение 10 лет гипертоническая болезнь с максимальными значениями АД до 190/100 мм рт. ст. ОНМК и сахарный диабет в анамнезе отрицает. Постоянно принимает тикагрелор 60 мг 2 р/сут, ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, аторвастатин 20 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, периндоприл 2,5 мг 2 р/сут, на фоне чего достигнуто: АД <140/<80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 55–70 в 1 мин, холестерин липопротеинов низкой плотности 1,88 ммоль/л.

В июле 2022 г. удаление кожного новообразования правой щеки: узловая базалиома рТ1N0M0 I ст., III клиническая группа. Без данных за рецидив заболевания.

В августе 2022 г. перенес COVID-19, находился на стационарном лечении: КТ-1 с поражением 10% объема легочной ткани. Проходил лечение и реабилитацию с удовлетворительным результатом, однако после перенесенной

инфекции начал отмечать ухудшение толерантности к физическим нагрузкам, выраженную сонливость, частые головокружения и нарушение способности к концентрации внимания.

При осмотре: АД 140/80 мм рт. ст., ЧСС 65 в 1 мин, сатурация 99%, пастозность нижних конечностей. NT-proBNP 608 пг/мл. Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 56%. При холтеровском мониторировании основной ритм синусовый 36–68–120 в 1 мин, эпизодов диспозиции сегмента ST, пауз не зарегистрировано. Также обращает на себя внимание незначительная деформация обоих коленных суставов и мелких суставов кистей в связи с длительно текущим остеоартритом, множественные себорейные кератомы.

Установлен основной диагноз: «ИБС: Постинфарктный кардиосклероз от 2012 г. и 2019 г. Коронарография, транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии от 2012 г. и ветви тупого края от 2019 г. (2 стента). Стенокардия напряжения II функционального класса (ФК).

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, очень высокий риск. Дислипидемия. Осложнение: ХСН с сохраненной фракцией выброса, IА, III ФК.

Сопутствующие заболевания: ХИГМ. Хронический пиелонефрит, стадия ремиссии. Хроническая болезнь почек II стадии (скорость клубочковой фильтрации 65 мл/мин/1,73 м²). Узловая базалиома кожи правой щеки рТ1N0M0 I ст., III клиническая группа. Без данных за рецидив. Себорейная экзема. Деформирующий полиостеоартрит с поражением суставов кистей, функциональная недостаточность суставов II».

Учитывая недостаточный контроль за течением ИБС, ухудшение тяжести ХСН после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, принято решение о коррекции постоянно принимаемой кардиотропной терапии: тикагрелор 60 мг 2 р/сут, бисопролол 5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут, сакубитрил-валсартан 50 мг 2 р/сут, дапаглифлозин 10 мг/сут. Через 8 нед. при повторной консультации одышку не отмечает, сжимающие боли в левой половине грудной клетки при физической нагрузке отрицает, однако сохраняется головокружение, общая слабость, сонливость и эпизоды снижения внимания. К терапии добавлен Мексикор® в лекарственной форме капсулы 100 мг 2 р/сут внутрь в качестве цитопротекторного метаболического агента.

Таблица. Результаты теста с 6-минутной ходьбой

Table. Results of the 6-minute walk test

Показатель / Indicator	Первичная консультация / Initial consultation	Повторная консультация / Repeated consultation
Расстояние, м / Distance, m	275	350
ЧСС до нагрузки, в 1 мин HR before the load, per min	65	63
ЧСС после нагрузки, в 1 мин HR after the load, per min	89	95
Восстановление ЧСС, с HR recovery, s	185	138

Для объективизации оценки эффективности коррекции терапии был проведен тест с 6-минутной ходьбой до и после назначения препарата (см. таблицу). При повторной консультации через 8 нед. пациент отметил улучшение общего самочувствия, эпизоды ухудшения внимания отмечает реже, повысилась толерантность к физическим нагрузкам (одышка при подъеме выше 3-го этажа, приступы стенокардии отрицает). В связи с улучшением результатов функционального теста, достигнутым контролем симптомов, в том числе когнитивной сферы, рекомендовано продолжение приема назначенной кардиотропной терапии в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом в том же режиме. Нежелательных побочных явлений, связанных с приемом этого препарата, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное нами клиническое наблюдение иллюстрирует терапевтические возможности в лечении ХСН в целом и КЭ в частности, которые могут быть реализованы с помощью дополнения комплексной терапии цитопротекторами.

Улучшение функционального статуса пациента сопровождалось повышением толерантности к физическим нагрузкам, снижением числа эпизодов ухудшения внимания и отсутствием приступов стенокардии, что коррелировало со снижением уровня NT-proBNP, липопротеинов низкой плотности, и улучшением результатов теста с 6-минутной ходьбой через 8 нед. после модификации кардиотропной терапии. Достигнутый терапевтический результат подтверждает кардио- и церебропротективный эффект препарата, установленный в ранее проведенных исследованиях [14, 15, 20, 21]. Позитивная клиническая динамика стала следствием усиления энергетического метаболизма в ишемизированном миокарде, повышения глобальной сократимости миокарда, а также уменьшения проявлений систолической дисфункции ЛЖ, что снизило системную гипоксию тканей, в частности центральной нервной системы, и благоприятно повлияло на когнитивные функции на фоне включения препарата Мексикор® в схему лечения.

Наши наблюдения и анализ ранее проведенных исследований показывают, что добавление этилметилгидроксипиридина сукцината обладает минимальными рисками появления лекарственно-ассоциированных нежелательных явлений или фармакологических взаимодействий. В случае достижения положительной динамики на фоне проводимого лечения возможно продолжение приема указанного препарата по стартовой схеме или, в случае недостаточного эффекта, коррекция кардиотропной терапии с дальнейшей эскалацией его дозы до 800 мг/сут при удовлетворительной переносимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали проведенные исследования, почти у половины пациентов с ИБС и клинически значимым ухудшением тяжести ХСН выявляется КЭ, которая в значительной степени ухудшает качество жизни и имеет негативное влияние на результаты лечения и прогноз. Пациенты с КЭ представляют наиболее уязвимую группу коморбидных больных пожилого возраста, которым необходимо добавление препаратов с системным и метаболическим характером

действия для усиления эффектов стандартной кардиотропной терапии с целью стабилизации течения ХСН и достижения церебропротекции как в лечебном, так и в профилактическом режиме.

Функциональные результаты у пациента в приведенном клиническом наблюдении демонстрируют потенциальную нейропротективную активность этилметилгидроксипиридина сукцината в составе комбинированной терапии КЭ у больных ХСН. Улучшение когнитивно-мнестических функций и толерантности к физической нагрузке достоверно повысило качество повседневной жизни пациента, что является одной из ключевых целей при назначении этилметилгидроксипиридина сукцината в составе комплексного лечения. Для больных с впервые выявленным симптоматическим течением ХСН или ее декомпенсацией рекомендовано добавление препарата Мексикор® (100 мг 2 р/сут внутрь) в рамках многокомпонентной кардиотропной терапии в качестве метаболического агента, оказывающего системное цитопротективное действие, в частности у пациентов с признаками КЭ.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает как системным, так и непосредственно влияющим на энергетический метаболизм миокарда действием, что не только повышает эффективность стандартной терапии, но и улучшает качество жизни пациентов. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинации с кардиотропной терапией обладает доказанной синергией в отношении результатов лечения пациентов с ИБС и ХСН.

Целесообразно проведение дальнейших исследований для оценки возможности использования этилметилгидроксипиридина сукцината в качестве метаболического нейропротектора у пациентов с ХСН и другими ССЗ, а также определение лекарственной комбинации, показывающей наилучшую терапевтическую синергию в сочетании с этилметилгидроксипиридина сукцинатом. ▲

Литература

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). (Electronic resource.) URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (access date: 09.01.2023).
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
3. Здравоохранение в России. 2021: стат. сб./Росстат. М., 2021.
4. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
5. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421-1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
6. Sidney S., Go A.S., Jaffe M.G. et al. Association Between Aging of the US Population and Heart Disease Mortality From 2011 to 2017. *JAMA Cardiol.* 2019;4(12):1280-1286. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4187.
7. Ушакова Н.А., Ершов Н.С., Щербакова Е.С. и др. Кардиогенная энцефалопатия у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский Алфавит.* 2020;2:59-60.
8. Фоякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А., Машин В.Л. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии. *Consilium Medicum.* 2012;14(2):5-9.
9. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430).

10. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N. 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. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
11. Forman D.E., Maurer M.S., Boyd C. et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2149–2161. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.022.
12. Andreenko E.Yu., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. Early cardiovascular multimorbidity in out- and in-patient care: age characteristics and medication therapy (data from the REKVAZA and REKVAZA-CLINIC registries). *Cardiovasc Ther Prev*. 2020;19(5):2672. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2672.
13. Honka H., Solis-Herrera C., Triplitt C. et al. Therapeutic Manipulation of Myocardial Metabolism: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(16):2022–2039. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.02.057.
14. Zotov D.D., Sizov A.V., Dzeranova N.Ya. Myocardial cytoprotection in the treatment of cardiovascular diseases in older patients. *Universitetskii terapevticheskiy vestnik*. 2019;1(1):20–29.
15. Akimov A.G., Polumiskov V.Yu. Prospects for the use of myocardial cytoprotectors in cardiology practice. *Terra medica nova*. 2005;4:6–9 (in Russ.).
16. Modern approach to cytoprotective therapy. Methodical manual for doctors. Belousov Yu.B., ed. M., 2010 (in Russ.).
17. Luk'yanova L.D. Metabolic effects of 3-hydroxypyridine succinate. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 1990;8:8–11 (in Russ.).
18. Cardiocytoprotector Mexicor: a new direction in the treatment of coronary heart disease and arterial hypertension. Mikhin V.P., ed. (Electronic resource.) URL: <https://ephi.ru/upload/iblock/c33/c33b6ad7bcffc9eaf190f27d182546e4.pdf>. (access date: 09.01.2023)
19. Mikhin V.P. Mitochondrial cytoprotectors: today and new perspectives. M., 2015 (in Russ.).
20. Firsov A.A., Smirnov M.V. Influence of parenteral administration of Mexicor on the state of cognitive functions in patients with chronic cerebral ischemia. *Poliklinika*. 2010;2:24–26 (in Russ.).
21. Babkin A.P., Kurbatova T.L. Effectiveness of combined antihypertensive therapy in elderly patients with cognitive dysfunction. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;3:28–32 (in Russ.).

References

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). (Electronic resource.) URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (access date: 09.01.2023).
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
3. Health care in Russia. 2021: Statistical collection / Rosstat. M., 2021 (in Russ.).
4. Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
5. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021;128(10):1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
6. Sidney S., Go A.S., Jaffe M.G. et al. Association Between Aging of the US Population and Heart Disease Mortality From 2011 to 2017. *JAMA Cardiol*. 2019;4(12):1280–1286. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4187.
7. Ushakova N.A., Yershov N.S., Shcherbakova Ye.S. et al. Cardiogenic encephalopathy in elderly patients with chronic heart failure. *Medical alphabet*. 2020;2:59–60 (in Russ.).
8. Fonyakin A.V., Mashin V.V., Geraschina L.A., Mashin V.L. Cardiogenic encephalopathy. Risk factors and approaches to therapy. *Consilium Medicum*. 2012;14(2):5–9 (in Russ.).
9. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Резник Елена Владимировна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

Алиева Амина Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5416-8579.

Ушакова Наталья Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2740-5679.

Крупнова Екатерина Сергеевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6088-080X.

Контактная информация: Елена Владимировна Резник, e-mail: elenareshnik@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: в статье использованы данные постмаркетинговых исследований компании ООО «ЭкоФармИнвест».

Статья поступила 10.01.2023.

Поступила после рецензирования 02.02.2023.

Принята в печать 01.03.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Reznik — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; therapist, cardiologist, specialist in functional diagnostics and ultrasound diagnostics, Academician G.M. Savel'eva City Clinical Hospital No. 31; 42, Lobachevskiy str., Moscow, 119415, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

Amina M. Alieva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5416-8579.

Natalya A. Ushakova — postgraduate student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2740-5679.

Ekaterina S. Krupnova — postgraduate student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6088-080X.

Contact information: Elena V. Reznik, e-mail: elenaresnik@gmail.com.

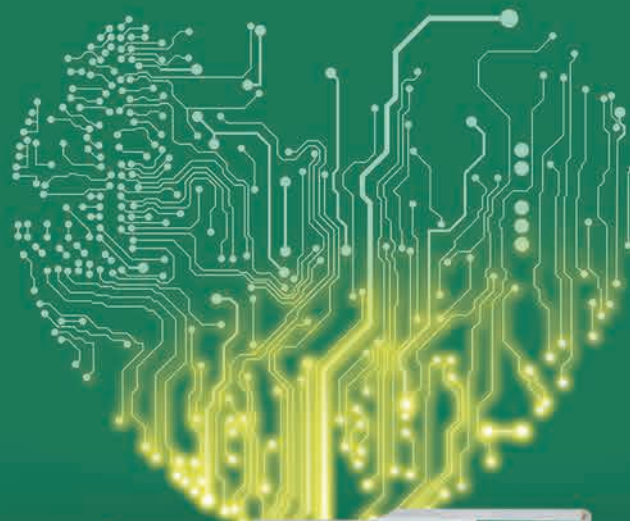
Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Conflict of interests: the data of post-marketing studies of the company Ecopharminvest LLC are used in the article.

Received 10.01.2023.

Revised 02.02.2023.

Accepted 01.03.2023.



Заряд энергии для каждой клеточки

- Эффективное лечение и профилактика:
 - острого инфаркта миокарда (с первых суток);
 - хронической формы ИБС, сердечной недостаточности;
 - острых нарушений мозгового кровообращения;
 - черепно-мозговой травмы, последствий черепно-мозговых травм;
 - энцефалопатий различного генеза (дисциркуляторных, дисметаболических, посттравматических, смешанных);
 - синдрома вегетативной (нейроциркуляторной) дистонии;
 - легких когнитивных расстройств атеросклеротического генеза;
 - тревожных расстройств при невротических и неврозоподобных состояниях;
 - абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств;
 - острой интоксикации антипсихотическими средствами
- Ускорение и оптимизация течения реабилитационного периода при цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии
- Повышение эффективности гипотензивной терапии
- Уменьшение токсических эффектов этанола
- Повышение адаптации и эмоционального статуса больных
- Улучшение качества жизни

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-56-61

Низкая приверженность терапии и пути ее преодоления на примере антиагрегантной терапии

Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова, Т.В. Фофанова

ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме низкой приверженности больных терапии, в том числе антиагрегантной, ее причинам и путях преодоления. Приверженность терапии на сегодняшний день остается недостаточной, что ведет к избыточному риску сердечно-сосудистых осложнений. Основной причиной недостаточной приверженности приему ацетилсалициловой кислоты (АСК) является относительно частое развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Методами борьбы с этой проблемой являются использование минимальных действующих доз, а также создание различных форм АСК: кишечнорастворимой или буферной. В статье сравнивается эффективность и безопасность этих форм. Буферная форма (в частности АСК + гидроксид магния) обладает сопоставимыми с простой АСК антиагрегантной активностью и частотой аспиринорезистентности, ее прием ассоциируется с меньшим риском энтеропатии и гастропатии не только в сравнении с простой АСК, но и с кишечнорастворимыми формами. Особенно актуально это для больных с ожирением и сахарным диабетом — состояниями, при которых нарушается скорость всасывания из тонкого кишечника. На основании данных исследований сделан вывод о приоритетном использовании буферной формы АСК. Обзор литературы проиллюстрирован клиническим примером.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, приверженность терапии, ацетилсалициловая кислота, антиагрегантная терапия, буферная и кишечнорастворимая формы ацетилсалициловой кислоты, аспиринорезистентность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Низкая приверженность терапии и пути ее преодоления на примере антиагрегантной терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):56–61. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-56-61.

Poor patient adherence to medication treatments and solutions for overcoming compliance barriers as illustrated by antiplatelet therapy

F.T. Ageev, M.D. Smirnova, T.V. Fofanova

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article is focused on the issues of poor patient adherence to medication treatments, including antiplatelet drugs, its reasons, and solutions for overcoming compliance barriers. As of today, treatment adherence remains low leading to a higher risk of cardiovascular complications. Poor adherence to acetylsalicylic acid (ASA) treatment is mainly linked to a relatively frequent development of gastrointestinal side effects. The solutions for overcoming this problem include the use of lowest effective doses and the development of different acetylsalicylic acid (ASA) formulations: enteric coated and buffered. The efficacy and safety of these formulations are compared in the article. Buffered formulation (e.g. ASA + magnesium hydroxide) is similar to plain ASA as regards its antiplatelet activity and the prevalence of "aspirin-resistance", while its intake is associated with a lower risk of enteropathy and gastropathy as compared to plain and even enteric coated ASA. This is particularly important for patients with obesity and diabetes mellitus, as these conditions are associated with an affected rate of absorption from the small intestine. Based on the study findings a conclusion is made that buffered ASA should be the preferred formulation for use. The literature review is illustrated by a clinical case.

KEYWORDS: chronic ischemic heart diseases, secondary prevention, adherence to therapy, acetylsalicylic acid, antiaggregant therapy, acetylsalicylic acid buffered and enteric coated formulations, aspirin-resistance.

FOR CITATION: Ageev F.T., Smirnova M.D., Fofanova T.V. Poor patient adherence to medication treatments and solutions for overcoming compliance barriers as illustrated by antiplatelet therapy. Russian Medical Inquiry. 2023;7(1):56–61 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-56-61.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие фармакологии, особенно в последние десятилетия, позволило существенно увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество при различных хронических заболеваниях, однако реализовать эти возможности на практике часто бывает не просто. Одной из причин этого является низкая приверженность паци-

ентов выполнению медицинских рекомендаций вообще и медикаментозной терапии в частности. Особенно острой проблема приверженности пациентов лечению представляется практикующим кардиологам. Известно, что высокая приверженность лечению позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Так, например, было показано, что высокая приверженность терапии статинами

позволяет на 45% снизить риск смерти по сравнению с низкой приверженностью [1]. Систематический обзор эпидемиологических исследований показал, что 9% сердечно-сосудистых смертей в Европе были связаны именно с низкой приверженностью терапии [2].

ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ССЗ)

В самом «невыгодном положении» среди кардиопрепаратов находятся антитромботические. Их прием направлен на улучшение прогноза, что для большинства пациентов является абстрактным понятием, а вот непосредственно на самочувствие и качество жизни эти препараты могут повлиять отрицательно за счет побочных эффектов, которые очевидны сразу: малые или большие кровотечения, диспепсические явления, обострение язвенной болезни и др. Даже если они не опасны для жизни, эти симптомы пугают больного, причем больше, чем перспектива острого инфаркта миокарда (ОИМ) или инсульта в будущем. Особенно страдает приверженность при хронических формах ишемической болезни сердца (ХИБС).

Актуальные рекомендации предписывают больным ХИБС¹:

- ♦ Для профилактики ССО всем пациентам со стабильной ИБС в качестве ингибитора агрегации тромбоцитов рекомендуется назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 75–100 мг/сут.

- ♦ При непереносимости АСК для профилактики ССО в качестве альтернативного ингибитора агрегации тромбоцитов пациентам со стабильной ИБС рекомендуется назначить клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

- ♦ У пациентов со стабильной ИБС, высоким риском тромботических осложнений и невысоким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность:

- присоединения к АСК второго ингибитора агрегации тромбоцитов;
- длительного использования АСК в дозе 75–100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 р/сут.

- ♦ У пациентов, перенесших ИМ и не имевших кровотечений в первый год двойной терапии ингибиторами агрегации тромбоцитов, рекомендуется рассмотреть возможность ее продления в виде сочетания АСК с клопидогрелом 75 мг на длительный срок или с уменьшенной дозой тикагрелора (60 мг 2 р/сут) вплоть до 36 мес.

- ♦ Двойная антитромботическая терапия (ДАТТ), включающая низкие (75–100 мг/сут) дозы АСК и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор), рекомендована при остром коронарном синдроме (ОКС) и/или после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) независимо от возраста.

Стандартная продолжительность ДАТТ:

- ♦ у больных ОКС (в сочетании с ЧКВ или без ЧКВ) составляет 12 мес.;

- ♦ у больных стабильной ИБС при плановом ЧКВ — 6 мес.

- ♦ При высоком риске кровотечений возможно уменьшение длительности ДАТТ до 6 мес. (при ОКС) и 1–3 мес. (при стабильной ИБС).

- ♦ После имплантации биоразстворимых стентов минимальный период ДАТТ должен составлять 12 мес.

Таким образом, антиагрегантная терапия показана практически всем больным ХИБС, препаратом выбора является АСК. Как же обстоит дело в реальной жизни? Уже в 1990-е гг. стало очевидно, что АСК получают далеко не все больные, которым она безусловно показана. По данным популяционного исследования Nova Scotia Health Service Survey [3], опубликованным в 1995 г., АСК принимали только 55% больных, перенесших ОИМ, 49% перенесших инсульт и 54% пациентов с установленным диагнозом ИБС без анамнеза сердечно-сосудистых катастроф. Причем из анализа были исключены лица, которым прием АСК был противопоказан.

Показательно большое международное исследование [4], проведенное в 2007–2008 гг. в 18 странах Европы, Азии и Латинской Америки. Прием АСК был рекомендован более 90% больных, перенесших инфаркт миокарда. Однако хорошая приверженность была отмечена лишь у 63% европейцев и 54% латиноамериканцев. Приверженность зависела от дозы, количества принимаемых препаратов и регулярности контакта с врачом.

Наибольший интерес для нас представляют данные, полученные на российской популяции. Исследование проводилось в 12 городах РФ, включая Москву и Санкт-Петербург [5]. Длительная терапия АСК была рекомендована в среднем 83% больных, что несколько меньше, чем в других странах. Как главную причину неназначения препарата российские врачи, как и их зарубежные коллеги, называли боязнь побочных эффектов. Полностью приверженными лечению АСК были 59% больных, частично — 27%, у 7% врачи оценили приверженность как плохую. Серьезность проблемы становится очевидной, если вспомнить, что у пациентов с ИБС отказ от приема АСК связан с 3-кратным повышением риска больших ССО (отношение шансов (ОШ) 3,14, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,75–5,61, p=0,0001), а у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, отмена АСК приводит к возрастанию риска ССО в десятки раз (ОШ 89,78, 95% ДИ 29,90–269,60, p<0,00001) [6]. Несмотря на это, по данным метаанализа 2010 г., от приема АСК отказываются 30% пациентов, несмотря на ее дешевизну, доступность и давно доказанную эффективность [7].

В чем же причина частого отказа от приема низких доз АСК? Против препаратов АСК работает сразу несколько факторов, снижающих приверженность терапии:

1. Отсутствие видимого клинического эффекта.
2. Полипрагмазия. АСК сегодня назначается как один из компонентов терапии, включающей от 2 (в редких случаях) до 5 (чаще) и более наименований.
3. Относительно частое развитие побочных эффектов. Именно этот фактор служит причиной отмены в 50% случаев [6].

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Единственный путь преодоления первой проблемы, общей для препаратов, основная цель приема которых — профилактика, первичная или вторичная, — это ра-

¹ Клинические рекомендации. Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cardioweb.ru/files/glavny-kardiolog/rekomendation/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8_%D0%98%D0%91%D0%A1_2020.pdf?ysclid=lfuu6nx81449228111 (дата обращения: 19.03.2023).

бота с пациентом. Врач должен очень хорошо, четко, научно обоснованно и в то же время в доступной больному форме, с использованием рисунков и схем, объяснить, зачем нужен конкретный препарат, как он работает и почему его прием необходим. Пациент должен быть информирован о возможных побочных эффектах, а также о том, почему риск их оправдан, в какой степени доказанная польза многократно превосходит этот гипотетический риск. Разумеется, чтобы донести информацию до больного, врач сам должен ею владеть. Только глубина и широта научных познаний позволят, во-первых, сформировать собственную уверенность в необходимости терапии, во-вторых, передать ее пациенту [5].

ИЗБЕЖАНИЕ ПОЛИПРАГМАЗИИ

Полипрагмазия при лечении ИБС неизбежна, но тем не менее в наших силах ее минимизировать. Прежде всего, следует избегать назначения «лишних» препаратов: средств с недоказанной эффективностью (метаболических, витаминов и т. п.). Кроме того, не рекомендуется назначать препараты с антиишемическим действием (нитраты, триметазидин, ранолазин и т. п.) при отсутствии клиники стенокардии или доказанной инструментальными методами ишемии миокарда. Также рекомендуется использование фиксированных комбинаций и препаратов пролонгированного действия. Эти меры позволяют упростить схему приема лекарств, что ведет к повышению приверженности.

МИНИМИЗАЦИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Подбор терапии должен осуществляться с целью уменьшения вероятности развития побочных эффектов. Мало кто из пациентов будет продолжать прием препарата даже при небольшом ухудшении качества жизни и тем более при серьезных осложнениях.

Самый серьезный побочный эффект антиагрегантов — кровотечения. При этом частота кровотечений не желудочно-кишечной локализации не превышает риск в общей популяции [8], но риск желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) достаточно высок, особенно у пожилых пациентов и при наличии в анамнезе язвенной болезни. При назначении АСК основной проблемой становятся даже не столько кровотечения, сколько нежелательные явления (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): эрозивно-язвенные поражения и диспепсические симптомы, возникающие при приеме НПВП. Все побочные эффекты НПВП условно подразделяются на 3 основные категории [9]:

1. Симптоматические: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога, диспепсические явления без объективных признаков поражения ЖКТ.
2. НПВП-гастропатия: субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы слизистой желудка, реже — двенадцатиперстной кишки, и ЖКК.
3. НПВП-энтеропатия: характеризуется нарушением проницаемости кишечной стенки, сопровождающейся экссудативной белкой и диapedезом эритроцитов. Эти нарушения ведут к нарушению всасывания пищи с развитием железодефицитной анемии и гипоальбуминемии. Повреждение слизистой может сопровождаться развитием эрозий, язв и их осложнений вплоть до кровотечения, перфорации, нарушения кишечной проходимости.

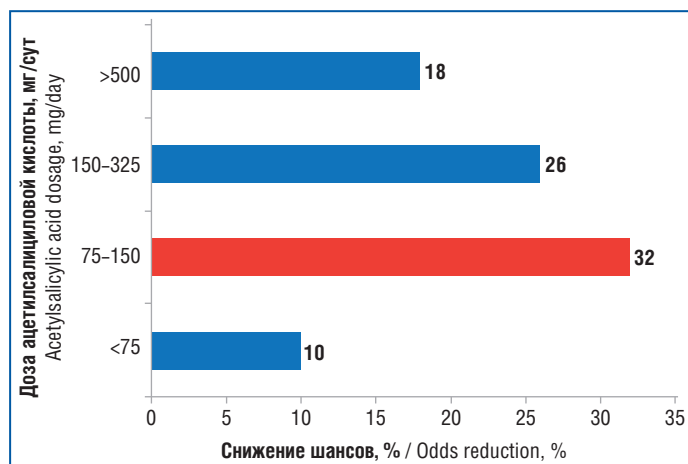


Рисунок. Снижение риска ССО при назначении АСК в разных дозах (адапт. из [10])

Figure. Reduction of the risk of cardiovascular complications by administering acetylsalicylic acid in different dosages (adapted from resource [10])

Симптоматические побочные эффекты возникают у 30–40% больных, чаще при длительном приеме НПВП, и в 5–15% случаев могут являться причиной отмены лечения, не оправданной при отсутствии изменений слизистой ЖКТ по данным эндоскопического исследования [9]. Основным механизмом патогенеза НПВП-гастропатии — это подавление активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), имеющего 2 изомера: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Ингибирование ЦОГ-1 приводит к уменьшению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. Другой механизм — повышение проницаемости слизистой оболочки для ионов водорода и натрия. Существует мнение, что НПВП (непосредственно или посредством провоспалительных цитокинов) провоцируют апоптоз клеток эпителия. Как доказательство приводится то, что кишечнорастворимые НПВП при длительном приеме все же могут вызвать эрозивно-язвенные поражения слизистой желудка за счет системного подавления синтеза простагландинов [9].

Появление кровотечений, даже малых, или желудочно-кишечных симптомов значительно снижает приверженность пациентов терапии. На пути снижения частоты побочных эффектов АСК на сегодняшний день было сделано несколько шагов.

Первым шагом стал подбор дозы препарата, сохраняющей максимальную ингибирующую активность в отношении тромбоксана при минимальном риске побочных эффектов. В многочисленных клинических исследованиях была определена наиболее эффективная доза — 75–150 мг/сут однократно (см. рисунок) [10].

Целесообразно назначать наименьшую из «работающих» доз, тем более что целый ряд РКИ показал эффективность использования АСК в дозе 75 мг [11, 12].

Следующим шагом стало создание препаратов АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (КРА). Идея, что перемещение места всасывания препарата в кишечник снизит частоту НЯ со стороны желудка, интуитивно понятна. Однако не следует забывать о системном влиянии супрессии простагландинов, о чем мы писали выше. Данные клинических исследований не смогли однозначно подтвердить превосходство такого подхода над приемом малых доз обычной АСК, особенно в комбинации

с гастропротекторами: ингибиторами протонной помпы, H_2 -блокаторами, антацидами [14]. Так, например, в исследовании с эндоскопической верификацией достоверных отличий в частоте поражений слизистой в группах КРА (150 мг/сут) и обычной АСК (150 мг/сут) не было [15]. Также появились сомнения в достаточной биодоступности АСК в такой форме [16]. В исследовании, проведенном D. Cox et al. [17] с участием здоровых добровольцев, было показано, что при приеме одинаковых доз АСК (75 мг/сут) желудочно-растворимая форма АСК значительно больше других форм снижала уровень тромбоксана В2 (ТХВ2). Наличие защитного кислотонерастворимого покрытия делало АСК менее эффективной ($p < 0,0001$), особенно у пациентов с избыточной массой тела. В результате замедленного и неполного всасывания АСК в кишечнике концентрация препарата в крови может быть недостаточной для получения нужного эффекта. В результате КРА могут оказаться не биоэквивалентными простой форме АСК, что влечет за собой риск недостаточно эффективной кардиоваскулярной профилактики.

Следующим шагом на пути борьбы с НЯ стало создание так называемых буферных форм АСК (БА) — хорошо себя зарекомендовавшая в рутинной практике тактика совместного применения АСК и гастропротекторов. Наиболее известная, популярная и изученная форма БА — препарат Кардиомагнил, который представляет собой соединение АСК (75 и 150 мг) с невсасываемым антацидом — гидроксидом магния. Невсасываемые антациды адсорбируют соляную кислоту, снижают протеолитическую активность желудочного сока, обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты. Антациды, как доказано в ряде экспериментальных и клинических работ, способны предотвращать повреждение слизистой оболочки желудка при использовании НПВП [18–20]. По всей видимости, гастропротективный эффект антацидов обусловлен усилением секреции бикарбонатов и гликопротеинов слизи и повышением содержания простагландинов в стенке желудка. Кроме того, гидроксид магния — наиболее быстродействующий антацид, что важно, если учесть, что сама АСК очень быстро всасывается из желудка, достигая значимой концентрации в крови уже через 15–20 мин. Существует мнение, что меньшее повреждающее действие АСК на слизистую ЖКТ в буферной форме может быть обусловлено как антацидным эффектом (когда небольшое количество антацида в составе препарата нейтрализует «добавленную» препаратом кислотность), так и ускорением растворения и всасывания АСК, в результате чего уменьшается время ее контакта со слизистой оболочкой желудка [21].

Какую же стратегию предпочесть? Данные клинических исследований безопасности КРА и БА противоречивы, что связано с существенными отличиями дизайна: доза АСК, режим дозирования, конечные точки. Однако создается впечатление о том, что использование БА предпочтительно. Так, в исследовании M. Takada et al. [21] риск появления гастрита, дуоденита, язв слизистой оболочки и мелены был выше в группе КРА, чем в группе БА, как через 6 мес., так и через 12 мес. Причем выяснилось, что пациентам, получающим КРА, чаще назначали дополнительно ингибиторы протонной помпы, чем тем, кто принимал БА (25,4 и 14,4%), что является преимуществом применения БА. В исследовании с ве-

рификацией НЯ с использованием капсульной эндоскопии частота развития эрозий и язв слизистой тонкого кишечника была ниже в группе БА ($n=15$), чем у больных, получавших КРА ($n=55$) (46,7% против 72,7% случаев эрозий ($p=0,057$) и 6,7% против 38,2% язв ($p=0,026$) соответственно) [22].

В отечественном исследовании сравнивалась безопасность БА (АСК + магния гидроксид) и КРА в дозе 150 мг [9]. Было включено 80 больных пожилого и старческого возраста с ХИБС с наличием дополнительных, кроме возраста, факторов высокого риска развития НПВП-гастропатии: язвенная болезнь в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность, выраженный периферический атеросклероз, сахарный диабет, сопутствующая терапия антикоагулянтами и кортикостероидами. Ни в одном случае использование защищенных форм АСК не привело к ЖКК или язвенному поражению ЖКТ. Суммарная длительность диспепсии и частота эрозивного поражения желудка у больных с ИБС и высоким риском развития НПВП-гастропатии на фоне длительного лечения БА были ниже, чем на фоне терапии КРА. При этом в 22,5% случаев в группе БА и в 65% случаев в группе КРА были выявлены эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. В другом исследовании было показано, что БА в 7 раз реже вызывают скрытые кровотечения и снижение уровня гемоглобина, чем КРА (0,3% против 2,0%, $p=0,06$) [23].

В исследовании З.Г. Баркагана и соавт. [16] принимали участие 286 пациентов, получавших обычную АСК 150 мг/сут, 57 — БА (АСК 75 мг/сут + магния гидроксид), 36 — КРА 100 мг/сут. Разумеется, неравноценность групп снижает ценность результатов работы, тем не менее они заслуживают внимания. Все три препарата вызвали снижение исходно повышенных средних показателей индуцированной агрегации тромбоцитов, однако КРА несколько уступала обычной и буферной формам. Частота аспиринорезистентности в группе БА была ниже, чем в группе АСК, хотя эта разница могла быть статистической случайностью из-за малого числа наблюдений. Частота желудочно-кишечных НЯ ожидаемо была самой высокой при приеме простой АСК (48,9%), достоверно ниже — при приеме КРА (13,9%, $p < 0,005$) и еще ниже — при использовании БА (5,3%, $p < 0,005$).

В работе Н.В. Ломакина и соавт. [24] при анализе влияния КРА и БА (АСК + магния гидроксид) на активацию тромбоцитов у больных ХИБС было показано, что БА в сравнении с КРА проявляет большую антиагрегантную активность и способность подавлять синтез ТХВ2. Среди принимавших КРА было больше аспиринорезистентных пациентов, чем среди получавших БА по данным агрегатометрии (24,2% против 15,4%, $p < 0,05$). Отдельно были проанализированы данные больных СД, так как при этой патологии часто нарушено всасывание в тонкой кишке. У тех больных СД, которые получали БА, фиксировалось снижение уровня ТХВ2 более чем на 50%, у принимавших КРА уровень не снижался, а в ряде случаев даже повышался [25]. Эта тенденция сохранялась и к 7-му дню. В другом исследовании также было продемонстрировано, что более чем у 50% пациентов с СД КРА была неэффективна [26].

Представляем собственное клиническое наблюдение преодоления низкой приверженности терапии у «трудного» пациента.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 67 лет, с длительным анамнезом неконтролируемой артериальной гипертензии и дислипидемии. Три года назад перенес ОИМ передней локализации. В остром периоде была проведена баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной артерии. При обследовании был впервые выявлен СД 2 типа. Больному была назначена многокомпонентная терапия согласно существующим рекомендациям. Больной обратился в КДЦ НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова. Основной повод для консультации: «Таблеток слишком много, нельзя ли все отменить?». При сборе анамнеза выяснилось, что пациент не испытывает затруднений при физической нагрузке, стресс-тест не выявил скрытой ишемии. Достигнуты целевые значения АД. Пациент регулярно принимает 3 антигипертензивных препарата, β-адреноблокатор и сахароснижающие препараты по рекомендации эндокринолога. Регулярный прием этих препаратов объясняет тем, что при пропуске сразу видит негативные последствия: повышение артериального давления, пульса или глюкозы крови. Эти показатели пациент регулярно контролирует и осознает их важность. В то же время пациент самостоятельно в 2 раза снизил дозу статинов, поскольку «все говорят, что они вредные». В результате показатели липидного профиля не соответствовали целевому уровню. Препараты АСК пациент принимал 1–2 раза в неделю. Пациенту была рекомендована КРА в дозе 100 мг/сут. По словам пациента, при регулярном приеме препарата у него развивались диспепсические симптомы: изжога, неустойчивый стул, боли в эпигастрии низкой интенсивности.

Больному был проведен тест Мориски — Грина для оценки приверженности терапии. Шкала Мориски — Грина состоит из 4 пунктов, касающихся отношения пациента к приему препаратов. Каждый пункт оценивается по принципу «да/нет». «Да» оценивается в 0 баллов, «нет» — в 1 балл.

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственного средства?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственного средства, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Комплаентными (приверженными) считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, считаются недостаточно приверженными. Пациент ответил «да» на 2-й и 4-й вопросы, то есть набрал 2 балла.

Уровень тревоги по Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии — 10 баллов (субклиническая тревога), уровень депрессии — 6 баллов (норма).

Для повышения приверженности были проведены следующие мероприятия:

1. Проведена беседа о необходимости приема рекомендованных препаратов с разъяснением пользы и безопасности их приема, рисках при отмене.
2. Больной переведен на 3-компонентную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов с однократным приемом.
3. Больному была назначена буферная форма АСК в минимальной действующей дозе (Кардиомагнил 75 мг)

с учетом его индивидуального риска НПВП-гастропатии и нарушения всасывания АСК при использовании кишечнорастворимых форм.

При повторной явке через 3 мес. уровень приверженности при проведении теста Мориски — Грина составил 4 балла. Уровень тревоги по Госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии составил 5 баллов, уровень депрессии — 2, что соответствует нормальным значениям, пациент принимает все рекомендованные препараты. АД на приеме — 125/75 мм рт. ст., ЧСС — 62 в 1 мин. По данным дневника самоконтроля, АД и ЧСС в пределах целевых значений. Показатели липидного профиля также соответствуют целевым значениям, что свидетельствует о приверженности терапии статинами. Прием препарата Кардиомагнил регулярный. Жалобы на диспепсические явления не предъявляет. ЭГДС на фоне 3-месячного приема препарата не выявила признаков эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препараты БА (в частности, Кардиомагнил) обладают преимуществами простой АСК: так же быстро растворяются в желудке, имеют сопоставимую биодоступность и предсказуемое действие. Прием желудочнорастворимых форм АСК (буферной и простой) ассоциируется с меньшей частотой лабораторной аспиринорезистентности. С другой стороны, использование БА более безопасно и сопровождается меньшим числом НЯ не только по сравнению с простой АСК, но и, по всей видимости, по сравнению с КРА за счет меньшего риска энтеропатий и снижения частоты симптомов диспепсии. Хорошая переносимость препарата способствует лучшей приверженности больных терапии, а значит, лучшей профилактике ССО. ▲

Литература / References

1. Shalev V., Chodick G., Silber H. et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2009;169(3):260–268. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.552.
2. Chowdhury R., Khan H., Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013;34(38):2940–2948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd295.
3. Rojas-Fernandez C.H., Kephart G.C., Sketris I.S., Kass K. Underuse of acetylsalicylic acid in individuals with myocardial infarction, ischemic heart disease or stroke: data from the 1995 population-based Nova Scotia Health Survey. Can J Cardiol. 1999;15(3):291–296. PMID: 10202192.
4. Zaninelli A., Kaufholz C., Scwappach D. Physicians attitudes toward post-MI aspirin prophylaxis: findings from an online questionnaire in Europe and Latin America. Postgrad Med. 2009;2(6):44–53. DOI: 10.3810/pgm.2009.11.2070.
5. Горбунов В.М. Проблемы приверженности больных, перенесших инфаркт миокарда, профилактическому приему ацетилсалициловой кислоты. Результаты исследования АСТ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(5):95–101. [Gorbunov V.M. Compliance to preventive aspirin therapy in patients after acuter myocardial infarction. ACT Study results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(5):95–101 (in Russ.).]
6. Biondi-Zoccai G., Wu Y., Serrano C.V. Jr. et al. Aspirin underuse, non-compliance or cessation: definition, extent, impact and potential solutions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2015;182:148–154. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.091.
7. Herlitz J., Tóth P.P., Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(2):125–141. DOI: 10.2165/11318440-000000000-00000.
8. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C., Blackwell L. et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease:

collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9678):1849–1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.

9. Вовк Е.И., Наумов А.В., Чудаков С.Ю. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общей медицинской практике. *Врач скорой помощи*. 2006;1:51–59.

[Vovk E.I., Naumov A.V., Chudakov S.Yu. Effective and safe antiplatelet therapy in general medical practice. *Vrach skoroy pomoshchi*. 2006;1:51–59 (in Russ.).]

10. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86. DOI: 10.1136/bmj.324.7329.71.

11. Juul-Möller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340(8833):1421–1425. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92619-q.

12. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet*. 1991;338(8779):1345–1349. PMID: 1682734.

13. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351(9118):1755–1762. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04311-6.

14. Lanas A., Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):163–173. DOI: 10.1185/030079907X162656.

15. Chowdhury A., Ganguly G., Chowdhury D. et al. Gastro-duodenal mucosal changes associated with low-dose aspirin therapy: a prospective, endoscopic study. *Indian J Gastroenterol*. 2001;20(6):227–229. PMID: 11817775.

16. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(3):1–4.

[Barkagan Z.S., Kotoyshchikova E.F. Comparative analysis of the main and side effects of various forms of acetylsalicylic acid. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2004;13(3):1–4 (in Russ.).]

17. Cox D., Maree A.O., Dooley M. et al. Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low-dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke*. 2006;37(8):2153–2158. DOI: 10.1161/01.STR.0000231683.43347.

18. Lavie C.J., Howden C.W., Scheiman J., Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol*. 2017;42(5):146–164. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2017.01.006.

19. Abrignani M.G., Gatta L., Gabrielli D. et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med*. 2021;85:1–13. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.014.

20. Остроумова О.Д. Возможности применения кардиомагнил у пациентов с сахарным диабетом. *РМЖ*. 2004;5:350–354.

[Ostroumova O.D. Possibilities of using cardiomagnil in patients with diabetes mellitus. *RMJ*. 2004;5:350–354 (in Russ.).]

21. 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):181–191. DOI: 10.5414/CP201997.

22. 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(10):833–838. DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.016.

23. 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(7–8):803–809. DOI: 10.3109/00365521.2011.568522.

24. Ломакин Н.В., Русанова А.В., Бурячковская Л.И., Вершинина М.Г. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014;13(4):206–215.

[Lomakin N.V., Rusanova A.V., Buryachkovskaya L.I., Vershina M.G. Comparison of the antiplatelet efficacy of different forms of acetylsalicylic acids. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2014;13(4):206–215 (in Russ.).]

25. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Русанова А.В., Вершинина М.Г. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(5):379–388. DOI: 10.18087/RHJ.2016.5.2261.

[Buryachkovskaya L.I., Lomakin N.V., Rusanova A.V., Vershina M.G. Acetylsalicylic acid resistance: Causes and effects. *Russian Heart Journal*. 2016;15(5):379–388 (in Russ.).] DOI: 10.18087/rhj.2016.5.2261.

26. Bhatt D.L., Grosser T., Dong J.F. et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):603–612. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.050.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Агеев Фаиль Таипович — д.м.н., профессор, руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; ORCID iD 0000-0003-4369-1393.

Смирнова Мария Дмитриевна — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; ORCID iD 0000-0001-6515-3882.

Фофанова Татьяна Вениаминовна — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; ORCID iD 0000-0002-3321-2902.

Контактная информация: Смирнова Мария Дмитриевна, e-mail: naliya1@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: статья подготовлена при поддержке АО «Нижфарм» (группа компаний STADA).

Конфликт интересов: при написании обзорной части статьи были использованы материалы, предоставленные АО «Нижфарм» (группа компаний STADA). Мнение авторов может не совпадать с мнением компании.

Статья поступила 12.01.2023.

Поступила после рецензирования 06.02.2023.

Принята в печать 27.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Fail T. Ageev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Treatment and Diagnostic Technologies of A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4369-1393.

Maria D. Smirnova — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Department of Treatment and Diagnostic Technologies of A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6515-3882.

Tatyana V. Fofanova — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Department of Treatment and Diagnostic Technologies of A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3321-2902.

Contact information: Maria D. Smirnova, e-mail: naliya1@yandex.ru.

Financial Disclosure: the article is prepared with support of "Nizhpharm" JSC (the STADA Group of Companies).

Conflict of interests: materials provided by "Nizhpharm" JSC (the STADA Group of Companies) were used for writing the overview section of the article. The authors' opinion may differ from the company's opinion.

Received 12.01.2023.

Revised 06.02.2023.

Accepted 27.02.2023.

КАРДИОМАГНИЛ

НАДЕЖНЫЙ ПОМОЩНИК В ЗАЩИТЕ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ ОТ ТРОМБОЗОВ И ИНФАРКТОВ¹



ТЕПЕРЬ В НОВОЙ УПАКОВКЕ



Длительный ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты 75 мг — доказанная профилактика сердечно-сосудистых осложнений²

Кардиомагнил 75 мг — благоприятный профиль безопасности за счет оптимальной дозы ацетилсалициловой кислоты³

Защита желудка благодаря антациду в составе¹

Адаптировано из материалов:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кардиомагнил. РУ № 013875/01 от 25.12.07.

2. Консенсус экспертов по антитромботическим препаратам. Британский медицинский журнал. 2002; 324: 71–86.

3. Серебряный В. и соавт. Американский гематологический журнал. 2004; 75: 40–47.

Сокращенная информация по применению. Торговое название: Кардиомагнил®. МНН: ацетилсалициловая кислота (АСК) + магния гидроксид. Лек. форма и дозировка: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг + 15,2 мг, 150 мг + 30,39 мг. Показания к применению: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия; профилактика повторного инфаркта миокарда; профилактика повторной ТИА и повторного ишемического инсульта у пациентов, ранее перенесших нарушение мозгового кровообращения; профилактика тромботических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах. Противопоказания: повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК или других НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелое нарушение функции печени; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); ХСН III-IV ФК по классификации NYHA; беременность (I триместр, в сроке более 20 недель); период грудного вскармливания; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: внутрь, 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг, 1 раз в сутки. Побочное действие: головокружение, шум в ушах, носовое кровотечение, ринит, диспепсия, боль со стороны ЖКТ и в животе, желудочно-кишечное воспаление, кровотечения из ЖКТ, кожная сыпь, кожный зуд, кровотечения из мочеполовых путей и др. С осторожностью: при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений, нарушении функции печени, нарушении функции почек, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, во II триместре беременности до 20 недель и др. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: отпускают без рецепта. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

На правах рекламы

101029. Дата выпуска: март 2023

АО «Нижфарм», 603105, Р.Ф.г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7. Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-13. www.stada.ru. E-mail: med@stada.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

STADA



ЕЖЕГОДНАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2023»
И 63-Я СЕССИЯ ФГБУ «НМИЦК ИМ. АК. Е.И. ЧАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ
6–8 ИЮНЯ 2023 ГОДА, МОСКВА



Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Ежегодной Всероссийской научно-практической Конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2023» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Конференция состоится 6-8 июня 2023 г. в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А).

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний, в том числе в условиях пандемии COVID-19 и ее последствий. Участниками Конференции станут ведущие ученые, клиницисты и организаторы здравоохранения из России и зарубежных стран.




Конференция будет проводиться при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов.

Целевая аудитория: кардиологи, терапевты, участковые врачи, врачи общей практики, рентген-эндоваскулярные хирурги, сердечно-сосудистые хирурги, клинические фармакологи, врачи скорой медицинской помощи, врачи по ультразвуковой и функциональной диагностике, врачи-рентгенологи, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по спортивной медицине и лечебной физкультуре, диетологи, психологи. Конференция будет также интересна пульмонологам, неврологам, нефрологам, ревматологам, онкологам, психиатрам, эндокринологам, гериатрам, эпидемиологам, организаторам здравоохранения.

Часть мероприятий Конференции будет аккредитована в соответствии с требованиями к образовательным мероприятиям и рекомендациями Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России.

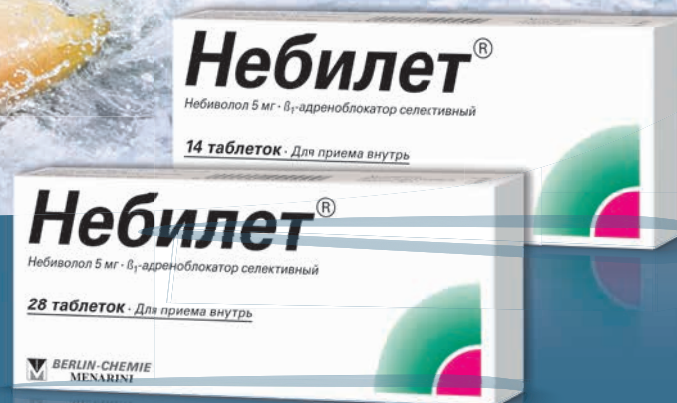
Ожидаемое число участников в очном и заочном форматах более 7 000 специалистов.

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹

-  Эффективное снижение АД²
-  Хорошая переносимость²
-  Благоприятное воздействие на метаболические показатели³



Реклама



- Один раз в сутки¹
- Два механизма действия¹

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательнее в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 07.10.2022.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU_NEV_06_2022_V01_print Дата утверждения 11.2022.