



RNMOT

RNMOT.ORG

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

ТЕРАПИЯ

THERAPY

В НОМЕРЕ:

КАРДИОЛОГИЯ

«В НАСТОЯЩЕМ НОМЕРЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ПУБЛИКАЦИИ ВЕДУЩИХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ШКОЛ ИЗ РАЗНЫХ ГОРОДОВ РОССИИ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ КАК НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ТАК И ОРФАННОЙ ПАТОЛОГИИ».

Т.В. АДАШЕВА,

д.м.н., профессор

профессор кафедры терапии и профилактической медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова, член Президиума РНМОТ

- ГЕМАТОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- НЕФРОЛОГИЯ
- МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА
- ОНКОЛОГИЯ

MAIN ISSUE:

CARDIOLOGY

«THE ISSUE HAS PUBLICATIONS OF LEADING CARDIOLOGICAL SCHOOLS FROM DIFFERENT CITIES OF RUSSIA, DEDICATED TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BOTH THE MOST COMMON CARDIOVASCULAR DISEASES AND ORPHAN PATHOLOGY».

ADASHEVA T.

MD, profess

professor of the Department of therapy and preventive medicine of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentist member of the Presidium of RSMS

- HEMATOLOGY
- ENDOCRINOLOGY
- PULMONOLOGY
- INFECTIOUS DISEASES
- NEUROLOGY
- GASTROENTEROLOGY
- RHEUMATOLOGY
- NEPHROLOGY
- MEDICAL GENETICS
- ONCOLOGY

№ 4 (66) / том 9 / 2023 / стр. 1-188

2023

3 - 8 ИЮЛЯ 2023 ГОДА **IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ** **ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023»**

Площадка Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» традиционно объединяет специалистов из разных регионов России и зарубежных стран, помогает наладить новые связи, привлечь к сотрудничеству и обмену опытом, технологиями. Убежден, что работа форума внесет значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.



*Михаил Альбертович Мурашко,
Министр здравоохранения
Российской Федерации*



ТЕРАПИЯ

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

04 THERAPY

2023

«Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 10 раз в год
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

ПИ № ФС77-85288 от 10 мая 2023 г.
www.therapy-journal.ru

Учредитель журнала:

Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» (RNMOT)
E-mail: info@rnmot.org

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК
Индексируется в EBSCO
Двулетний импакт-фактор РИНЦ 2021: 0,488
Двулетний импакт-фактор по ядру РИНЦ 2021: 0,241

Издатель:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

Председатель Совета директоров:
Красивская И.Г.

Генеральный директор:
Горяинова О.О.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117485 Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
Тел. (факс): (495) 786-25-59
Звонящая редакция: Абрамова С.В.
e-mail: abramova@bionika-media.ru

Дизайн-макет: Ларин А.И.
Арт-директор: Линдина М.А.
Отдел дизайна и верстки:
Полякова М.И.

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа Инновации»
Тел. (495) 786-25-57
Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе: Дилекеева Н.И.

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 22,5
Отпечатано в ООО «Салон оперативной печати»
300041, г. Тула, ул. Соффера, дом 6,
литера Д, офис 2.16/эт.2
Тираж 15 000 экз.
Сдано в печать – 30.05.2023
Цена договорная

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Терапия» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «Бионика Медиа Инновации»

Главный редактор

Мартынов Анатолий Иванович
д.м.н., проф., академик РАН, президент RNMOT

Заместитель главного редактора

Малявин Андрей Георгиевич
д.м.н., проф., генеральный секретарь RNMOT

Ответственный за выпуск номера
Т.В. Адашева, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ / ИММУНОЛОГИЯ

Болиева Л.З. (Владикавказ), д.м.н., проф.
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.
Каложин О.В. (Москва), д.м.н., проф.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф., академ. РАН
Задонченко В.С. (Москва), д.м.н., проф.
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.
Сайфулдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.
Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Хадзегова А.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ / ДИЕТОЛОГИЯ

Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Ливзан М.А. (Омск), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Тарасова Л.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малеев В.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малинникова Е.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Плоскирева А.А. (Москва), д.м.н., проф., проф. РАН

КАРДИОЛОГИЯ

Адашева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Боева О. И. (Москва), д.м.н., проф.
Затейщиков Д.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кобалава Ж.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Кокорин В.А. (Москва), д.м.н., проф.
Ломакин Н.В. (Москва), д.м.н., проф.
Палеев Ф.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Шевченко А.О. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

НЕВРОЛОГИЯ

Мартынов М.Ю. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Шмырев В.И. (Москва), д.м.н., проф.
Федин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

НЕФРОЛОГИЯ

Бапошин М.М. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Сигитова О.Н. (Казань), д.м.н., проф.
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Шилов Е.М. (Москва), д.м.н., проф.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Зайратьянц О.В. (Москва), д.м.н., проф.
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / РЕАБИЛИТАЦИЯ

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Драпкина О.М. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Разумов А.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Расулова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Будневский А.В. (Воронеж), д.м.н., проф.
Визель А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Зыков К.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Невзорова В.А. (Владивосток), д.м.н., проф.

РЕВМАТОЛОГИЯ

Лиля А.М. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Мазуров В.И. (С-Петербург), д.м.н., проф., академ. РАН
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Сычев Д.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Мельниченко Г.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.



THERAPY

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

04 ТЕРАПИЯ

2023

Therapy

peer-reviewed scientific and practical magazine

Issued 10 times a year
Registered by the Federal service for
supervision of communications, information
technologies and mass media (Roskomnadzor)
PI No. FS77-85288 from May 10, 2023
www.therapy-journal.ru

Settler of the magazine:

All-Russian public organization «Russian
Scientific Medical Society of Internal
Medicine» (RSMSIM)
E-mail: info@rnmot.org

Magazine is included in the list of publications
recommended by the Higher Attestation Commission
Indexed in EBSCO
Two-year impact factor for the RSCI 2021: 0,488
Two-year impact factor for the RSCI 2021 core:
0,241

Publisher «Bionics Media Innovations LLC»
Chairman of the board of directors:
Krasivskaya I.G.

General director:
Goryainova O.O.

EDITORIAL ADDRESS:

117485, Moscow, 30/1, build. 2 Obrucheva Str.
Tel (fax): +7 (495) 786-25-59
Head of the editorial office: Abramova S.V.
e-mail: abramova@bionika-media.ru

Design market: Larin A.I.

Art director: Lyndina M.A.

Design and make-up department:
Polyakova M.I.

Advertising:

Bionics Media Innovations LLC
Tel.: +7 (495) 786-25-57
Head of the advertising sales department in the
medical press: Divlekeeva N.I.

Subscription and distribution:

Tel (fax): +7 (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Format: 60 x 90 1/8: 22,5
Conventional printed sheets:
Printed in LLC «Salon of operative printing»
300041, Tula region, Tula, Soifer str.,
house 6, litter D, office 2.16/fl.2
Federation Issue 15,000 copies.
Put to print – 30.05.2023
Contract price

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form from the Therapy magazine is allowed only with written permission of «Bionika Media» LLC publisher

Editor in Chief

Anatoly I. Martynov

MD, prof., academician of RAS, President RSMSIM

Deputy Chief editor

Andrey G. Malyavin

MD, prof., secretary general of RSMSIM

Issue manager

Tatyana V. Adasheva., MD, prof.

EDITORIAL TEAM

ALLERGOLOGY / IMMUNOLOGY

Bolieva L.Z. (Vladikavkaz), MD, prof.
Ilyina N.I. (Moscow), MD, prof.
Kalyuzhin O.V. (Moscow), MD, prof.

INTERNAL MEDICINE

Voevoda M.I. (Novosibirsk), MD, prof., academ. of RAS
Zadionchenko V.S., (Moscow), MD, prof.
Rebrov A.P. (Saratov), MD, prof.
Sayfutdinov R.I. (Orenburg), MD, prof.
Tkacheva O.N. (Moscow), MD, prof., corr. member
of RAS
Khadzegova A.B. (Moscow), MD, prof.
Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Yagoda A.V. (Stavropol), MD, prof.

GASTROENTEROLOGY / NUTRITION

Lazebnik L.B. (Moscow), MD, prof.
Livzan M.A. (Omsk), MD, prof., corr. member of RAS
Mayev I.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Nikonov E.L. (Moscow), MD, prof.
Tarasova L.V. (Cheboksary), MD, prof.

INFECTIOUS DISEASES

Gorelov A.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Maleev V.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Malinnikova E.Yu. (Moscow), MD, prof.
Ploskireva A.A. (Moscow), MD, prof., prof. of RAS

CARDIOLOGY

Adasheva T.V. (Moscow), MD, prof.
Arutyunov G.P. (Moscow), MD, prof., corr. member
of RAS
Boeva O.I. (Moscow), MD, prof.
Zateyshikov D.A. (Moscow), MD, prof.
Kobalava J.D. (Moscow), MD, prof., corr. member
of RAS
Kokorin V.A. (Moscow), MD, prof.
Lomakin N.V. (Moscow), MD, prof.
Paleev F.N. (Moscow), MD, prof., corr. member
of RAS
Shevchenko A.O. (Moscow), MD, prof., corr. member
of RAS
Yakushin S.S. (Ryazan), MD, prof.

NEUROLOGY

Martynov M.Yu. (Moscow), MD, prof., corr. member
of RAS
Piradov M.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Shmyrev V.I. (Moscow), MD, prof.
Fedin A.I. (Moscow), MD, prof.

NEPHROLOGY

Batyushin M.M. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Sigitova O.N. (Kazan), MD, prof.
Terentyev V.P. (Rostov-on-Don), MD, prof.
Shilov E.M. (Moscow), MD, prof.

ANATOMICAL PATHOLOGY

Zairtyants O.V. (Moscow), MD, prof.
Kaktursky L.V. (Moscow), MD, prof., corr. member
of RAS

PREVENTIVE MEDICINE / REHABILITATION

Boytsov S.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Drapkina O.M. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Razumov A.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Rassulova M.A. (Moscow), MD, prof.

PULMONOLOGY

Avdeev S.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS
Budnevsky A.V. (Voronezh), MD, prof.
Vizel A.A. (Moscow), MD, prof.
Zykov K.A. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Nevzorova V.A. (Vladivostok), MD, prof.

RHEUMATOLOGY

Lila A.M. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS
Mazurov V.I. (St. Petersburg), MD, prof., academ.
of RAS
Nasonov E.L. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

CLINICAL PHARMACOLOGY

Vyortkin A.L. (Moscow), MD, prof.
Zyryanov S.K. (Moscow), MD, prof.
Sychev D.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

ENDOCRINOLOGY

Demidova T.Yu. (Moscow), MD, prof.
Melnichenko G.A. (Moscow), MD, prof., academ.
of RAS
Mkrtumyan A.M. (Moscow), MD, prof.



ТЕРАПИЯ

rnmot.org

www.therapy-journal.ru

04 THERAPY

2023

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.
 Бош Ф. (Нидерланды), MD
 Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.
 Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
 Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.
 Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.
 Келлер Х.П. (Швейцария), MD
 Кок А. (ЮАР), MD
 Корбелло К. (Испания), MD
 Куняева Т.А. (Саранск), д.м.н., проф.
 Кухарж Е.Й. (Польша), MD
 Лович Б. (Сербия), MD
 Лович Д. (Сербия), MD
 Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
 Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.
 Монтано Н. (Италия), MD
 Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.
 Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.
 Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.
 Пуйоль Р. (Испания), MD
 Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
 Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.
 Стрюк Р.И. (Москва), д.м.н., проф.
 Талибов О.Б. (Москва), к.м.н., доцент
 Трофимов В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
 Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.
 Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.
 Унал С. (Турция), MD
 Хохлов А.Д. (Ярославль), д.м.н., проф.
 Хойс Р. (Словения), MD
 Шапошник И.И. (Челябинск), д.м.н., проф.
 Штройли Р. (Швейцария), MD

EDITORIAL REVIEW BOARD

Borovkova N.Yu. (Nizhny Novgorod), MD, prof.
 Bosch F. (Netherlands), MD
 Vasyuk Yu.A. (Moscow), MD, prof.
 Volkova N.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.
 Gendlin G.E. (Moscow), MD, prof.
 Eremina E.Yu. (Saransk), MD, prof.
 Keller H.P. (Switzerland), MD
 Kok A. (South Africa), MD
 Corbello K. (Spain), MD
 Kunyeva T.A. (Saransk), MD, prof.
 Kuharzh E.Y. (Poland), MD
 Lovich B. (Serbia), MD
 Lovich D. (Serbia), MD
 Martsevich S.Yu. (Moscow), MD, prof.
 Mikhin V.P. (Kursk), MD, prof.
 Montano N. (Italy), MD
 Nechaeva G.I. (Omsk), MD, prof.
 Osipova I.V. (Barnaul), MD, prof.
 Polunina T.E. (Moscow), MD, prof.
 Puyol R. (Spain), MD
 Simonenko V.B. (Moscow), MD, prof.,
 corresponding member of RAS
 Stryuk R.I. (Moscow), MD, prof.
 Statsenko M.E. (Volgograd), MD, prof.
 Talibov O.B. (Moscow), PhD, associate prof.
 Trofimov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.
 Tyurin V.P. (Moscow), MD, prof.
 Umetov M.A. (Nalchik), MD, prof.
 Unal S. (Turkey), MD
 Khokhlov A.D. (Yaroslavl), MD, prof.
 Hoys R. (Slovenia), MD
 Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), MD, prof.
 Shtroili R. (Switzerland), MD

Уважаемые коллеги!



Предлагаем вашему вниманию очередной тематический номер журнала, посвященный кардиологии.

В настоящем номере представлены публикации ведущих кардиологических школ из разных городов (Москва, Саратов, Санкт-Петербург, Петропавловск-Камчатский, Владикавказ, Воронеж, Омск, Барнаул, Волгоград, Пермь, Ставрополь), посвященные диагностике и лечению как наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний, так и орфанной патологии.

Содержание номера достаточно разнообразно: оригинальные работы, лекции, обзоры, клинические примеры, рубрика «Есть мнение...», резолюция совета экспертов РНМОТ.

В течение последних лет мы наблюдаем значительный прогресс в терапевтических стратегиях при хронической сердечной недостаточ-

ности (ХСН), что позволило разработать новые подходы к улучшению прогноза у этой сложной категории больных. Проблематике ХСН посвящены 4 статьи текущего номера, в которых обсуждаются вопросы телемониторинга, современной фармакотерапии и место девайсов в ведении пациентов с этим заболеванием.

В двух работах (оригинальное исследование и обзор) обсуждается актуальная проблема – кардиологическая безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов.

Хочется обратить внимание аудитории журнала на статью из рубрики «Есть мнение», где поднимаются очень сложные вопросы имплементации клинических рекомендаций в реальную клиническую практику.

Несмотря на четко обозначенные показания к назначению антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий на основании использования признанных калькуляторов тромбоэмболического риска, в этой области существует дискуссионная тема – тактика применения антикоагулянтной терапии при пограничном риске кардиоэмболического инсульта. Современные позиции экспертов по этому вопросу представлены в обзорной работе.

Три оригинальных работы рассматривают различные аспекты прогнозирования исходов у пациентов с инфарктом миокарда.

Несомненный интерес у врачей различных специальностей должны вызвать клинические случаи: диагностика амилоидной кардиомиопатии на фоне T-клеточного лейкоза и инфекционный эндокардит у пациента на гемодиализе.

Таким образом, номер получился очень разнообразным как по обсуждаемой патологии, так и представленным рубрикам.

В заключение хочу выразить благодарность всем, кто участвовал в работе над этим номером журнала. Надеюсь, что наш взыскательный читатель по достоинству оценит труд авторов этого номера.

Т.В. АДАШЕВА,
д.м.н., профессор,
профессор кафедры терапии
и профилактической медицины
МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
член Президиума РНМОТ

СОДЕРЖАНИЕ

ЕСТЬ МНЕНИЕ....

- 7 **Н.А. Николаев**
Применение клинических рекомендаций:
«Обязательно нельзя рекомендательно» — где
поставить запятую?

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(кардиология, эндокринология, медицинская генетика)

- 14 **А.П. Ребров, М.А. Тяпкина, А.А. Ордякова, В.Д. Юпатов, Н.А. Кошелева, И.В. Басов**
Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и прием НПВП: существует ли реальная проблема сегодня?
- 22 **В.В. Ткаченко, А.В. Туев, Н.С. Карпунина, Е.А. Шишкина**
Инфаркт миокарда у мужчин молодого возраста: маркеры неблагоприятного прогноза на постгоспитальном этапе с учетом андрогенной функции
- 30 **А.С. Шушанова, Н.Н. Гладких, А.В. Ягода**
Инфаркт миокарда I типа в молодом возрасте: вклад проатерогенных факторов и генетических тромбофилий
- 38 **А.В. Давыдова, В.С. Никифоров, Ю.Ш. Халимов**
Роль адипокинов и толщины эпикардиальной жировой ткани в прогнозировании исходов острого коронарного синдрома
- 48 **Н.В. Пырикова, Н.А. Мозгунов, И.В. Осипова**
Результаты годичного телемониторинга пациентов после госпитализации с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

ОБЗОРЫ

(кардиология)

- 58 **Л.З. Болиева, Т.В. Адашева, М.Д. Даурова**
Кардиоваскулярная безопасность коксибов
- 66 **Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова, Н.Б. Шахрай**
Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с 1 баллом по шкале CHA2DS2-VASc (без учета пола): персонализированный подход на основе анализа баланса риск/польза
- 77 **О.И. Боева, В.А. Кокорин, В.В. Латий**
Липидснижающая терапия сегодня и завтра

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

(кардиология, гематология, эндокринология, ревматология, онкология, нефрология)

- 88 **К.И. Клягина, Т.В. Адашева, Е.А. Мершина, Е.И. Горюлева, С.В. Семочкин, О.О. Чернышева, Н.Б. Шахрай**
Амилоидная кардиомиопатия на фоне Т-клеточного лейкоза
- 98 **Е.Ю. Пономарева, Д.С. Седов**
Левосторонний инфекционный эндокардит у пациента, получающего лечение программным гемодиализом

CONTENTS

THERE IS AN OPINION...

- 7 **Nikolaev N.A.**
Should the application of clinical guidelines be mandatory or recommendatory?

ORIGINAL STUDIES

(cardiology, endocrinology, medical genetics)

- 14 **Rebrov A.P., Tyapkina M.A., Ordyakova A.A., Yupatov V.D., Kosheleva N.A., Basov I.V.**
Patients with cardiovascular diseases and NSAIDs intake: Is there a real problem today?
- 22 **Tkachenko V.V., Tuev A.V., Karpunina N.S., Shishkina E.A.**
Myocardial infarction in young men: androgen levels and predictors of post-hospital adverse cardiovascular events
- 30 **Shushanova A.S., Gladkikh N.N., Yagoda A.V.**
Myocardial infarction type I at young age: Contribution of proatherogenic factors and genetic thrombophilias
- 38 **Davydova A.V., Nikiforov V.S., Khalimov Yu.Sh.**
The role of adipokines and epicardial fat tissue thickness in prognostication of acute coronary syndrome outcomes
- 48 **Pyrikova N.V., Mozgunov N.A., Osipov I.V.**
Results of a 12-month telemonitoring of chronic heart failure patients after hospitalization with its decompensation

REVIEWS

(cardiology)

- 58 **Bolieva L.Z., Adasheva T.V., Daurova M.D.**
Coxibs cardiovascular safety
- 66 **Adasheva T.V., Samorukova E.I., Gubernatorova E.E., Lobanova E.G., Shakhrai N.B.**
Anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation patients with CHA2DS2-VASc score 1 (regardless of gender): A personalized approach based on risk/benefit analysis
- 77 **Boeva O.I., Kokorin V.A., Latiy V.V.**
Lipid-lowering therapy today and tomorrow

CLINICAL CASE

(cardiology, hematology, endocrinology, rheumatology, oncology, nephrology)

- 88 **Klyagina K.I., Adasheva T.V., Merшина E.A., Goruleva E.I., Semochkin S.V., Chernysheva O.O., Shakhrai N.B.**
A clinical case of amyloid cardiomyopathy in association of t-cell leukemia
- 98 **Ponomareva E.Yu., Sedov D.S.**
Left-sided infectious endocarditis in a patient receiving program hemodialysis treatment

- 103 Г.Е. Ройтберг, А.В. Ардашев, Е.Г. Желяков,
Н.В. Кондратова, Л.К. Мерзвяко, Н.К. Понькина,
И.Д. Слостникова, Д.В. Соколов
Современные возможности лечения пациента с
ХСН с низкой ФВ
- 112 Л.Е. Корнилова, Е.Л. Соков, С.В. Длин, В.В. Уразов,
А.А. Корнилова, М.Ю. Артамонов, П.Е. Соков
Использование транскортикальной сосудистой
сети длинных костей в лечении нейропатического
болевого синдрома при диабетической
полинейропатии

ЛЕКЦИИ & ДОКЛАДЫ (гематология)

- 119 Н.И. Стуклов, А.А. Гуркина, М.С. Ковальчук,
Н.Д. Кислый
Современные представления о механизмах
всасывания железа, активаторы, ингибиторы,
регуляция, новые возможности оптимизации

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ (инфекционные заболевания, неврология, кардиология, пульмонология, эндокринология, нефрология)

- 130 С.Н. Авдеев, Б.Н. Башанкаев, Н.И. Брико,
А.В. Горелов, К.В. Жданов, Р.С. Козлов,
Р.В. Полибин, А.И. Синопальников, О.Н. Ткачева,
А.А. Феденко
Резолюция совета экспертов РНМОТ «Состояние и
перспективы пневмококковой вакцинации в РФ»

- 137 В.Н. Шишкова
Особенности психоэмоционального состояния
коморбидных пациентов в практике терапевта: что
важно учитывать в тактике ведения

- 145 В.В. Малимон, В.А. Кокорин
Новые возможности лечения пациентов с ХСН:
фокус на дапаглифлозин

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология)

- 153 М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова
Влияние мелдония в составе комплексной
терапии больных с хронической сердечной
недостаточностью и хронической обструктивной
болезнью легких на показатели вариабельности
ритма сердца
- 162 А.В. Сыров
Индапамид в лечении артериальной гипертензии
- 173 О.А. Мубаракшина, Г.А. Батищева, Ю.М. Дронова
Лечение и профилактика функциональных запоров
с применением питьевой лечебной минеральной
воды

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

- 180 Дайджест межрегиональных научно-практических
мероприятий под эгидой или при соучастии
РНМОТ (апрель - май 2023 г.)

- 103 Roitberg G.E., Ardashev A.V., Zhelyakov E.G.,
Kondratova N.V., Merzyavko L.K., Ponkina N.K.,
Slastnikova I.D., Sokolov D.V.
Modern opportunities for treatment of patient having
chronic heart failure with low ejection fraction
- 112 Kornilova L.E., Sokov E.L., Dlin S.V., Urazov V.V.,
Kornilova A.A., Artamonov M.Yu., Sokov P.E.
Bone transcortical capillary vessels grid network infusion
usage in the neuropathic pain treatment in diabetic distal
symmetrical polyneuropathy

LECTURES & REPORTS (hematology)

- 119 Stuklov N.I., Gurkina A.A., Kovalchuk M.S., Kisly N.D.
Modern concepts concerning the mechanisms of iron
absorption: activators, inhibitors, regulation, new
possibilities of optimization

HELPING PRACTICING PHYSICIAN (infectious diseases, neurology, cardiology, pulmonology, endocrinology, nephrology)

- 130 Avdeev S.N., Bashankaev B.N., Briko N.I.,
Gorelov A.V., Zhdanov K.V., Kozlov R.S.,
Malyavin A.G., Martynov A.I., Polibin R.V.,
Sinopalnikov A.I., Tkacheva O.N., Fedenko A.A.
Resolution of RSMSIM Expert council «State and
prospects of pneumococcal vaccination in the Russian
Federation»

- 137 Shishkova V.N.
Special features of the psycho-emotional state of
comorbid patients in therapist's practice: what is
important to take into consideration in their curation
tactics

- 145 Malimon V.V., Kokorin V.A.
New opportunities for chronic heart failure patients'
treatment: Focus at dapagliflozin

ACTUAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND PREVEN- TIVE TREATMENT (cardiology, pulmonology, gastroenterology)

- 153 Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E.
The effect of meldonium on the heart rate variability in
the complex therapy of patients with chronic heart failure
and chronic obstructive pulmonary disease
- 162 Syrov A.V.
Indapamide in the treatment of arterial hypertension
- 173 Mubarakshina O.A., Batishcheva G.A., Dronova Yu.M.
Treatment and prevention of functional constipation
using drinking medical mineral water

ACTIVITIES OF RSMSIM

- 180 Digest of interregional scientific and practical events
under the aegis or with the participation of RSMSIM
(April-May 2023)

©Н.А. Николаев, 2023

ПРИМЕНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ: «ОБЯЗАТЕЛЬНО НЕЛЬЗЯ РЕКОМЕНДАТЕЛЬНО» – ГДЕ ПОСТАВИТЬ ЗАПЯТУЮ?

Н.А. НИКОЛАЕВ

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России



Аннотация. В статье обсуждаются проблемы, связанные с поэтапным введением обязательности выполнения клинических рекомендаций (КР). Проанализированы правовые и семантические особенности КР и возможности отнесения их к документированной информации или к правовым актам. Выделены проблемы поэтапного перехода к обязательности выполнения КР, рассмотрена возможная ответственность медицинских организаций за их невыполнение. Обращено внимание читателя на значительную долю «слабых рекомендаций» в КР, с отсутствием доказательств надлежащего качества. Автором предлагается вернуться к обсуждению вопроса обязательности КР, оставив это требование для формирования программ государственных гарантий бесплатно оказания гражданам медицинской помощи. При этом предложено привлечь к доработке КР Российскую академию наук, а также доработать их структуру, предусмотрев разделы, отражающие накопленные знания в области искусственного интеллекта и приверженности лечению.

Ключевые слова: клинические рекомендации, информация, требования, приверженность лечению, индивидуализация лечения, выбор терапии.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.А. Николаев. Применение клинических рекомендаций: «Обязательно нельзя рекомендательно» – где поставить запятую?

Терапия. 2023; 9(4): 7–13.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.7-13>

SHOULD THE APPLICATION OF CLINICAL GUIDELINES BE MANDATORY OR RECOMMENDATORY?

NIKOLAEV N.A.

Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. This article discusses the issues associated with the phased introduction of mandatory implementation of clinical guidelines. It is shown that they can be considered as customs, and can be a source of law. The problems of gradual transition to mandatory implementation of clinical guidelines are highlighted and the possible responsibility of medical organizations for their non-compliance is considered. This issue leads to the inclusion in clinical guidelines of drugs and interventions with unproven effectiveness often contradicting modern scientific knowledge. It is proposed to return to the discussion of the mandatory status of clinical guidelines, leaving this requirement for the formation of programs of state guarantees of free medical care to citizens. It is proposed to involve the Russian Academy of Sciences in finalizing the guidelines, as well as to refine their structure by providing sections in it reflecting accumulated knowledge in the field of artificial intelligence and adherence to treatment.

Key words: clinical recommendations, information, requirements, treatment adherence, individualization of treatment, choice of therapy.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Nikolaev N.A. Should the application of clinical guidelines be mandatory or recommendatory?

Therapy. 2023; 9(4): 7–13.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.7-13>

ВМЕСТО ПРЕДИСЛОВИЯ

Недавно в неформальной дискуссии о выборе подхода врача и ученого к лекарственной терапии мой близкий друг и коллега сказала: «Я поняла, что у нас с тобой разное понимание и видение медицинских экспертов. Для тебя эксперт – это некий бог, который "по бумажке не лечит". А я себя считаю экспертом, который как раз-таки хорошо знает "бумажки", и лечит "по бумажкам", т.е. с позиций доказательной медицины. И для меня мало приемлемы дизайнерские схемы. Если препарат докажет эффективность, я его буду назначать. Но, если современная наука не показала, что он эффективен, я его использовать не буду».

Безусловно, право на существование имеют разные точки зрения – и основанная на строгом следовании рекомендациям или регламентам, и основанная на возможности отклонения при необходимости от таких рекомендаций и регламентов. Однако сейчас происходит трансформация клинических рекомендаций (КР) из сферы рекомендательных документов в сферу документов, являющихся источником права, что юридически делает вторую точку зрения более слабой. И, несмотря на то что все управленческие решения в отношении такой трансформации уже приняты, дискуссия с коллегой окончательно меня убедила: в России необходимо новое широкое профессиональное обсуждение места и роли КР в работе врача, равно как и обусловленных качеством и содержанием КР границ действий при оказании медицинской помощи.

Вынося за пределы дальнейшего обсуждения urgentные состояния и интервенционные методы лечения, в этой статье мы сосредоточимся на особенностях применения КР при терапевтических вмешательствах, рассмотрев две группы проблем – связанных с унификацией и индивидуализацией. Проблемы унификации прежде всего касаются нормативного регулирования оказания медицинской помощи на основе КР.

«ПРАВИЛА ПОВЕДЕНИЯ» ИЛИ «НОРМАТИВНЫЙ АКТ»?

Семантически термин «рекомендации» означает желательное к исполнению правило поведения и не предполагает обязательного и неукоснительного их исполнения. Однако Минздрав России определяет КР как документ, содержащий основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности

действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний, иных факторов, влияющих на результаты оказания медицинской помощи [1]. При этом КР дефинируется как «документ, содержащий информацию», но не как нормативный документ – «правовой акт».

С правовой точки зрения это важно, поскольку понятие «документированная информация» законодательно закреплено как «зафиксированная на материальном носителе путем документирования информация с реквизитами, позволяющими определить такую информацию» [2].

Признаки нормативного правового акта, в свою очередь, определены Верховным Судом как «издание в установленном порядке уполномоченным органом государственной власти, органом местного самоуправления, иным органом, уполномоченной организацией или должностным лицом, наличие в нем правовых норм (правил поведения), обязательных для неопределенного круга лиц, рассчитанных на неоднократное применение, направленных на урегулирование общественных отношений либо на изменение или прекращение существующих правоотношений» [3]. Действие таких актов конкретизировано федеральным законом [4]. И если КР – это документированная информация, но не нормативный правовой акт, то возникают вопросы: являются ли КР источником права и юридически обязательно ли их исполнение?

Как справедливо замечено В.В. Омеляновским с соавт. [5], внесение поправок в Федеральный закон № 323-ФЗ и формирование подзаконных актов Минздрава России особо выделило регулирующий статус КР [6–9], так как теперь на их основании формируются стандарты медицинской помощи (СМП), критерии оценки ее качества и перечни лекарственных препаратов для медицинского применения.

Интересно в связи с этим мнение специалистов в области права: «С помощью КР Минздрав России создал конструкцию, позволяющую вывести регулирование медицинской помощи за рамки классических юридических установлений. По своей правовой сути КР можно рассматривать в качестве обычая. Это вполне укладывается в концепцию, закрепленную п. 1 ст. 5 Гражданского кодекса РФ, согласно которому обычаям признается сложившееся и широко применяемое в какой-либо области предпринимательской или иной деятельности, не предусмотренное законодательством правило поведения, независимо от того, зафиксировано ли оно в каком-либо документе. Поскольку КР основаны на научных доказательствах и представляют собой сформулированную и задокументированную сложившуюся клиническую практику, широко приме-

няемую в медицинской деятельности, их можно рассматривать как обычаи в смысле, придаваемом данному понятию статьей 5 Гражданского кодекса РФ. Таким образом, несмотря на то что КР не являются нормативным правовым актом, они тем, не менее, могут являться источником права» [10].

Вероятно, исходя из такой логики, в 2022 г. Минздрав России разъяснил, что согласно п. 3 ч. 1 ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (далее – ФЗ № 323-ФЗ) медицинская помощь (за исключением оказываемой в рамках клинической апробации) организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе клинических рекомендаций [11]. В соответствии с п. 2.1 ч. 1 ст. 79 ФЗ № 323-ФЗ, в обязанности медицинской организации (МО) также вменяется обеспечение оказания медицинскими работниками медицинской помощи на основе КР и создание условий, обеспечивающих соответствие оказываемой медицинской помощи критериям оценки ее качества.

С 1 января 2022 г. критерии оценки качества медицинской помощи формируются по группам заболеваний или состояний на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи и КР (ст. 64 ФЗ № 323-ФЗ). С этой же даты вступили в силу Правила поэтапного перехода МО к оказанию медицинской помощи на основе КР [12], разработанных и утвержденных в соответствии со ст. 37 ФЗ № 323-ФЗ, согласно которым такой переход осуществляется поэтапно.

Теперь КР применяют следующим образом: размещенные в рубрикаторе КР Минздрава России (далее – Рубрикатор) до 1 сентября 2021 г. – с 1 января 2022 г.; размещенные до 1 июня 2022 г. – с 1 января 2023 г.; размещенные после 1 июня 2022 г. – с 1 января 2024 г.

В результате, хотя вся медицинская помощь (кроме клинической апробации) должна оказываться на основе КР только с 1 января 2024 г., отдельные КР стали обязательными уже с 1 января 2022 г. а какие-то – с 1 января 2023 г., что вносит еще большую путаницу в вопрос обязательности их применения.

Также в соответствии со ст. 80 ФЗ № 323-ФЗ КР учитываются при формировании программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, но в разные сроки. КР, размещенные в Рубрикаторе до 1 июня 2022 г., учитываются при формировании таких программ на 2023 г. и плановый период 2024–2025 гг.; размещенные до 1 июня 2023 г. – на 2024 г. и плановый период 2025–2026 гг.; размещенные после 1 июня 2023 г. – с 1 января 2024 г.

При этом несоблюдение КР может рассматриваться страховыми компаниями и территориальными фондами обязательного медицинского страхования как оказание МО некачественной медицинской помощи. Такой вывод следует из положений ч. 2, 3 ст. 64 ФЗ № 323-ФЗ и Приказа Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». МО, не соблюдающие КР, также могут быть наказаны за это и как за нарушение лицензионных требований, установленных приказом Минздрава России от 31.07.2020 № 785н: им грозит наказание от штрафа до 250 тыс. руб. до приостановления деятельности.

Поскольку нормативными правовыми актами устанавливается обязанность МО обеспечить применение КР в целях оказания качественной медицинской помощи, то их нарушение способно повлечь юридическую ответственность, несмотря на то что, как мы уже указывали, КР нормативными правовыми актами не являются, а относятся к обычаям медицинской деятельности.

При этом неопределенность правового статуса может привести к весьма серьезным последствиям и для самих КР, вплоть до судебного признания их недействующими. Примером вероятности такого исхода служит решение о признании недействующими методических рекомендаций в области муниципальной деятельности, вынесенное Апелляционной коллегией Верховного суда РФ [13]. В обосновании своего решения Коллегия указала, что содержание рекомендаций не соответствовало их названию, поскольку этот акт содержал нормы, имеющие признаки нормативно-правовых и затрагивающие права и свободы граждан и организаций, в связи с чем подлежал регистрации в Минюсте России и официальному опубликованию, чего сделано не было. КР не регистрируются Минюстом России, поэтому при возникновении конфликтных ситуаций, например, связанных с обязательностью их применения, вероятность вынесения подобных судебных решений представляется очень высокой.

«НАУЧНАЯ СИЛА» ИЛИ «НАУЧНАЯ СЛАБОСТЬ»?

Учитывая установленную обязательность выполнения КР при оказании медицинской помощи, для практических врачей и организаторов здравоохранения, стоящих на позиции доказательной медицины, исключительно важным вопросом представляется научная обоснованность рекомендаций. Общие требования к научной обоснованности КР изложены в приказе Минздрава России от 28.02.2019 № 103н. Согласно им, информация по вопросам профи-

лактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения включается в КР на основе принципов доказательной медицины, а все, что касается применения медицинских вмешательств, должно излагаться в формате кратких тезисов-рекомендаций, с указанием, рекомендуется или не рекомендуется такое вмешательство. Тезисы-рекомендации должны сопровождаться ссылками на источники литературы с указанием уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР).

Шкала оценки УУР содержит три уровня:

А — «сильная рекомендация» (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными);

В — «условная рекомендация» (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными);

С — «слабая рекомендация» (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

На сегодняшний день Минздрав России поручил разработать только 183 КР для оказания медицинской помощи детям и 210 КР для оказания медицинской помощи взрослым. Впрочем, ФЗ № 323-ФЗ допускается возможность разрабатывать КР по заболеваниям, состояниям (группам заболеваний, состояний) и помимо сформированного Минздравом России перечня.

Вместе с тем при анализе уже утвержденных КР привлекает внимание высокая доля «слабых рекомендаций». Например, из КР, утвержденных Минздравом России в 2023 г., в «Доброкачественных остеогенных и хондрогенных опухолях носа и околоносовых пазух» (размещены 05.03.2023) все 18 рекомендаций, имеющие УРР, относятся к уровню С; в «Коарктации аорты» (размещены 02.03.2023) все 54 рекомендации, имеющие УРР, также соответствуют уровню С; в «Менингококковой инфекции у детей» (размещены 03.03.2023) к этому уровню относятся 53 из 57 (93%) рекомендаций, имеющих УУР; в «Посттравматическом стрессовом расстройстве» (размещены 28.02.2023) на долю слабых рекомендаций, имеющих УУР, приходится 56% (53 из 94 рекомендаций); в «Нарушениях липидного обмена» (размещены 14.02.2023) аналогичный

показатель составляет 36% (39 из 108). Подобная картина характерна и для остальных ранее принятых КР.

В связи с этим вновь становится актуальным обсуждение обязательности КР, поскольку в них от трети до 100% тезисов-рекомендаций характеризуются отсутствием надлежащего качества доказательств с неважными критериями эффективности, выводы которых не согласованы или опираются на исследования низкого методологического качества.

Неоднородность качества КР может зависеть и от особенностей их создания. Как установлено ст. 37 и 76 ФЗ № 323-ФЗ, КР разрабатываются медицинскими профессиональными некоммерческими организациями. Но этим же Законом предусмотрен вариант, когда ни одна такая организация не представит проект КР. В этом случае разработку КР осуществит научно-практический совет Минздрава России с привлечением иных медицинских профессиональных некоммерческих организаций, имеющих в своем составе медицинских работников по соответствующей специальности. Однако очевидно, что в этом случае возможность обеспечения глубины проработки и качества КР может существенно отличаться от документов, подготовленных исторически сложившимися мощными профессиональными организациями, например, такими, как Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) или Российское кардиологическое общество (РКО), изучающими предмет КР в течение многих лет или десятилетий.

В итоге мы получаем фрагментированное обеспечение КР нозологического поля (поскольку включенные в перечень Минздрава России КР не распространяются на значительное количество заболеваний и состояний, с которыми врач сталкивается в своей практике) при потенциально неравномерном распределении КР по качеству.

Отдельная проблема — отсутствие единообразных и строгих критериев научной обоснованности включения в КР средств и методов лечения, что приводит к попаданию в рекомендации препаратов и вмешательств с недоказанной эффективностью, или, что еще хуже, основанных на лженаучных, а часто и противоречащих современным научным знаниям положениях. Ярким примером является включение в КР в 2021 г. позиционируемого как «спазмолитики в сочетании с психолептиками» «релиз-активного» (то есть гомеопатического) препарата [14]. Серьезные вопросы возникают в отношении одобрения КР, методология которых базируется на сомнительных с позиции фундаментальной науки теориях, например, на такой, как «соматическая дисфункция» [15].

БУДЕТ ЛИ У ВРАЧА РЕАЛЬНЫЙ ВЫБОР РЕШЕНИЙ?

Законодатель допустил возможность отступления от КР при наличии медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям), однако такое решение должно быть принято не лечащим врачом лично, а врачебной комиссией (ст. 37 ФЗ № 323-ФЗ). Учитывая, что каждая рекомендация в КР имеет оценку уровня убедительности (от сильной до слабой), было бы логично, что чем ниже уровень убедительности рекомендации, тем более простым должно быть отступление от нее, однако сейчас это никаким образом не регламентировано.

В структуре КР вообще не предусмотрена возможность учета индивидуальных особенностей пациента, что особенно важно в условиях реальной полиморбидности большинства больных. И это при том, что накопление новых знаний, например, в части приверженности лечению, выводит значительную часть медицинской помощи на новый уровень индивидуализации [16]. Поэтому, являясь важной методологической основой медицинских вмешательств, КР не могут и не должны заменять клиническое мышление медицинских работников, становиться догмой и отменять право принятия профессиональных врачебных решений, отличающихся от установленных рекомендаций. И лечащий врач, и консультант, и эксперт в любом случае индивидуально оценивают потенциальную пользу и риск для пациента любых вмешательств, в том числе указанных в КР, с учетом конкретных особенностей такого пациента; помимо этого, они должны учитывать и риски ответственности за неисполнение надлежащих требований и правил в своей профессиональной деятельности.

И тут имеет смысл вернуться к теме, затронутой в начале статьи: о возможности выбора оптимальных решений врачом-экспертом в условиях обязательности выполнения КР. Давайте представим достаточно типичную для кардиолога или терапевта ситуацию: за медицинской помощью обращается пациент с наличием артериальной гипертонии, стабильной стенокардии, нарушением липидного обмена и признаками хронической сердечной недостаточности. И вдобавок к этому с низкой приверженностью лечению. Последняя проблема не предусмотрена никакими КР, но является высоко значимой (а часто и определяющей) для эффективности последующей терапии [17].

Не вдаваясь в детали, отметим, что в соответствии с утвержденными КР в обязательную терапию для такого пациента должно быть включено не менее 7 ежедневно применяемых лекарственных средств. Однако низко приверженный пациент поддерживать такую терапию будет не способен.

Какой же в этом случае может быть сделан выбор? Назначить, строго следуя КР, все предписанные препараты, будучи уверенным в том, что пациент не станет принимать их в таком количестве, и при этом не зная, от каких препаратов он может произвольно отказаться (и откажется)? Или отклониться от обязательных КР, назначив препараты, наиболее важные в отношении предотвращения актуальных значимых рисков и отложив назначение средств, профилактирующих возможные отдаленные неблагоприятные исходы?

Предложенный для КР вариант коллективного решения через врачебную комиссию представляется мало реальным, поскольку у ее членов в рассматриваемом случае так же нет нормативных оснований для коррекции терапии. Поэтому врач медицинской организации почти наверняка выберет первый вариант решения: он будет соответствовать КР, но очень сомнительно, что интересам пациента. Об оптимальном же решении и цене такого решения в существующих условиях читателю имеет смысл подумать самостоятельно. Автора же изложенные проблемы и нерешенные вопросы приводят к следующим заключениям.

Формируемая система оказания медицинской помощи на основе КР является значительным шагом вперед по сравнению с разрозненным клиническим опытом, однако пока настолько несовершенна, а содержание многих КР столь дискутабельно, что их обязательность в настоящих условиях вызывает большие сомнения. Возможно, имеет смысл, оставив КР как основу для формирования программ государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, приостановить обязательность их применения во всех остальных случаях, до существенной методологической проработки и проведения независимой экспертной оценки, с привлечением не только собственно медицинских экспертов, но и специалистов в области фундаментальных наук. Экспертной площадкой в этом случае вполне может выступить такой авторитетный междисциплинарный орган, как Российская академия наук в лице ее Экспертного совета и создаваемых этим советом специализированных комиссий. Нужно вернуться к вопросу актуализации структуры КР, предусмотрев разделы, отражающие актуальные знания в смежных направлениях, в первую очередь в сфере искусственного интеллекта как системы поддержки принятия врачебных решений, и в области обязательной комплексной оценки приверженности лечению как инструмента индивидуализации вмешательства.

Учитывая значимость КР, известный лозунг «торопись медленно» в отношении их содержания и практического применения сегодня является актуальным как никогда.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приказ Минздрава России от 28.02.19 №104н «Об утверждении порядка и сроков одобрения и утверждения клинических рекомендаций, критериев принятия научно-практическим советом решения об одобрении, отклонении или направлении на доработку клинических рекомендаций либо решения об их пересмотре». Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_333030/ [дата обращения – 01.03.2023]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated February 28, 2019 No. 104n «On approval of the procedure and terms for the approval and approval of clinical recommendations, criteria for the scientific and practical council to decide on approval, rejection or referral for revision of clinical recommendations or a decision to revise them». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_333030/ [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
2. Пункт 11 статьи 2 Федерального закона от 27.07.2006 № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации». Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61798/ [дата обращения – 01.03.2023]. [Paragraph 11 of Article 2 of the Federal Law of July 27, 2006 No. 149-FZ «On information, information technologies and information protection». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_61798/ [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
3. Постановление Пленума Верховного суда РФ от 25 декабря 2018 № 50 «О практике рассмотрения судами дел об оспаривании нормативных правовых актов и актов, содержащих разъяснения законодательства и обладающих нормативными свойствами». Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314764/ [дата обращения – 01.03.2023]. [Decree of the Plenum of the Supreme Court of the Russian Federation of December 25, 2018 No. 50 «On the practice of court consideration of cases on contesting regulatory legal acts and acts containing clarifications of the legislation and having regulatory properties». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314764/ [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
4. Федеральный закон от 31.07.2020 № 247-ФЗ [ред. от 24.09.2022] «Об обязательных требованиях в Российской Федерации». Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358670/ [дата обращения – 01.03.2023]. [Federal Law No. 247-FZ of July 31, 2020 [as amended on September 24, 2022] «On mandatory requirements in the Russian Federation». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_358670/ [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
5. Омеляновский В.В., Сура М.В., Деркач Е.В., Авхентьева М.В. Клинические рекомендации: от разработки к внедрению. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2020; (4): 45–51. [Ormelyanovskiy V.V., Sura M.V., Derkach E.V., Avxentyeva M.V. Clinical guidelines: From development to implementation. Meditsinskiye tekhnologii. Otsenka i vybor = Medical Technologies. Assessment and Choice. 2020; (4): 45–51 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/medtech20204204145>. EDN: XVQAXZ.
6. Приказ Минздрава России от 28.02.19 №103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/ [дата обращения – 01.03.2023]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated February 28, 2019 No. 103n «On approval of the procedure and terms for the development of clinical recommendations, their revision, the standard form of clinical recommendations and the requirements for their structure, composition and scientific validity of the information included in clinical recommendations». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_324276/ [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
7. Приказ Минздрава России от 28.02.19 №101н «Об утверждении критериев формирования перечня заболеваний, состояний [групп заболеваний, состояний], по которым разрабатываются клинические рекомендации». Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325476/ [дата обращения – 01.03.2023]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated February 28, 2019 No. 101n «On approval of the criteria for the formation of a list of diseases, conditions [groups of diseases, conditions] for which clinical recommendations are developed». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325476/ [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
8. Приказ Минздрава России от 28.02.19 №102н «Об утверждении Положения о научно-практическом совете Министерства здравоохранения Российской Федерации». Доступ: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321437/405ecbf108cf6005310e424f3b5d8b467cb1912e/ [дата обращения – 01.03.2023]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated February 28, 2019 No. 102n «On Approval of the Regulations on the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321437/405ecbf108cf6005310e424f3b5d8b467cb1912e/ [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
9. Приказ Минздрава России от 28.02.19 №104н «Об утверждении порядка и сроков одобрения и утверждения клинических рекомендаций, критериев принятия научно-практическим советом решения об одобрении, отклонении или направлении на доработку клинических рекомендаций либо решения об их пересмотре». Доступ: <https://rg.ru/documents/2019/09/10/minzdrav-prikaz104-site-dok.html> [дата обращения – 01.03.2023]. [Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated February 28, 2019 No. 104n «On approval of the procedure and terms for the approval and approval of clinical recommendations, criteria for the scientific and practical council to decide on approval, rejection or referral for revision of clinical recommendations or a decision to revise them». URL: <https://rg.ru/documents/2019/09/10/minzdrav-prikaz104-site-dok.html> [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
10. В&О Barristers. Клинические рекомендации и вопросы их обязательности. Доступ: <https://barrist.ru/klinicheskie-rekomendacii-i-voprosy-ih-obyazatelnosti/> [дата обращения – 01.03.2023]. [B&O Barristers. Clinical guidelines and issues of their binding. URL: <https://barrist.ru/klinicheskie-rekomendacii-i-voprosy-ih-obyazatelnosti/> [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
11. Письмо Минздрава России от 28.07.2022 № 17-4/И/2-12321 «Об особенностях применения клинических рекомендаций». Доступ: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405024139/> [дата обращения – 01.03.2023]. [Letter of the Ministry of Healthcare of Russia dated July 28, 2022 No. 17-4/И/2-12321 «On the features of the application of clinical recommendations». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/405024139/> [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
12. Постановление Правительства РФ от 17 ноября 2021 г. № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»». Доступ: <https://base.garant.ru/403084864/> [дата обращения – 01.03.2023]. [Decree of the Government of the Russian Federation of November 17, 2021 No. 1968 «On approval of the Rules for the phased transition of medical organizations to the provision of medical care based on clinical recommendations developed and approved in accordance with parts 3, 4, 6–9 and 11 of Article 37 of the Federal Law “On fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation”». URL: <https://base.garant.ru/403084864/> [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
13. Определение Апелляционной коллегии Верховного Суда РФ от 17 декабря 2015 г. N АПЛ15-557 о признании недействующими Методических рекомендаций по разработке норм и правил по благоустройству территорий муниципальных образований, утв.

приказом Министерства регионального развития РФ от 27 декабря 2011 г. № 613. Доступ: <https://rulaws.ru/acts/Apellyatsionnoe-opredelenie-Verhovnogo-Suda-RF-ot-17.12.2015-N-APL15-557/> [дата обращения – 01.03.2023]. [Determination of the Board of Appeal of the Supreme Court of the Russian Federation dated December 17, 2015 N APL15-557 on invalidating the Guidelines for the development of norms and rules for the improvement of the territories of municipalities, approved. by order of the Ministry of Regional Development of the Russian Federation dated December 27, 2011 No. 613. URL: <https://rulaws.ru/acts/Apellyatsionnoe-opredelenie-Verhovnogo-Suda-RF-ot-17.12.2015-N-APL15-557/> (date of access – 01.03.2023) [In Russ.]].

14. Клинические рекомендации. Синдром раздраженного кишечника. Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 190. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/190_2 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Irritable bowel syndrome. Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Coloproctologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 190. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/190_2 (date of access – 01.03.2023) [In Russ.]].
15. Клинические рекомендации. Соматическая дисфункция. Российская остеопатическая ассоциация. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2023. ID: 750. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/750_1 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Somatic dysfunction. Russian Osteopathic Association. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2023. ID: 750. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/750_1 (date of access – 01.03.2023) [In Russ.]].
16. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. с соавт. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. Под общей ред. Николаева Н.А., Мартынова А.И., Скирденко Ю.П. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2022; 224 с., ил. [Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P. et al. Adherence to treatment. Russian national guidelines. Ed. by Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2022; 224 p., il. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-91327-746-6. <https://dx.doi.org/10.17513/np.541>.
17. Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. с соавт. Приверженность лечению. Российское национальное руководство. Краткое издание для практических врачей. Терапия. 2023; 1(S): 1–108. [Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P., et al. Adherence to treatment. Russian national leadership. A short edition for practitioners. Therapy. 2023; 1(S): 1–108. [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.1suppl.1-108>.

Поступила/Received: 05.12.2022

Принята в печать/Accepted: 15.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Николай Анатольевич Николаев, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 644043, г. Омск, ул. Красный Путь, д. 18. E-mail niknik.67@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

ABOUT THE AUTHOR:

Nikolay A. Nikolaev, MD, associate professor, professor of the Department of faculty therapy and gastroenterology, Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 644043, Omsk, 18 Krasny Put' Str. E-mail niknik.67@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3758-4930>

ПАЦИЕНТЫ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПРИЕМ НПВП: СУЩЕСТВУЕТ ЛИ РЕАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СЕГОДНЯ?

А.П. РЕБРОВ¹, М.А. ТЯПКИНА¹, А.А. ОРДЯКОВА¹, В.Д. ЮПАТОВ¹, Н.А. КОШЕЛЕВА^{1,2}, И.В. БАСОВ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

²ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов



Аннотация. Цель – изучение частоты и особенностей применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), госпитализированных в отделения экстренной кардиологии.

Материал и методы. Обследовано 190 пациентов, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с марта по июнь 2022 г. Исследование являлось сплошным, анкетирование проводилось всем пациентам, госпитализированным в указанный период. Анкета содержала вопросы, касающиеся основных и сопутствующих заболеваний, приема НПВП в течение предшествовавшего госпитализации месяца. В исследовании приняли участие 122 мужчины и 68 женщин, средний возраст исследуемых составил 60,75±9,74 лет.

Результаты. В течение месяца перед госпитализацией в отделение экстренной кардиологии НПВП по разным причинам использовали 52% пациентов. Основными причинами госпитализации у большинства пациентов были острая коронарная патология и декомпенсация сердечной недостаточности. В качестве основных причин приема НПВП пациенты отмечают заболевания костно-суставной системы и головную боль. Большинство пациентов (65%) вынуждены принимать НПВП более 1 раза в неделю, 39% пациентов – в течение 3 мес. Одновременно применяли два и более НПВП в течение последнего месяца 26% пациентов.

Заключение. Более половины пациентов, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии, в течение предшествующего до госпитализации месяца принимали НПВП. Большая часть пациентов вынуждены использовать НПВП часто, регулярно, продолжительно. В связи с этим требуется активная врачебная тактика выявления факта и уточнения особенностей применения НПВП у данной категории больных. Выбор препаратов у большинства пациентов остается неоптимальным, нередко комбинируются несколько препаратов, разные способы их введения. Таким образом, ситуация с применением НПВП у пациентов с ССЗ требует дополнительного информирования как пациентов, так и врачей об особенностях их использования у этой категории больных.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.П. Ребров, М.А. Тяпкина, А.А. Ордякова, В.Д. Юпатов, Н.А. Кошелева, И.В. Басов. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и прием НПВП: существует ли реальная проблема сегодня?

Терапия. 2023; 9(4): 14–21.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.14-21>

PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES AND NSAIDS INTAKE: IS THERE A REAL PROBLEM TODAY?

REBROV A.P.¹, TYAPKINA M.A.¹, ORDYAKOVA A.A.¹, YUPATOV V.D.¹, KOSHELEVA N.A.^{1, 2}, BASOV I.V.^{1,2}

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

²Regional Clinical Hospital, Saratov

Abstract. The aim was to study the frequency and characteristics of non-steroidal anti-inflammatory medicines (NSAIDs) use in patients with cardiovascular diseases (CVD) hospitalized in emergency cardiology departments.

Material and methods. We examined 190 patients hospitalized in the emergency cardiology department of the Regional clinical hospital of Saratov from March to June 2022. It was the full-design study, questionnaire survey was made for all patients hospitalized during the specified period. The questionnaire contained questions regarding the main and concomitant diseases, NSAIDs intake during the month preceding hospitalization. The study involved 122 male and 68 female patients, and average age of them was 60,75±9,74 years old.

Results. During the month before admission to the emergency department, 52% of patients were using NSAIDs for various reasons. The main reasons for hospitalization in most patients were acute coronary pathology and decompensated heart failure. As the main reasons for NSAIDs intake, patients note musculoskeletal system disorders and headache. The majority of patients (65%) should take NSAIDs more than once a week, 39% of patients – for 3 months. 26% of patients used two or more NSAIDs simultaneously during the last month.

Conclusion. More than half of patients admitted to emergency cardiology departments had taken NSAIDs during the month prior to hospitalization. Most patients were bound to use NSAIDs often, regularly, for a long time. In this regard, active medical tactics is required to identify the fact and clarify the peculiarities of NSAIDs use in this category of patients. The choice of medicines in most patients remains suboptimal, often several of them are combined, and different methods of their administration are taking place. Thus, the situation with NSAIDs use in CVD patients requires additional informing both patients and doctors about the peculiarities of their use in this category of health care consumers.

Key words: cardiovascular disease, non-steroidal anti-inflammatory drugs, COVID-19.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Rebrov A.P., Tyapkina M.A., Ordyakova A.A., Yupatov V.D., Kosheleva N.A., Basov I.V. Patients with cardiovascular diseases and NSAIDs intake: Is there a real problem today? Therapy. 2023; 9[4]: 14–21.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.14-21>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время опубликовано достаточно работ, посвященных рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и рискам развития нежелательных явлений на фоне приема НПВП у данной категории больных [1–4]. Разработаны и опубликованы рекомендации по рациональному выбору и применению НПВП у пациентов с различными коморбидными заболеваниями, позволяющие врачам выбирать оптимальную стратегию использования данных препаратов в различных клинических ситуациях [5]. Однако в реальной клинической практике существует несколько проблем, связанных с приемом НПВП пациентами с ССЗ. Они связаны как с самостоятельным назначением и бесконтрольным приемом препаратов пациентами, так и недоучетом этой ситуации врачами в работе с данной категорией больных. Давайте будем откровенны и зададим себе простые вопросы: как часто и в какой степени подробно в истории болезни пациентов с кардиологической патологией учтены все коморбидные состояния, выходящие за рамки сердечно-сосудистой системы? Как часто у пациентов, особенно старшей возрастной группы, учитывается наличие заболеваний, сопровождающихся острым или хроническим болевым синдромом? Как часто указан прием пациентами НПВП? А ведь речь идет о пациентах, которые уже получают двойную

антиагрегантную или тройную антитромботическую терапию, или о пациентах, которым такая терапия будет назначена.

Проведенное нами в начале 2020 г. исследование показало, что в реальной клинической практике почти половина пациентов, госпитализированных с острой сердечно-сосудистой патологией, принимают НПВП, и большая часть из них вынуждена принимать эти лекарственные средства регулярно и длительно. При этом нередко пациенты начинают прием НПВП самостоятельно, делают это без учета разработанных рекомендаций и алгоритмов, используют одновременно разные препараты и разные способы их введения, повышая риски развития нежелательных явлений [6]. Ситуация усугубляется тем, что больные недооценивают опасность приема НПВП, плохо осведомлены о возможных нежелательных явлениях на фоне их использования и не считают необходимым сообщать врачам о приеме этих препаратов. Врачи же, к сожалению, не всегда учитывают такую возможность в своей практике, особенно у пациентов с ССЗ [6]. Причем это касается не только больных с ССЗ, но и с хронической болезнью почек, с большим количеством различных коморбидных заболеваний и состояний [7].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) привела к увеличению частоты применения НПВП в популяции [8, 9]. Это связано с обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим эффектами НПВП, которые требуются пациентам в острой

фазе инфекции [9]. Увеличение распространенности мышечно-скелетных симптомов, головной боли в постковидном периоде также закономерно сопровождается нарастанием применения пациентами этого класса препаратов [8–10]. При этом, с одной стороны, пациенты с ССЗ представляют собой группу высокого риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 [11], с другой — имеют высокий риск развития побочных эффектов на фоне приема НПВП. В связи с этим нами было решено провести новое исследование с изучением особенностей применения НПВП у пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией в период пандемии COVID-19 и оценить, насколько сегодня применение НПВП у них является реальной проблемой.

Цель исследования — изучение частоты и особенностей применения НПВП у пациентов с ССЗ, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в отделения экстренной кардиологии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с марта по июнь 2022 г. *Исследование было сплошным*, анкетирование проводилось всем пациентам, госпитализированным в указанный период, за исключением лиц с деменцией (<23 балла по Монреальской шкале когнитивной оценки). Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Разработанная для исследования анкета содержала вопросы, касающиеся основных и сопутствующих заболеваний, приема НПВП в течение предшествовавшего госпитализации месяца. В случае применения этих препаратов уточнялись причины их использования, выбор лекарственных средств, способы, частота и продолжительность применения, осведомленность о потенциальных побочных эффектах НПВП и возможностях уменьшения их вероятности. Прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах в качестве антиагрегантной терапии не учитывался как прием НПВП. Также у пациентов выясняли информацию о перенесенном COVID-19, тяжести течения заболевания.

Полученные данные сопоставлялись с результатами проведенного нами исследования в начале 2020 г. — до начала пандемии НКИ в России. В задачи данного пилотного исследования не входило изучение взаимосвязи между приемом НПВП и развитием сердечно-сосудистых осложнений, между выраженностью болевого синдрома и развитием острого коронарного синдрома. Эти аспекты представляют несомненный интерес, но для своего решения требуют выполнения исследования с другим дизайном, включая амбулаторный этап наблюдения.

Всего в исследование были включены 190 пациентов — 122 мужчины (64%) и 68 женщин (36%), средний возраст которых составил $60,75 \pm 9,74$ лет. В 2020 г. в исследовании принимали участие также 190 пациентов — 103 мужчины (54%) и 87 женщин (46%), имевших средний возраст $62,05 \pm 11,11$ года. Среди пациентов, включенных в исследования, 3% больных в 2020 г. и 3% в 2022 г. были младше 40 лет, 38% в 2020 г. и 40% в 2022 г. — в возрасте от 40 до 59 лет, 59% в 2020 г. и 57% в 2022 г. — 60 лет и старше. Таким образом, статистически значимые различия по полу ($p=0,061$) и возрасту ($p=0,268$) между пациентами, включенными в исследования в 2020 г. и 2022 г., отсутствовали.

Структура ССЗ у пациентов, вошедших в исследование в 2020 и 2022 гг., представлена в *таблице 1*. Причинами госпитализации у большинства пациентов как в 2020 г., так и в 2022 г., были острая коронарная патология и декомпенсация сердечной недостаточности. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) у большинства пациентов представлена острыми формами (нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда), однако отмечено увеличение доли острой коронарной патологии в структуре ИБС в 2022 г. по сравнению с 2020 г. (86 и 71% соответственно, $p=0,002$). Хронические формы ИБС без явлений острой коронарной недостаточности (перенесенный инфаркт миокарда и/или стенокардия напряжения) диагностированы у 22 (14%) пациентов. Артериальная гипертензия была выявлена у 150 (79%) пациентов, что было несколько меньше, чем в 2020 г. (88%, $p=0,018$). Среди 165 пациентов с проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) у 54 (33%) была диагностирована острая декомпенсация заболевания, из них у 29 человек острая декомпенсация ХСН стала основной причиной госпитализации. Среди пациентов без острой декомпенсации ХСН на момент госпитализации, как и в 2020 г., преобладали больные со II и III функциональными классами (50 и 45% соответственно). У большинства пациентов (57%) с острой декомпенсацией ХСН в период, предшествующий декомпенсации, диагностировался III функциональный класс ХСН.

Сопутствующая патология в нашем исследовании анализировалась только по данным анкеты, которую пациенты заполняли самостоятельно. Статистически значимых различий по частоте встречаемости различной сопутствующей патологии, указанной пациентами, получено не было. Пациенты при анкетировании и в 2020 г., и в 2022 г. чаще указывали заболевания желудочно-кишечного тракта (24 и 32% соответственно), сахарный диабет (13 и 19%), остеоартрит (12 и 13%), онкологические заболевания (3 и 4%), подагру (4 и 3%).

Анализ других принимаемых препаратов, в том числе кардиотропных, в данном исследовании не проводился, так как целью изучения были особенности и частота приема именно НПВП.

Переболели COVID-19 с лабораторным подтверждением заболевания 75 (26%) человек. При этом амбулаторно лечились 44 пациента, в стационаре — 31 пациент. У 2 пациентов было диагностировано тяжелое течение COVID-19 — они проходили лечение в реанимационных отделениях.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Описание нормально распределенных количественных признаков представлено в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Для описания признаков, распределение которых отличалось от нормального, указывалась медиана (Me) [25-й; 75-й перцентили]. Сравнение двух групп проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Построение таблицы 2×2 (точный двусторонний критерий Фишера, критерий χ^2 с поправкой Йетса) применялось для сравнения относительных частот в двух группах. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение месяца перед госпитализацией НПВП по различным причинам принимали 98 (52%) пациентов: 59 (60%) мужчин и 39 (40%) женщин. Средний возраст пациентов, принимающих НПВП, оказался меньше, чем у пациентов, не использующих эти препараты — $58,74 \pm 9,53$ лет и $62,85 \pm 9,51$ года соответственно ($p=0,002$). Среди лиц младше 40 лет все пятеро (100 %) принимали НПВП в течение месяца до госпитализации. Среди пациентов в возрасте от 40 до 59 лет 45 (59 %) принимали НПВП, среди пациентов 60 лет и старше — 48 (44 %)

использовали НПВП в течение месяца до госпитализации. Таким образом, среди пациентов моложе 60 лет доля принимающих НПВП оказалась выше, чем среди пациентов старше 60 лет ($p=0,019$). В 2020 г. распределение по возрасту в зависимости от приема НПВП было обратным — средний возраст пациентов, применявших НПВП, был выше, чем у пациентов, которым не требовался прием этих препаратов ($63,98 \pm 11,62$ и $60,20 \pm 10,27$ лет соответственно, $p=0,018$). По сравнению с 2020 г. в настоящем исследовании выявлено значимое увеличение доли лиц младше 60 лет, принимающих НПВП (44 и 61% соответственно, $p=0,011$).

Основные причины, частота и продолжительность приема НПВП в течение последнего месяца перед госпитализацией приведены в таблице 2. Наиболее часто в качестве основной или одной из причин приема НПВП пациенты указывали боль в спине (43% пациентов), головную боль (35%), боль в суставах (34%). Отмечена закономерность: пациенты, страдающие болью в спине, были моложе пациентов, указавших в качестве основной причины боли в суставах, — $57,36 \pm 9,39$ и $62,27 \pm 8,80$ лет соответственно ($p=0,048$). В нашем исследовании, проведенном до пандемии НКИ, основной причиной приема НПВП пациенты чаще называли боль в суставах (47%) и головную боль (43%), а боль в спине беспокоила только 33% из них. Несколько причин для приема НПВП указали 43% пациентов в 2020 г. и 34% в 2022 г.

Настоящее исследование показало, что в течение месяца до госпитализации 65% пациентов использовали НПВП один раз в неделю и чаще. В 2020 г. число пациентов со столь частым приемом НПВП было 62%.

Таблица 1. Сердечно-сосудистая патология у обследованных пациентов

Показатель	2022 г.	2020 г.
Причины госпитализации, абс. (%):		
– острая коронарная патология;	131 (69%)	116 (61%)
– декомпенсация сердечной недостаточности;	29 (15%)	34 (18%)
– нарушения ритма;	13 (7%)	21 (11%)
– гипертонические кризы на фоне неконтролируемой артериальной гипертензии;	10 (5%)	15 (8%)
– тромбоэмболия ветвей легочной артерии	7 (4%)	4 (2%)
Клинические формы кардиальной патологии, абс. (%):		
– артериальная гипертензия;	150 (79%)	168 (88%)
– ишемическая болезнь сердца;	153 (81%)	164 (86%)
– хроническая сердечная недостаточность;	165 (87%)	162 (85%)
– фибрилляция предсердий	49 (26%)	60 (32%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности у пациентов без острой декомпенсации, абс. (%):		
– I	6 (5%)	11 (10%)
– II	55 (50%)	50 (47%)
– III	50 (45%)	34 (33%)
– IV	0 (0%)	11 (10%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности, предшествующий острой декомпенсации, абс. (%):		
– I	0 (0%)	0 (0%)
– II	14 (26%)	9 (16%)
– III	31 (57%)	39 (70%)
– IV	9 (17%)	8 (14%)

В зависимости от продолжительности приема пациентами НПВП можно выделить две значимые группы. Первая – пациенты с коротким анамнезом приема препаратов (до 3 мес – 38 человек), большинство из которых (64%) характеризовали свои боли как острые. Большинство (76%) пациентов из этой группы принимали НПВП чаще 1 раза/нед в течение месяца перед госпитализацией. Пациенты второй группы принимали НПВП более 3 лет (45 человек), 83% из них характеризовали болевой синдром как хронический, с повторяющимися приступами боли. В течение последнего месяца перед госпитализацией 61% пациентов из этой группы использовал НПВП 1 раз/нед и чаще.

Таким образом, даже при длительном стаже приема НПВП большинство пациентов принимали препараты с большой частотой. В 2020 г. у половины пациентов, использовавших НПВП, продолжительность приема препаратов составляла более 3 лет. В сравнении с периодом до пандемии НКИ, в 2022 г. значимо увеличилась доля пациентов с коротким анамнезом приема НПВП (с 15 до 39%, $p < 0,001$) и уменьшилась доля больных с продолжительностью приема препаратов более 3 лет (с 49 до 32%, $p = 0,018$).

Среди принимаемых препаратов пациенты чаще других указывали неселективные НПВП: диклофенак – 37 (38%), ибупрофен – 35 (36%), кеторолак – 25 (26%) человек. Умеренно селективные НПВП пациенты принимали реже: нимесулид – 23 (24%), мелоксикам – 8 (9%) человек, коксибы указали только 2 (3%) пациента. В настоящем исследовании выбор препаратов пациентами значимо не отличался от исследования до пандемии. Одновременно два и более НПВП в течение последнего месяца применяли 26% пациентов в 2022 г. и 28% в 2020 г.

Большинство пациентов использовало препараты перорально – 75 (76%) человек. Внутримышечно НПВП применяли 28 (29%) пациентов, одновременно пероральный прием и внутримышечное введение препаратов указали 11 (11%) пациентов, комбинацию перорального применения с ректальным – 2 (2%) человека. Исследование 2020 г. показало схожие результаты.

По назначению врача применял НПВП только 41 (42%) пациент, а вот 57 (58%) человек приняли решение об использовании НПВП самостоятельно, ориентируясь на информацию в интернете или по телевидению, советы родственников, друзей. В сравнении с 2020 г. значимо увеличилось количество лиц, принимающих НПВП без назначения врача (58 и 40% соответственно, $p = 0,014$). Врачи при назначении этой группы препаратов интересовались наличием ССЗ только у 63% пациентов в 2022 г. и у 62% в 2020 г.

Большинство (62%) пациентов, принимающих НПВП, как и в 2020 г., затруднились назвать возможные нежелательные эффекты этого класса препаратов. Возможность поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) указали 23 (24%), почек – 14 (15%), печени – 12 (13%), сердечно-сосудистой системы – 11 (12%) пациентов. По данным проведенного анкетирования, прием препаратов для защиты желудка указали только 62% пациентов, однако при этом трое из них указали ферментные средства, один человек – гепатопротектор, еще двое – антациды. Ингибиторы протонной помпы принимали 55 (56%) пациентов: пантопразол – 3 пациента, эзомепразол – 4, омепразол – 48 человек. Частота применения гастропротекторов и выбор препаратов существенно не отличался от данных 2020 г.

Побочные эффекты НПВП со стороны сердечно-сосудистой системы отметили 6 пациентов: у

Таблица 2. Причины приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), распределение исследованных пациентов в зависимости от продолжительности и частоты применения этого класса лекарственных средств в течение месяца, предшествовавшего госпитализации

Показатель	2022 г.	2020 г.
Причины для приема НПВП, абс. (%):		
– боль в спине;	42 (43%)	30 (33%)
– головная боль;	34 (35%)	40 (43%)
– боль в суставах;	33 (34%)	43 (47%)
– боль в грудной клетке;	21 (21%)	14 (15%)
– зубная боль;	15 (15%)	15 (16%)
– мышечно-скелетные боли	9 (9%)	11 (12%)
Продолжительность приема НПВП, абс. (%):		
– менее 3 мес;	38 (39%)	14 (15%)
– от 3 мес до 1 года;	12 (12%)	6 (7%)
– от 1 года до 3 лет;	17 (17%)	27 (29%)
– более 3 лет	31 (32%)	45 (49%)
Частота приема НПВП в течение месяца до госпитализации, абс. (%):		
– ежедневно;	19 (19%)	13 (14%)
– 3 раза/нед;	10 (10%)	13 (14%)
– 2 раза/нед;	15 (16%)	13 (14%)
– 1 раз/нед;	20 (20%)	18 (20%)
– реже 1 раза/нед, но чаще, чем 1 раз в 3 мес	20 (20%)	19 (21%)
– однократно в течение 3–6 мес	14 (15%)	16 (17%)

3 человек усиливался отечный синдром на фоне приема этих препаратов, у 3 повысилось артериальное давление.

Различий по частоте, длительности, причинам приема НПВП в зависимости от присутствия в анамнезе перенесенной лабораторно подтвержденной НКИ, тяжести ее течения выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное спустя два года сплошное анкетирование пациентов, госпитализированных в отделения экстренной кардиологии, показало, что более половины больных (52%), несмотря на существующие рекомендации по ограничению применения НПВП при ССЗ, принимали препараты этой группы в течение месяца перед госпитализацией из-за болевого синдрома различной локализации. Большая часть пациентов, включенных в исследование, относились к старшей возрастной группе, имели сердечно-сосудистую коморбидность и различные сопутствующие заболевания. Причины, по которым больные со значимой кардиальной патологией вынуждены применять НПВП, не отличаются от таковых в общей популяции [5]. Чаще всего в качестве причины для приема НПВП пациенты продолжают указывать заболевания костно-суставной системы и головные боли. При этом на наличие у себя, например, остеоартрита указывают только 13% пациентов, но НПВП из-за болей в суставах вынуждены принимать 34% больных, что свидетельствует как минимум о наличии у трети пациентов симптомного, но официального не диагностированного остеоартрита. Эта ситуация особенно тревожна, поскольку отсутствие адекватного ведения пациентов с остеоартритом (нелекарственные подходы, вспомогательные средства, болезнь-модифицирующие препараты и т.д.) приведет к неизбежному продолжению приема НПВП с последующим увеличением частоты и дозы принимаемых препаратов, а соответственно и к повышенному риску развития нежелательных явлений как со стороны ЖКТ, так и стороны сердечно-сосудистой системы. При этом не исключено, что осложнения со стороны ЖКТ будут объяснены последствием антиагрегантной или антитромботической терапии, а со стороны сердечно-сосудистой системы — особенностями течения основного заболевания и недостаточной эффективностью назначенной терапии.

В сравнении с предыдущим исследованием, проведенном до пандемии НКИ, на первое место в структуре причин приема НПВП вышла боль в спине. Возможно, что именно увеличением доли пациентов с этим синдромом обусловлено снижение возраста пациентов, принимающих НПВП, а также увеличение числа больных с острой болью и коротким анамнезом приема этих препаратов. Увеличение частоты встречаемости болей в спине у пациентов, госпита-

лизированных в отделения экстренной кардиологии, вероятно, связано с увеличением встречаемости данного симптома в целом в популяции после перенесенной НКИ. В частности, исследование Baklan F. et al. (2021) показало, что основными жалобами пациентов, перенесших COVID-19 и обратившихся в амбулаторный центр реабилитации, были усталость и боли в спине [12]. Высокую распространенность жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата, в том числе болей в спине, после перенесенной НКИ, выявило и исследование Karaarslan F. et al. (2021) [13].

Большинство пациентов, включенных в наше исследование, имело высокий риск поражения ЖКТ на фоне приема НПВП. Это связано с приемом антиагрегантов и/или антикоагулянтов, возрастом, возможным ишемическим поражением слизистой оболочки ЖКТ на фоне кардиальной патологии. К сожалению, доля пациентов, которая принимает селективные ингибиторы ЦОГ-2, характеризующиеся наименьшим риском развития неблагоприятных явлений со стороны ЖКТ, остается крайне низкой.

Возможно, редкое назначение селективных НПВП, в том числе коксибов, этой категории пациентов обусловлено опасением развития сердечно-сосудистых катастроф, что вполне оправдано в соответствии с существующими воззрениями. Однако исследования последних лет показали, что эти осложнения относятся к числу класс-специфических, могут возникать при использовании любых НПВП, а вероятность их появления определяется индивидуальными свойствами и дозой конкретного препарата [4, 5]. Так, Международное рандомизированное контролируемое исследование PRECISION, включившее более 24 тыс. больных ревматоидным артритом и остеоартритом с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском, продемонстрировало сопоставимый риск кардиоваскулярных осложнений при терапии целекоксибом, по сравнению с напроксеном и ибупрофеном [14]. Наибольшую доказательную базу относительной безопасности для больных с ССЗ среди НПВП имеют напроксен и низкие дозы ибупрофена. В нашем исследовании пациенты чаще указывали прием диклофенака, который может оказывать прямое негативное воздействие на миокард, а напроксен не принимал ни один пациент. Таким образом, выбор НПВП у этой категории пациентов остается неоптимальным.

— Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что, как и в 2020 г., в реальной клинической практике пациенты продолжают неоправданно часто прибегать к парентеральному введению НПВП, несмотря на то что наиболее рациональным считается пероральный способ их применения. Четверть пациентов указала на одновременный прием двух и более препаратов в течение месяца до госпитализации, что существенно увеличивает риск развития нежелательных явлений.

Также наше исследование показало сохранение высокой кратности применения НПВП пациентами с ССЗ. Так, 65% пациентов, использовавших эти препараты в течение последнего месяца, были вынуждены использовать их раз в неделю и чаще. В общей сложности более трети пациентов, госпитализированных в отделения кардиологии по экстренным показаниям, как в 2020 г., так и в 2022 г., принимают НПВП регулярно и часто. В связи с этим требуется активная врачебная тактика выявления факта и уточнения особенностей применения НПВП у данной категории больных.

Необходимо отметить, что в сравнении с 2020 г. с 40 до 58% возросло количество лиц, применяющих НПВП без назначения врача. Возможно, это связано с ограничениями, вызванными пандемией НКИ. Это представляется особенно важным с учетом сохраняющейся низкой осведомленности пациентов о потенциальных побочных эффектах НПВП. Из-за частого вынужденного совместного применения НПВП с антиагрегантами и/или антикоагулянтами большинству из обследованных пациентов требовалось назначение ингибиторов протонной помпы. Однако, как и ранее, только половина больных принимали эти гастроэнтерологические средства до госпитализации. Выбор ингибитора протонной помпы у них (в большинстве случаев – омепразол) нельзя назвать оптимальным, учитывая межлекарственные взаимодействия, приводящие к снижению эффективности клопидогрела на фоне приема омепразола.

Существенных различий в применении НПВП у обследованных пациентов в зависимости от наличия в анамнезе перенесенного COVID-19 настоящее исследование не выявило. Вместе с тем определенное влияние на использование этого класса лекарственных средств у пациентов с ССЗ пандемия COVID-19 оказала. В частности, у таких больных, как и в общей популяции, возросла частота встречаемости болей в

спине, что привело к увеличению количества лиц, вынужденных принимать НПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование в очередной раз продемонстрировало, что пациенты, госпитализированные в отделения экстренной кардиологии, регулярно и длительно принимают НПВП. При этом часто больные применяют препараты без назначения врача, плохо осведомлены о возможных нежелательных явлениях на фоне приема НПВП и способах их профилактики. Выбор препаратов и способ их применения остаются неоптимальными. Это связано как с «самоназначением» этих препаратов пациентами, так и, возможно, с недостаточной осведомленностью врачей об алгоритмах рационального выбора НПВП у больных с различной патологией. Таким образом, ситуация с применением НПВП у пациентов с ССЗ остается сложной, что подтверждает необходимость дополнительного информирования и пациентов, и врачей об их применении у этой когорты больных.

Учитывая множество лекарственных средств, применяемых для лечения основной сердечно-сосудистой патологии, возраст пациентов, большое количество сопутствующих заболеваний, применение НПВП у этой категории больных не должно происходить бесконтрольно. Многие пациенты недооценивают опасность НПВП и не считают необходимым сообщать врачам об их использовании. В связи с этим кардиологам необходимо активно интересоваться о приеме НПВП пациентами с ССЗ, выяснять причины применения этих препаратов, проводить при необходимости коррекцию противовоспалительной терапии. Это позволит не только повысить качество жизни пациентов, но также снизить потребность в НПВП и риск развития нежелательных явлений.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Schjerning A.M., McGettigan P., Gislason G. Cardiovascular effects and safety of [non-aspirin] NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(9): 574–84. <https://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>.
- Wan E.Y.F., Yu Y.E.T., Chan L. et al. Comparative risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Clin Pharmacol.* 2023; 63(1): 126–34. <https://dx.doi.org/10.1002/jcph.2142>.
- Martin Arias L.H., Martin Gonzalez A., Sanz Fadrique R., Vazquez ES. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharmacol.* 2019; 59(1): 55–73. <https://dx.doi.org/10.1002/jcph.1302>.
- Minhas D., Nidhaan A., Husni M.E. Recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular disease risk: Decades later, any new lessons learned? *Rheum Dis Clin North Am.* 2023; 49(1): 179–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2022.08.006>.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56(Прил. 1): 1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(Suppl. 1): 1–29 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
- Ребров А.П., Тяпкина М.А., Кошелева Н.А. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и прием НПВП: реальная клиническая практика. *Архив внутренней медицины.* 2021; 111(1): 5–10. [Rebrov A.P., Tyapkina M.A., Kosheleva N.A. Patients with cardiovascular diseases and NSAIDs use: real clinical practice. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021; 111(1): 5–10 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-1-5-10>.
- Ребров А.П., Григорьева Е.В., Петров Г.С. с соавт. Пациенты, получающие заместительную почечную терапию гемодиализом, и прием НПВС: реальная клиническая практика. *Клиническая нефрология.* 2021; 4: 43–47. [Rebrov A.P., Grigoryeva E.V., Petrov G.S. et al. Patients receiving renal replacement therapy with hemodialysis and taking NSAIDs: real clinical practice. *Klinicheskaya nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2021; 4: 43–47 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.4.43-47>.

8. Sampaio Rocha-Filho P.A. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management. *Headache*. 2022; 62(6): 650-56. <https://dx.doi.org/10.1111/head.14319>.
9. Kushner P., McCarberg B.H., Grange L. et al. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in COVID-19. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2022; 32(1): 35. <https://dx.doi.org/10.1038/s41533-022-00300-z>.
10. Khoja O., Silva Passadouro B., Mulvey M. et al. Clinical characteristics and mechanisms of musculoskeletal pain in long COVID. *J Pain Res*. 2022; 15: 1729-48. <https://dx.doi.org/10.2147/JPR.S365026>.
11. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: From bench to bedside. *Circ Res*. 2021 ;128(8): 1214-36. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>.
12. Bakilan F., Gokmen I.G., Ortanca B. et al. Musculoskeletal symptoms and related factors in postacute COVID-19 patients. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(11): e14734. <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14734>.
13. Karaarslan F., Demircioglu Guneri F., Kardes S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int*. 2021; 41(7): 1263-71. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04882-8>.
14. Solomon D.H., Husni M.E., Wolski K.E. et al. Differences in safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with osteoarthritis and patients with rheumatoid arthritis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(4): 537-46. <https://dx.doi.org/10.1002/art.40400>.

Поступила/Received: 18.12.2022

Принята в печать/Accepted: 18.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Андрей Петрович Ребров, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Мария Александровна Тяпкина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: mariya-tyapkina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>

Анна Александровна Ордыкова, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: anna-ordyakova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-6259>

Владимир Дмитриевич Юпатов, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: bobstersar@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8599-2990>

Наталья Анатольевна Кошелева, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, зав. отделением неотложной кардиологии №2 ГУЗ «Областная клиническая больница». Адрес: 410053, г. Саратов, микрорайон Смирновское ущелье, зд. 1, стр. 1. E-mail: kosheleva2009@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5585-946X>

Игорь Владимирович Басов, ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, зав. отделением неотложной кардиологии №3 ГУЗ «Областная клиническая больница». Адрес: 410053, г. Саратов, микрорайон Смирновское ущелье, зд. 1, стр. 1. E-mail: basov7373@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey P. Rebrov, MD, professor, head of the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

Maria A. Tyapkina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: mariya-tyapkina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1860-3171>

Anna A. Ordyakova, assistant at the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: anna-ordyakova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6088-6259>

Vladimir D. Yupatov, assistant at the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: bobstersar@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8599-2990>

Natalya A. Kosheleva, MD, professor, head of the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of emergency cardiology No. 2 of Regional Clinical Hospital (Saratov). Address: 410053, Saratov, 1/1 Microraiion Smirnovskoe Uscheliie Str. E-mail: kosheleva2009@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5585-946X>

Igor V. Basov, assistant at the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of emergency cardiology No. 3 of Regional Clinical Hospital (Saratov). Address: 410053, Saratov, 1/1 Microraiion Smirnovskoe Uscheliie Str. E-mail: basov7373@mail.ru

©В.В. Ткаченко, А.В. Туев, Н.С. Карпунина, Е.А. Шишкина, 2023

ИНФАРКТ МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: МАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА НА ПОСТГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ С УЧЕТОМ АНДРОГЕННОЙ ФУНКЦИИ

В.В. ТКАЧЕНКО, А.В. ТУЕВ, Н.С. КАРПУНИНА, Е.А. ШИШКИНА

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь



Аннотация. Инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе у молодых мужчин.

Цель – определение факторов риска повторного ИМ у мужчин молодого возраста с нормальным и сниженным уровнем тестостерона с учетом ангиографической картины.

Материал и методы. Объем наблюдений – 99 мужчин в возрасте от 25 до 44 лет: 1-я группа – 60 пациентов с ИМпСТ на ЭКГ и феноменом замедленного коронарного кровотока; 2-я группа – 39 пациентов с ИМпСТ на ЭКГ и обструктивным поражением коронарных артерий. На госпитальном этапе, помимо рутинного обследования, определялись уровни тестостерона, кортизола, секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ) и свободного тестостерона. Для оценки вероятности развития неблагоприятных событий через 12 мес после индексного события использовалось многофакторное прогнозирование с построением логистических регрессионных моделей.

Результаты. Через год после индексного события отмечено недостижение целевого АД в 45,6 и 51,7%, целевого уровня ХС ЛПНП – в 40,4 и 72,4% в группах соответственно. Умерших пациентов в группах не было, повторный ИМ был зарегистрирован у 10 и 16 человек из 1-й и 2-й групп. Установлено, что для мужчин с нормальным уровнем тестостерона независимо от ангиографической картины риск развития повторного ИМ возрастает при снижении уровня кортизола и при увеличении значений нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) и количества пораженных артерий: ДИ 0,69–0,94, чувствительность модели – 86,4%, специфичность – 87,5%, $p=0,004$. Риск развития повторного ИМ для мужчин со сниженным уровнем тестостерона возрастает при снижении значения фракции выброса и при увеличении значений НЛИ и ХС ЛПНП: ДИ 0,53–0,83, чувствительность – 67%, специфичность – 38%, $p=0,001$.

Заключение. Как при сохраненном, так и сниженном уровне тестостерона предикторной ценностью для развития повторного ИМ обладают маркеры, характеризующие неблагоприятное сочетание атерогенной дислипидемии с активностью субклинического воспаления. Кроме того, продемонстрирована необходимость совершенствования дальнейшей работы по достижению целевых значений АД и ЛПНП у пациентов, перенесших ИМпСТ.

Ключевые слова: мужчины молодого возраста, инфаркт миокарда, постгоспитальные неблагоприятные события, уровень андрогенов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.В. Ткаченко, А.В. Туев, Н.С. Карпунина, Е.А. Шишкина. Инфаркт миокарда у мужчин молодого возраста: маркеры неблагоприятного прогноза на постгоспитальном этапе с учетом андрогенной функции. Терапия. 2023; 9(4): 22–29.

Терапия. 2023; 9(4): 22–29.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.22-29>

MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG MEN: ANDROGEN LEVELS AND PREDICTORS OF POST-HOSPITAL ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS

TKACHENKO V.V., TUEV A.V., KARPUNINA N.S., SHISHKINA E.A.

Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia

Abstract. Myocardial infarction (MI) remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, including in young men.

The aim of the study was to determine the risk factors for recurrent MI in young men with normal and reduced testosterone levels, taking into account the angiographic patterns.

Material and methods. The total amount is of 99 men aged 25 to 44 years, group I includes 60 patients with STEMI and the phenomenon of slow coronary blood flow (SFC), group II includes 39 patients with STEMI and atherothrombotic occlusion of the coronary artery. During the admission together with the routine examination, the levels of testosterone, cortisol, sex steroid-binding globulin and free testosterone were measured. To evaluate the long-term outcomes after index MI (12 months after) multivariate prognostic models were used.

Results. A year after the index MI, there was a failure to achieve the target blood pressure in 45,6% and 51,7% in both groups, the target LDL level in 40,4% and 72,4%, respectively. There were no deaths in the groups, a new MI was registered in 10 and 16 men from groups 1 and 2. It was found that for men with normal testosterone levels, regardless of the angiographic pattern, the risk of MI increased with a decline in cortisol levels, with neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) growth and the number of affected arteries, CI: 0,69–0,94, model sensitivity – 86,4%, specificity – 87,5%, $p=0,004$. The risk of MI for men with low testosterone levels increased with ejection fraction reducing and with an increase in NLR and LDL cholesterol, CI: 0,53–0,83, sensitivity – 67%, specificity – 38%, $p=0,001$.

Conclusion. As with the saved and with a reduced level of testosterone, the predictors of adverse cardiac events (a new MI) made a combination of atherogenic dyslipidemia with the activity of latent inflammation. In addition, the need to improve further work to achieve the target values of blood pressure and LDL in patients with STEMI has been highlighted.

Key words: young men, myocardial infarction, post-hospital adverse events, androgen level.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Tkachenko V.V., Tuv A.V., Karpunina N.S., Shishkina E.A. Myocardial infarction in young men: androgen levels and predictors of post-hospital adverse cardiovascular events. *Therapy*. 2023; 9(4): 22–29.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.22-29>

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Общеизвестно, что его течение, особенности лечения и фоновые заболевания существенно варьируют в зависимости от возраста [1]. Несмотря на известный факт о пике заболеваемости у мужчин в возрасте 65 лет, а у женщин в возрасте 72 лет, последние тенденции отчетливо отражают «эпидемиологический сдвиг» в сторону среднего и молодого возраста с устойчиво сохраняющимся количеством госпитализаций с впервые возникшим ИМ в этих возрастных промежутках. Большинство пациентов (75%) – это молодые мужчины с модифицируемыми факторами риска, в частности курильщики, если речь идет о белой расе. При этом именно курение в данном случае ассоциируется с развитием ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) на электрокардиограмме (ЭКГ). [2]. Кроме того, в отличие от пожилых, лица молодого возраста с ИМ характеризуются малоподвижным образом жизни, ожирением и гиперхолестеринемией, депрессией, злоупотреблением алкоголем, а значимые атеросклеротические бляшки у них обычно оказываются небольшими, эксцентричными, с признаками латентного воспаления [3, 4]. Также относительно высока доля пациентов с ИМ без обструкции коро-

нарных артерий (ИМБОКА) – в среднем 1 из 7. ИМБОКА насчитывает несколько фенотипов в зависимости от патофизиологических механизмов, причем каждый из них характеризуется своим прогнозом и подразумевает особый подход к ведению пациента [2].

Факторы, которые влияют на риск развития повторных неблагоприятных событий у пациентов, перенесших ИМ, во всем многообразии успешно изучаются в крупномасштабных российских и зарубежных регистрах, однако их спектр продолжает расширяться по сей день [5, 6]. Особый интерес представляет поиск возможных различий при классической атеротромботической окклюзии коронарной артерии в сравнении с замедлением коронарного кровотока, включая изучение особенностей гормонального фона.

В связи с этим **целью нашей работы** стало определение факторов риска повторного ИМ у мужчин молодого возраста с нормальным и сниженным уровнем тестостерона с учетом ангиографической картины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа была выполнена на базе кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский универ-

ситет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России в период с 2019 по 2022 г. Объем наблюдений составил 99 человек. Исследование было простым, открытым, сравнительным, проспективным.

Критериями включения в исследования являлись возраст от 25 до 44 лет, мужской пол, наличие ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ не позднее 12 ч до момента поступления в Региональный сосудистый центр, согласие пациента на проведение коронароангиографии (КАГ).

Критериями невключения были наличие сахарного диабета, любые формы острого коронарного синдрома в анамнезе, догоспитальная тромболитическая терапия, когнитивные нарушения, не позволяющие работать с опросниками и препятствующие контакту с пациентом в период наблюдения, врожденные и приобретенные пороки сердца, фибрилляция предсердий, полная блокада левой ножки пучка Гиса, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м², операции на органах малого таза и мошонки в анамнезе, прием стероидных препаратов до поступления в стационар, злокачественные новообразования предстательной железы, врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом, хронические заболевания почек и печени с нарушением их функций, отказ от участия в исследовании.

После оформления согласия на медицинское вмешательство обследуемые были разделены на две группы: 1-я группа – 60 пациентов с ИМпST на ЭКГ и феноменом замедленного коронарного кровотока (ФЗКК); 2-я группа – 39 пациентов с ИМпST на ЭКГ и обструктивным поражением коронарных артерий.

Диагноз ИМпST на ЭКГ устанавливался в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России (2020) [7]. Под ФЗКК (У-феномен) понимали медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном дереве при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии.

Определение уровня тестостерона выполнялось с применением набора реагентов «Вектор-Бест» (Россия), кортизола и секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ) – «Алкор Био» (Россия), свободного тестостерона – «ХЕМА» (Россия). Референсные значения, указанные производителем, составляли для тестостерона – 4,5–35,4 нмоль/л, ССГ – 12,4–78,4 нмоль/л, кортизола – 150–660 нмоль/л, свободного тестостерона – 4,5–42 пг/мл. Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, считали 12,1 нмоль/л для общего тестостерона согласно Рекомендациям по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин от 2016 г. [8].

Через 12 мес после индексируемого события по сведениям, внесенным в Единую информационную систему здравоохранения Пермского края, оценивалась выживаемость и количество повторных случаев ИМ.

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывались с помощью методов вариативной статистики. Описательные данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), с ненормальным распределением – в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [25; 75]$); для качественных признаков приведены абсолютная частота проявления признака (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Сравнение качественных признаков проводилось с использованием точного критерия Фишера и вычислением χ^2 . Если p -уровень в любых вычислениях составлял менее 0,05, различия между группами считались значимыми. Для определения вероятности развития неблагоприятных событий использовалось многофакторное прогнозирование с построением логистических регрессионных моделей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики пациентов, вошедших в исследование, отражены в *таблице 1*.

В зависимости от локализации, в 1-й группе чаще наблюдался передний (43,3%), во 2-й – нижний ИМ (38,5%). Во 2-й группе значимо чаще регистрировалась левожелудочковая недостаточность Killip 2-й степени, тогда как 3-й и 4-й степени в группах отмечено не было.

Через год контакт с частью пациентов был утрачен, поэтому далее обсуждаются результаты для 57 и 29 человек из 1-й и 2-й групп исследования соответственно. Основные показатели лабораторно-инструментального обследования, а также данные однолетнего диспансерного наблюдения представлены в *таблице 2*.

Учитывая необходимое для достижения статистической мощности результатов количество случаев, позволяющих строить модель прогнозирования, нами была предпринята попытка выявления предикторов повторного ИМ среди всех пациентов, вошедших в исследование и не имевших критериев андрогенодефицита. Сравнительный анализ данных в группах пациентов без андрогенодефицита с развившимся через год повторным ИМ и без него установил значимые межгрупповые различия по уровню кортизола, нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) и количеству пораженных артерий. С помощью метода бинарной логистической регрессии было получено уравнение следующего вида: $z = -1,01 + (-5,05) \times X1 + 2,7$

Таблица 1. Клинико-демографические данные обследованных пациентов

Показатели	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=39)	p...
Средний возраст, годы	39,0 [34; 42]	41,0 [38; 44]	0,19
ИМТ, кг/м ²	28,7 [23,1; 34,9]	28,4 [22,1; 34,2]	0,53
Курение, абс. (%)	33 (55,0%)	30 (76,9%)	0,03
Индекс «пачка/лет» (M±σ)	12,0 [7,5; 20]	11,5 [5,8; 20]	0,59
Количество сигарет в день	10 [0; 20]	20 [7; 20]	0,07
Употребление алкоголя, абс. (%)	52 (86,7)	33 (84,6)	0,86
Стаж ИБС, годы (M±σ)	1,8±2,6	0,8±1,8	0,02
Отягощенная наследственность по ССЗ абс., (%)	18 (30,0)	13 (33,3)	0,81
Наличие ГБ, абс. (%)	47 (78,3)	30 (77,0)	0,9
Наличие ХОБЛ, абс. (%)	1 (1,7)	6 (15,4)	–
Наличие ЯБ, абс. (%)	7 (11,7)	5 (12,8)	–
Нет сопутствующей патологии	12 (20)	5 (12,8)	–
Гемодинамически значимое (>50%) стенозирование коронарных артерий, абс.	0,7±0,93	2,0±0,86	0,00
Уровень кортизола, нмоль/л (M±σ)	524,7±286,2	669,1±396,8	0,02
Уровень тестостерона, нмоль/л (M±σ)	13,7±13,3	11,6±9,9	0,67
Уровень ССГ, нмоль/л (M±σ)	34,4±21,8	33,8±19,2	0,59
Уровень свободного тестостерона, пг/мл (Me [25;75])	14,35 [3,2; 36,9]	10,7 [3,3; 36,3]	0,04

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ГБ – гипертоническая болезнь; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБ – язвенная болезнь; ССГ – секс-стероидсвязывающий глобулин; p-критерий Манна–Уитни.

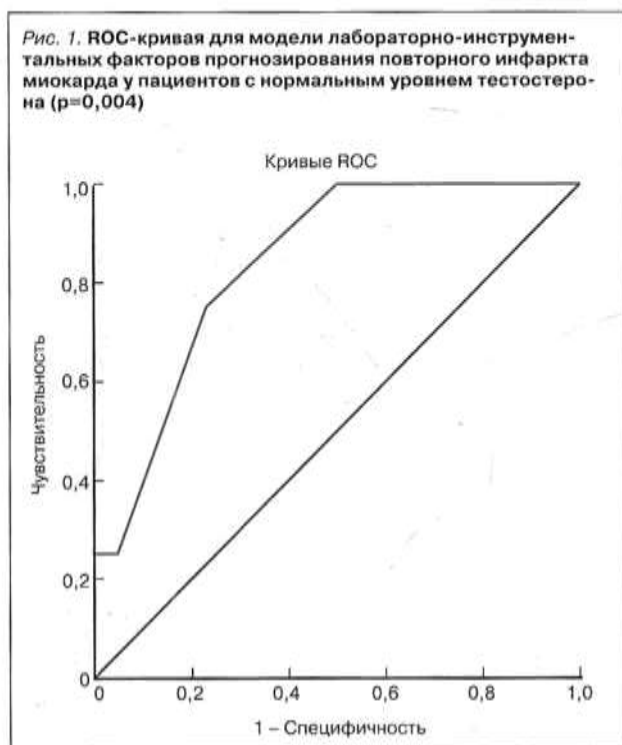
Таблица 2. Результаты диспансерного наблюдения и лабораторно-инструментальные параметры в группах исследованных пациентов через 12 мес наблюдения

Показатели	1-я группа (n=57)	2-я группа (n=29)	p...
Доля достигших целевого АД, абс. (%)	31 (54,4%)	14 (48,3%)	0,65
ЛПНП:			
– госпитальный этап	2,99 [2,4; 3,4]	3,5 [2,9; 3,9]	0,0088
– через 12 мес	3,01 [2,2; 3,5]	3,94 [3,2; 4,7]	0,00003
Доля достигших целевого уровня ХС ЛПНП, абс. (%)	34 (59,6%)	8 (27,6%)	0,01
Средняя ЧСС в сутки, уд./мин	69,8 [66,5; 75]	71,4 [69; 74]	0,66
Доля достигших целевой ЧСС, абс. (%)	2 (3,5%)	0 (0%)	–
Количество умерших, абс. (%)	0 (0%)	0 (0%)	–
Количество повторных ИМ, абс. (%)	10 (17,5%)	16 (55,2%)	0,01
Хирургическая реваскуляризация, абс. (%)	2 (3,5%)	9 (31,0%)	0,04
Возврат стенокардии, абс. (%)	19 (33,3%)	17 (58,6%)	0,07
Эпизоды ишемии по данным ХМ-ЭКГ, абс. (%)	6 (10,5%)	13 (44,8%)	0,02
ФВ, %:			
– госпитальный этап	58,3 [55; 62,5]	52,4 [48,0; 58,0]	0,000068
– через 12 мес	59,0 [56,0; 60,0]	50,0 [48,0; 54,5]	0,000014
НЛИ:			
– госпитальный этап	2,7 [1,5; 2,9]	3,95 [5,2; 2,2]	0,00049
– через 12 мес	2,5 [1,9; 3,9]	2,4 [1,5; 4,1]	0,94

Примечание: АД – артериальное давление; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМ – инфаркт миокарда; ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы; ФВ – фракция выброса; НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; p-критерий Манна–Уитни.

$\times X_2 + 1,2 \times X_3$, где $-1,01$ – константа; $-5,05$, $2,7$, $1,2$ – весовые коэффициенты соответствующих показателей; X_1 – кортизол (X_1 принимает значение, равное 1, при значении кортизола более 434,5 и равно 0 при значении кортизола менее 434,5); X_2 – НЛИ (X_2 имеет значение, равное 1, при НЛИ более 2,8 и равно 0 при НЛИ менее 2,8); X_3 – число пораженных коронарных артерий.

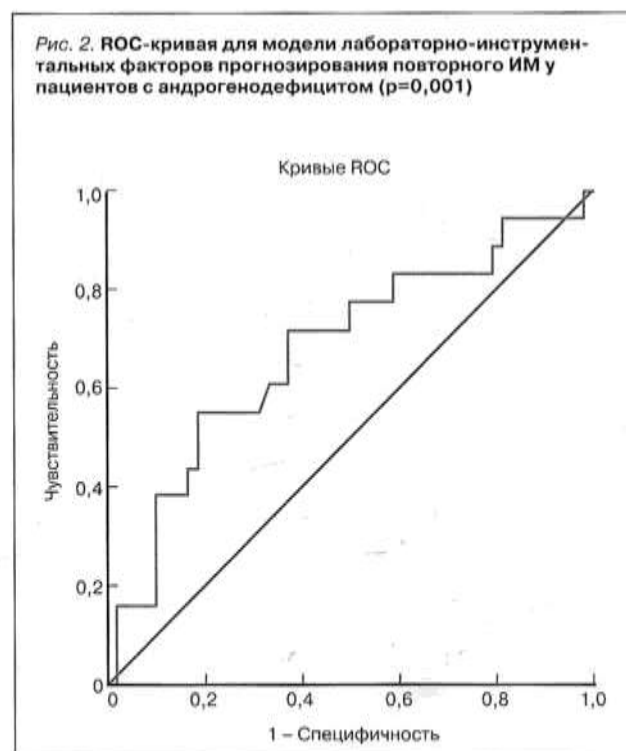
Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск развития повторного ИМ возрастает при снижении уровня кортизола и при увеличении значений НЛИ и количества пораженных артерий. При выбранном пороге отсечения модели процент правильной классификации прогнозирования повторного ИМ составил 86,7%, значение площади под ROC-кривой – $0,84 \pm 0,07$ (95% доверительный интервал (ДИ) $0,69-0,94$), чувствительность – 86,4%, специфичность – 87,5%. Соответствующие результаты графически суммированы на рисунке 1, модель является статистически значимой ($p=0,004$).



Массив данных, полученных для пациентов обеих групп со сниженным уровнем тестостерона, также позволил построить модель прогнозирования неблагоприятного исхода (повторного ИМ) через 12 мес наблюдения. Было получено следующее уравнение множественной регрессии: $z = -0,981 + 5,8 \times X_1 + 0,072 \times X_2 - 0,114 \times X_3$, где $-1,01$ – константа; $5,8$, $0,072$, $-0,114$ – весовые коэффициенты соответствующих показателей; X_1 – НЛИ (X_1 принимает значение, равное 1, при НЛИ более 2,58 и равно 0 при значении кортизола менее 2,58); X_2 – холестерин липопротеидов низ-

кой плотности (ХС ЛПНП); X_3 – фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Согласно полученным коэффициентам регрессии, риск развития повторного ИМ возрастает при снижении значения ФВЛЖ и увеличении значений НЛИ и ХС ЛПНП. При выбранном пороге отсечения модели процент правильной классификации прогнозирования повторного ИМ составил 86,7%, значение площади под ROC-кривой – $0,68 \pm 0,078$ (95% ДИ: $0,53-0,83$), чувствительность – 67 %, специфичность – 38 %. Результаты графически представлены на рисунке 2, данная модель также является статистически значимой ($p=0,001$).



ОБСУЖДЕНИЕ

Предлагаемое проспективное наблюдение было попыткой выявить патофизиологические особенности возникновения и течения ИМ у мужчин молодого возраста с ФЗКК (вариант ИМБОКА) в сравнении с атеротромботической окклюзией коронарной артерии.

Анализ частоты встречаемости факторов риска ИМ с различной ангиографической картиной позволил установить некоторые межгрупповые отличия: так, пациенты с ФЗКК реже курили, а представители 2-й группы чаще имели отягощенную наследственность и более выраженную дислипидемию.

Анализируя годовой этап наблюдения, в первую очередь следует отметить высокую выживаемость пациентов в обеих группах, что в целом соотносится с мировыми данными, где однолетняя летальность

в соответствующей возрастной когорте составляет около 2,4% [9]. Тем не менее вызывает озабоченность тот факт, что при ИМ 2-го типа риск неблагоприятных событий может быть выше, чем при ИМ 1-го типа; это отчасти связано с недооценкой его этиологии и недостаточной доказательной базой по использованию препаратов для вторичной профилактики [10]. С позиций повторного ИМ менее благополучно выглядит 2-я группа пациентов, однако благоприятные исходы к концу первого года наблюдения в 1-й группе не отменяют дальнейшего выполнения задач по предупреждению смерти и повторных сердечно-сосудистых событий.

Помимо анализа классических факторов риска, в основу сравнения нами была положена гипотеза о возможных влияниях гормонального статуса на тот или иной вариант поражения коронарного русла, а также на дальнейший однолетний прогноз. Однако, как следует из проведенного регрессионного анализа, уровень андрогенов в нашем исследовании существенно не повлиял на прогноз у мужчин с различными ангиографическими феноменами. И в том, и в другом случае в модели вошли показатели, характеризующие воспалительную активность клеток периферической крови, а также уровень ХС ЛПНП. В первом случае интересно, что риск повторного ИМ у мужчин без андрогенодефицита связан обратной зависимостью с концентрацией кортизола. Аналогичные результаты приводят Nijm J. et al., убедительно демонстрируя снижение и сглаживание надпочечникового ответа у пациентов с ишемической болезнью сердца, дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, напрямую связанную с интенсивностью системного воспалительного ответа [11].

Вторая модель для пациентов со сниженным уровнем тестостерона подчеркивает значимость для прогноза уровня ХС ЛПНП и ФВ ЛЖ. Тем не менее, как следует из проведенного исследования, ни в одной из групп не было удовлетворительно контроля и достижения целевого уровня ХС ЛПНП через год, особенно низкой эта доля оставалась при классическом атеротромбозе (27,6%). Недостаточный ответ на назначение статинов в большей части может быть связан с низкой приверженностью терапии, хотя нельзя исключать и наличие у пациентов индивидуальных генетических особенностей метаболизма холестерина и лекарственных препаратов в печени. Мы полагаем, что в нашем случае ведущей проблемой остается плохая приверженность лечению, несмотря на то что гиполипидемическая фармакотерапия является обязательным компонентом лечения ИМпСТ, начиная с ранних сроков, и далее неопределенно долго. Более того, как убедительно было продемонстрировано в работе Л.И. Саламовой с соавт., достижение целевых значений ХС ЛПНП сопряжено с максимально благоприятной динамикой

мозгового натрийуретического пептида и структурно-функциональных характеристик артериальной системы в постинфарктном периоде за счет плейотропных вазопротективных эффектов высокодозных статинов [12]. Учитывая остальные компоненты, вошедшие в модель прогнозирования, представляется, что дальнейшее совершенствование взаимодействия с пациентом по вопросу липидснижающей терапии становится стратегически важным аспектом его ведения.

НЛИ оказался общим компонентом обеих моделей прогноза. Этот расчетный показатель ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, острым и хроническим воспалением, причем нейтрофилы выступают в качестве продуцентов медиаторов, способствующих дегенерации сосудистой стенки, а лимфоциты играют антиатеросклеротическую роль путем координации иммунного ответа. НЛИ, являясь отражением активности воспаления и оксидативного стресса, считается общепризнанным предиктором кардиоваскулярных событий, инсульта, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, а также неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом. Кроме того, высокий НЛИ ассоциируется с риском инсулинорезистентности [13]. Последнее косвенно подтверждают и результаты нашего наблюдения, в котором через год в обеих группах пациентов были зарегистрированы новые случаи сахарного диабета (13 и 2 соответственно), хотя на этапе включения нарушения углеводного обмена отсутствовали. В том же исследовании [13] авторы констатируют отсутствие контроля артериальной гипертензии как причину, через которую высокая активность нейтрофилов вносит свой негативный вклад в возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Эти данные вполне соотносятся с результатами нашего наблюдения, где через год доля пациентов, достигших целевого артериального давления (АД), составляла лишь 54,4 и 48,3% в группах. В связи с этим достижение целевого диапазона значений АД видится еще одним серьезным, потенциально модифицируемым фактором, с помощью которого можно влиять на прогноз.

Кроме полученных нами моделей прогноза, заслуживает внимания факт практически 100% недостижения через год целевых значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) у обследованных пациентов по данным холтеровского мониторинга ЭКГ. Вопрос о роли ЧСС в развитии повторного ИМ, внезапной смерти, стенокардии по-прежнему остается дискуссионным, равно как и использование бета-блокаторов в реперфузионную эру [14]. Тем не менее, учитывая динамику показателя ФВ ЛЖ, мы полагаем, что коррекция этого фактора риска, особенно во 2-й группе, необходима с позиции хронической сердечной недостаточности с нейрогуморальной активацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рутинное лабораторно-инструментальное обследование и анализ факторов риска не выявили существенных отличий между пациентами с различными ангиографическими феноменами. Проведенное проспективное однолетнее наблюдение позволило установить предикторы повторного ИМ у мужчин молодого возраста с ФЗКК и атеротромботической окклюзией коронарной артерии с учетом андрогенной функции.

Как при сохраненном, так и сниженном уровне тестостерона предикторной ценностью обладают маркеры, характеризующие неблагоприятное сочетание атерогенной дислипидемии с активностью субклинического воспаления, что может приводить к повторной дестабилизации атеросклеротической бляшки. Результаты убедительно демонстрируют необходимость совершенствования дальнейшей работы по достижению целевых значений АД и ХС ЛПНП у пациентов, перенесших ИМпСТ.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

- Gao H., Wang Y., Shen A. et al. Acute myocardial infarction in young men under 50 years of age: Clinical characteristics, treatment, and long-term prognosis. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 9321–31. <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S334327>.
- Basmah S. Clues to diagnose myocardial infarction in the young. No longer a needle in the haystack. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(5): 585–88. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.034>.
- Sagris M., Antonopoulos A.S., Theofilis P. et al. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2022; 118(10): 2281–92. <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvab264>.
- Lu Y., Li S.X., Liu Y. et al. Sex-specific risk factors associated with first acute myocardial infarction in young adults. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(5): e229953. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.9953>.
- Ferrannini G., Almosawi M., Buhlin K. et al. Long-term prognosis after a first myocardial infarction: eight years follow up of the case-control study PAROKRANK. *Scand Cardiovasc J.* 2022; 56(1): 337–42. <https://dx.doi.org/10.1080/14017431.2022.2112072>.
- Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Андреенко Е.Ю. с соавт. Амбулаторный регистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда (РЕГАТА): данные проспективного наблюдения и исходы. *Кардиология.* 2022; 62(2): 12–19. [Pereverzeva K.G., Loukianov M.M., Andreenko E.Yu. et al. Outpatient register of patients who have suffered a myocardial infarction (REGATA): Prospective follow-up data and outcomes. *Kardiologiya = Cardiology.* 2022; 62(2): 12–19 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2022.2.n1712>. EDN: IXLZZV.
- Клинические рекомендации. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 157. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 [дата обращения – 01.05.2023]. [Clinical guidelines. Acute myocardial infarction with ST-elevation on electrocardiogram. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 157. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 [date of access – 01.05.2023] [In Russ.]].
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. М. 2016; 19 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Guidelines on diagnosing and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. Moscow. 2016; 19 pp. [In Russ.]].
- Christensen D.M., Schjerning A.M., Smedegaard L. et al. Long-term mortality, cardiovascular events, and bleeding in stable patients 1 year after myocardial infarction: A Danish nationwide study. *Eur Heart J.* 2023; 44(6): 488–98. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac667>.
- Singh A., Gupta A., DeFilippis E.M. et al. Cardiovascular mortality after type 1 and type 2 myocardial infarction in young adults. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(9): 1003–13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.052>.
- Nijm J., Jonasson L. Inflammation and cortisol response in coronary artery disease. *Ann Med.* 2009; 41(3): 224–33. <https://dx.doi.org/10.1080/07853890802508934>.
- Салямова Л.И., Хромова А.А., Квасова О.Г. с соавт. Плейотропные вазопротективные эффекты высокодозовой терапии аторвастатином на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в постинфарктном периоде. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(7): 59–69. [Salyamova L.I., Khromova A.A., Kvasova O.G. et al. Pleiotropic vasoprotective effects of high-dose atorvastatin therapy in the context of achieving the target low-density lipoprotein cholesterol in patients after myocardial infarction. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022; 21(7): 59–69 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3157>. EDN: YCRACC.
- Angkananard T., Anothaisintawee T., Ingsathit A. et al. Mediation effect of neutrophil lymphocyte ratio on cardiometabolic risk factors and cardiovascular events. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 2618. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-39004-9>.
- Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. с соавт. Значение частоты сердечных сокращений в оценке риска развития и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. *Современные проблемы науки и образования.* 2019; 3: 189. [Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. et al. The role of heart rate in risk estimation and prevention of cardiovascular complications. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2019; 3: 189 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17513/spno.28911>. EDN: ZENXDW.

Поступила/Received: 10.12.2022

Принята в печать/Accepted: 10.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вячеслав Вячеславович Ткаченко, соискатель кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85. E-mail: vtkachenko@heart-perm.ru

Александр Васильевич Туев, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85. E-mail: olgakhlynova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1336-1054>

Наталья Сергеевна Карпунина, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85. E-mail: karpuninapsma@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-1797>

Екатерина Андреевна Шишкина, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, д. 85. E-mail: doctor.shishkina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6965-7869>

ABOUT THE AUTHORS:

Vyacheslav V. Tkachenko, applicant at the Department of hospital therapy and cardiology, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia. Address: 614000, Perm, 85 Pushkina Str. E-mail: vvtkachenko@heart-perm.ru

Alexander V. Tuev, MD, professor, professor of the Department of hospital therapy and cardiology, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia. Address: 614000, Perm, 85 Pushkina Str. E-mail: olgakhlynova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1336-1054>

Natalia S. Karpunina, MD, associate professor, professor of the Department of hospital therapy and cardiology, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia. Address: 614000, Perm, 85 Pushkina Str. E-mail: karpuninapsma@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3127-1797>

Ekaterina A. Shishkina, MD, associate professor of the Department of hospital therapy and cardiology, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia. Address: 614000, Perm, 85 Pushkina Str. E-mail: doctor.shishkina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6965-7869>

©А.С. Шушанова, Н.Н. Гладких, А.В. Ягода, 2023

ИНФАРКТ МИОКАРДА 1-ГО ТИПА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ: ВКЛАД ПРОАТЕРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТРОМБОФИЛИЙ

А.С. ШУШАНОВА¹, Н.Н. ГЛАДКИХ², А.В. ЯГОДА²¹ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России

Аннотация. К настоящему времени практически отсутствуют исследования по комплексному изучению факторов риска атеросклероза, липидной компоненты и генетической тромбофилии при инфаркте миокарда (ИМ) 1-го типа в возрасте 25–44 лет.

Цель – изучить проатерогенные факторы и генетические тромбофилии у молодых больных ИМ 1-го типа.

Материал и методы. Обследовано 100 мужчин с ИМ 1-го типа в возрасте 25–44 лет. Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании; ИМ 1-го типа; возраст 25–44 лет. Критерии невключения: отсутствие коронароангиографии; ИМ 2–5-го типов; приобретенные тромбофилии; гипотиреоз; родство с пациентом, включенным в настоящее исследование. Группу сравнения составили 100 мужчин в возрасте 42–44 лет без ИМ. Проводился анализ факторов риска атеросклероза и липидного профиля. Исследовались 8 генов (по 1 полиморфизму) системы гемостаза: факторов свертывания крови I [FGB: -455G>A], II [F2: 20210G>A], V [F5: 1691G>A], VII [F7: 10976G>A], XIII [F13A1: 103G>T], ингибитора активатора плазминогена типа 1 [PAI-1: -675 5G>4G], тромбоцитарных рецепторов к коллагену [ITGA2: 807C>T] и фибриногену [ITGB3: 1565T>C].

Результаты. Для молодых мужчин с ИМ 1-го типа характерны курение [53%; $p < 0,0001$], АГ [72%; $p < 0,0001$], сахарный диабет 2-го типа [8%; $p = 0,041$], наследственность по ранней ИБС [11%; $p = 0,022$], абдоминальное ожирение [45%; $p < 0,0001$], ожирение [45%; $p < 0,0001$], носительство гетерозиготных генотипов G1691A гена F5 [8%; $p = 0,041$], T1565C гена ITGB3 [37%; $p = 0,012$] и 5G(-675)4G гена PAI-1 [57%; $p = 0,007$]. Отмечено повышение уровней общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижение ЛПВП. У 5% больных верифицирована гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия. На основании многофакторного анализа определены наиболее значимые факторы, связанные с ИМ 1-го типа у мужчин молодого возраста: курение ($p = 0,010$), АГ ($p < 0,0001$), ЛПНП ($p < 0,0001$), триглицериды ($p = 0,013$), генотип -675 5G/4G гена PAI-1 ($p = 0,002$).

Заключение. Идентификация генетических тромбофилий дополняет выявление «традиционных» проатерогенных факторов и позволяет своевременно выделить группу риска ИМ 1-го типа в молодом возрасте.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, атеросклероз, генетические тромбофилии.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.С. Шушанова, Н.Н. Гладких, А.В. Ягода. Инфаркт миокарда 1-го типа в молодом возрасте: вклад проатерогенных факторов и генетических тромбофилий. Терапия. 2023; 9(4): 30–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.30-37>

MYOCARDIAL INFARCTION TYPE 1 AT YOUNG AGE: CONTRIBUTION OF PROATHEROGENIC FACTORS AND GENETIC THROMBOPHILIES

SHUSHANOVA A.S.¹, GLADKIKH N.N.², YAGODA A.V.²¹Stavropol Regional Clinical Hospital²Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Up to nowadays, there are practically existing no studies on complex research work concerning risk factors for atherosclerosis, lipid component, and genetic thrombophilia in type 1 myocardial infarction (MI) at the age of 25–44 years of patients.

The aim: to study proatherogenic factors and genetic thrombophilias in young patients with type 1 MI.

Material and methods. 100 male patients with type 1 MI aged 25–44 years were examined. Inclusion criteria: informed consent to participate in the study; MI type 1; age 25–44 years. Exclusion criteria: absence of coronary angiography; MI types 2–5; acquired thrombophilia; hypothyroidism; relationship with the patient included in the current study. The comparison group consisted of 100 male patients aged 42–44 years without MI. Risk factors for atherosclerosis and lipid profile were analyzed. 8 genes (1 polymorphism) of the hemostasis system were studied: blood coagulation factors I (*FGB*: -455G>A), II (*F2*: 20210G>A), V (*F5*: 1691G>A), VII (*F7*: 10976G>A), XIII (*F13A1*: 103G>T), inhibitor of plasminogen activator type 1 (*PAI-1*: -675 5G>4G), platelet receptors for collagen (*ITGA2*: 807C>T) and fibrinogen (*ITGB3*: 1565T>C).

Results. Young male patients with type 1 MI are characterized by smoking [53%; $p < 0,0001$], arterial hypertension [72%; $p < 0,0001$], type 2 diabetes mellitus [8%; $p = 0,041$], heredity for early CAD [11%; $p = 0,022$], abdominal obesity [45%; $p < 0,0001$], obesity [45%; $p < 0,0001$], carrier of heterozygous *G1691A* genotypes of the *F5* gene [8%; $p = 0,041$], *T1565C* of the *ITGB3* gene [37%; $p = 0,012$] and *5G(-675)4G* of the *PAI-1* gene [57%; $p = 0,007$]. There took place an increase in total cholesterol, LDL, triglycerides and a decrease in HDL. In 5% of patients, heterozygous familial hypercholesterolemia was verified. Based on multivariate analysis, the most significant factors associated with type 1 MI in young male patients were identified: smoking ($p = 0,010$), hypertension ($p < 0,0001$), LDL ($p < 0,0001$), triglycerides ($p = 0,013$), genotype -675 5G/4G of the *PAI-1* gene ($p = 0,002$).

Conclusion. Identification of genetic thrombophilias complements the identification of «traditional» proatherogenic factors and allows timely identify a risk group for type 1 MI at a young age.

Key words: myocardial infarction, atherosclerosis, genetic thrombophilias.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Shushanova A.S., Gladkikh N.N., Yagoda A.V. Myocardial infarction type 1 at young age: Contribution of proatherogenic factors and genetic thrombophilias.

Therapy. 2023; 9(4): 30–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.30-37>

ВВЕДЕНИЕ

С внедрением в практику коронароангиографии появились данные об атеротромбозе коронарных артерий как достаточно частой причине инфаркта миокарда (ИМ) 1-го типа в молодом возрасте [1, 2]. В связи с этим представляется важным понимание механизмов столь ранней манифестации атеротромбоза, особенно при отсутствии моногенных форм наследственных гиперлипидемий.

Поскольку, наряду с атеросклерозом, формирование тромба является ключевым событием в развитии ИМ 1-го типа, может иметь значение изучение полиморфизмов генов, ассоциированных с артериальным тромбозом. Роль наследственных тромбофилий в развитии ИМ у молодых пациентов без атеросклеротического поражения сосудов считается доказанной [3, 4]. При этом интересен факт многократного увеличения вероятности ИМ, в частности у молодых женщин с генотипом *1691G/A* (Лейденская мутация) гена фактора V свертывания крови (*F5*) или генотипом *20210G/A* гена протромбина (*F2*) при наличии таких факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза, как курение, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет [5–7].

Исследования, посвященные комплексному изучению факторов атеро- и тромбогенеза у молодых больных ИМ единичны. Известны данные о влиянии на развитие ИМ в молодом возрасте курения и гомозиготности по полиморфизму -426C>T гена *F5*; наследственности с гомозиготностью по полиморфизму *1691G>A* гена *F5*; сочетания курения с комбинацией полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов к коллагену (*ITGA2*: 807C>T) и фибриногену (*ITGB3*: 1565T>C); наследственности в сочетании с гомозиготностью по полиморфизму гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*); наследственности в комбинации с курением и гомозиготностью по полиморфизму гена *MTHFR* [8–10]. Другими авторами показан независимый вклад в раннее развитие ИМ только курения и дислипидемии при отсутствии значимости полиморфных маркеров генов фибриногена (*FGB*: -455G>A), фактора XIII свертывания крови (*F13A1*; *V34L*), *ITGB3* (*HPA1A/b*), ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1*; -675 4G>5G) [11].

Следует отметить, что в указанных работах отсутствует четкое указание на тип ИМ. Тестовые панели были ограничены 2–5 генами гемостаза, а «молодой» возраст зачастую определялся в более широком диапазоне (18–55 лет), чем в действительности.

ющей классификации Всемирной организации здравоохранения (25–44 лет).

Таким образом, комплексное изучение факторов риска атеросклероза, липидной компоненты и генетической тромбофилии при ИМ 1-го типа в возрасте 25–44 лет практически отсутствует. Между тем, подобное исследование улучшит понимание патофизиологии ИМ 1-го типа в молодом возрасте и позволит создать научную базу для своевременного выделения группы риска, оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования – изучить факторы риска атеросклероза, липидный профиль и формы генетических тромбофилий у больных ИМ 1-го типа в молодом возрасте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 102 больных ИМ 1-го типа (100 мужчин, 2 женщины) в возрасте 25–44 лет, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре Ставропольской краевой клинической больницы – клинической базы Ставропольского государственного медицинского университета (ГМУ). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Ставропольского ГМУ.

Критерии включения: подписание информированного согласия на участие в исследовании; ИМ 1-го типа; мужчины и женщины в возрасте 25–44 лет славянской популяции, проживающие в Ставропольском крае; наличие липидограммы в остром периоде ИМ.

Критерии невключения: отсутствие коронароангиографии; ИМ 2–5-го типов; приобретенные тромбофилии (антифосфолипидный синдром, злокачественные новообразования, нефротический синдром, воспалительные и аутоиммунные заболевания, застойная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, беременность, длительная иммобилизация, прием глюкокортикостероидов, химиотерапия); гипотиреоз; родство с пациентом, включенным в настоящее исследование.

Критерии исключения: отказ от участия на любом этапе исследования.

В связи с малым количеством женщин (n=2) в дальнейший анализ были включены только мужчины (медиана возраста 41,0 [38,0; 44,0] год).

Контрольную группу сформировали 100 мужчин (славяне) в возрасте 42–44 лет, проживающих в Ставропольском крае и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: кардиоваскулярная и иная патология, за исключением заболеваний и состояний, являющихся факторами риска атеросклероза; родство с лицом, включенным в настоящее исследование. Критерии исключения: отказ от участия на любом этапе исследования; развитие

ИМ после включения в исследование. Период наблюдения за мужчинами контрольной группы составил 1–2 года, тем самым, было соблюдено условие исключения развития ИМ до наступления 44 лет.

У 100% больных острый ИМ был первым проявлением ишемической болезни сердца (ИБС). Q-позитивный ИМ был отмечен в 72% случаев. При коронароангиографии у всех пациентов было верифицировано обструктивное поражение коронарных артерий: однососудистое – в 39% случаев, двухсосудистое – в 23% и многососудистое – в 38%.

Проводился анализ факторов риска атеросклероза: курение (вне зависимости от количества); АГ (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст. или постоянный прием антигипертензивных препаратов); сахарный диабет 2-го типа (глюкоза натощак $>6,1$ и $7,0$ ммоль/л, капиллярная и венозная кровь соответственно); раннее начало ИБС у ближайших родственников (отягощенная наследственность – ИМ или нестабильная стенокардия у мужчин в возрасте <55 лет, у женщин <60 лет); семейная гиперлипидемия по данным анамнеза (Ia, Ib); абдоминальное ожирение (окружность талии ≥ 94 см); хроническое заболевание почек (снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин); ожирение (повышение индекса массы тела >25 кг/м²) [12]. Исследовались показатели липидного спектра крови: общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды.

Генотипирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с инструкцией к тест-системе «КардиоГенетикаТромбофилия» («ДНК-технология», Россия). Тестовая панель для генетического анализа включала 8 генов (по 1 полиморфизму) системы гемостаза: *FGB* (-455G>A); *F2* (20210G>A); *F5* (1691G>A); *F7* (фактор VII свертывания крови: 10976G>A); *F13A1* (103G>T); *PAI-1* (-675 5G>4G); *ITGA2* (807C>T); *ITGB3* (1565T>C). Регистрация и учет результатов выполнялись на амплификаторе «ДТ-96» («ДНК-технология», Россия).

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 21.0. Качественные показатели описаны в виде абсолютного числа (n) или частоты выявления признака (%). Количественные данные с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, в виде медианы и интерквартильных интервалов – Me (Q25; Q75). Для проверки нормальности распределения количественных признаков использовался критерий Колмогорова–Смирнова. Применялся критерий χ^2 с поправкой на непрерывность (для

выявления различий в частоте качественных признаков), *t*-критерий Стьюдента (для сравнения двух независимых выборок с нормальным распределением количественных признаков), критерий Манна–Уитни (для сравнения двух независимых выборок при отсутствии нормального распределения количественных признаков), логистический регрессионный анализ (многофакторный анализ). Различия считались значимыми при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наличие факторов риска атеросклероза было выявлено у 96% молодых мужчин с ИМ 1-го типа. Характеристика факторов риска атеросклероза и их частота представлены на *рисунке*.

У молодых больных ИМ 1-го типа по сравнению с контрольной группой частыми оказались курение ($\chi^2=20,61$; $p < 0,0001$), АГ ($\chi^2=42,36$; $p < 0,0001$), сахарный диабет 2-го типа ($\chi^2=4,19$; $p=0,041$),

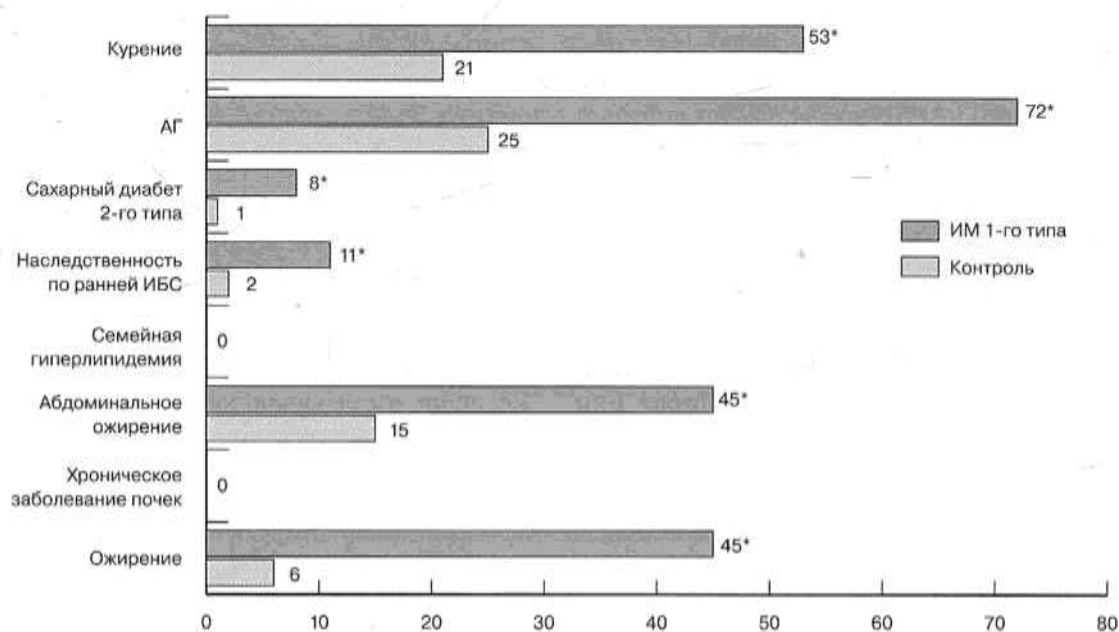
наследственность по ранней ИБС ($\chi^2=5,27$; $p=0,022$), абдоминальное ожирение ($\chi^2=20,02$; $p < 0,0001$) и ожирение ($\chi^2=38,01$; $p < 0,0001$).

Проатерогенная направленность липидного спектра в группе ИМ 1-го типа была обусловлена повышением общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и снижением ЛПВП (*табл. 1*). Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, согласно Голландским диагностическим критериям [12], была верифицирована у 5% больных.

Особенности распределения генотипов генов системы гемостаза у молодых больных ИМ 1-го типа приведены в *таблице 2*.

Ассоциированным с развитием ИМ 1-го типа в молодом возрасте оказались генотипы 1691G/A гена *F5* (Лейденская мутация), 1565T/C гена *ITGB3* и -675 5G/4G гена *PAI-1*. Носительство «нормальных» генотипов 1691G/G гена *F5*, 1565T/T гена *ITGB3* и -675 5G/5G гена *PAI-1* в группе ИМ 1-го типа, наоборот, регистрировалось реже, чем в контроле.

Рис. Частота (%) факторов риска атеросклероза у исследованных молодых пациентов с инфарктом миокарда 1-го типа и в контрольной группе



Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда.

Таблица 1. Липидные параметры у исследованных молодых больных инфарктом миокарда 1-го типа

Параметр	Группы исследования	
	ИМ 1-го типа (n=100)	Контроль (n=100)
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	4,99±1,15*	4,22±0,57
ЛПНП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	3,19 (2,45; 3,79)*	2,00 (1,80; 2,60)
ЛПВП, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	0,88 (0,78; 1,09)*	1,12 (1,10; 1,20)
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q25; Q75)	1,80 (1,46; 2,70)*	1,60 (1,55; 1,65)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

ИМ – инфаркт миокарда; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица 2. Частота [%] генотипов генов системы гемостаза у молодых больных инфарктом миокарда 1-го типа и в контрольной группе

Генотип	Группы исследования		χ^2	p
	ИМ 1-го типа (n=100)	Контроль (n=100)		
F2 (20210G>A)				
G/G	97,00	98,00	0,00	1,000
G/A	3,00	2,00		
F5 (1691G>A)				
G/G	92,00	99,00	4,19	0,041
G/A	8,00	1,00		
F7 (10976 G>A)				
G/G	73,00	70,00	0,09	0,754
G/A	23,00	28,00	0,42	0,516
A/A	4,00	2,00	0,17	0,678
F13A1 (103G>T)				
G/G	55,00	46,00	1,28	0,258
G/T	33,00	45,00	2,54	0,111
T/T	12,00	9,00	0,21	0,645
FGB (-455 G>A)				
G/G	59,00	62,00	0,08	0,772
G/A	33,00	32,00	0,00	1,000
A/A	8,00	6,00	0,08	0,782
ITGA2 (807C>T)				
C/C	42,00	45,00	0,08	0,775
C/T	39,00	43,00	0,19	0,666
T/T	19,00	12,00	1,37	0,241
ITGB3 (1565T>C)				
T/T	59,00	74,00	4,39	0,036
T/C	37,00	20,00	6,28	0,012
C/C	4,00	6,00	0,11	0,746
PAI-1 (-675 5G>4G)				
5G/5G	12,00	41,00	20,13	<0,0001
5G/4G	57,00	37,00	7,25	0,007
4G/4G	31,00	22,00	1,64	0,200

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда.

Для определения совокупности наиболее значимых факторов, ассоциированных с ИМ 1-го типа в молодом возрасте, проводился многофакторный регрессионный анализ. В математическую модель были включены 13 факторов (курение, АГ, сахарный диабет 2-го типа, наследственность по ранней ИБС, абдоминальное ожирение, ожирение, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, гетерозиготные генотипы генов *F5 (1691G/A)*, *ITGB3 (1565T/C)*, *PAI-1 (-675 5G/4G)*), показатели которых определяли значимые различия между группой ИМ 1-го типа и контролем.

По данным многофакторного анализа, независимая ассоциация с ИМ 1-го типа у мужчин молодого возраста выявлена для курения, АГ, ЛПНП, триглицеридов и генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1* (табл. 3).

Получены параметры уравнения: $y = -15,32 + 1,87X_1 + 2,69X_2 + 3,49X_3 + 1,66X_4 + 2,21X_5$, где y – значение функции логистической регрес-

сии; $-15,32$ – константа; $1,87, 2,69, 3,49, 1,66, 2,21$ – весовые коэффициенты соответствующих показателей; X_1 – курение; X_2 – АГ; X_3 – ЛПНП; X_4 – триглицериды; X_5 – генотип *-675 5G/4G* гена *PAI-1*. Переменные X_1, X_2, X_3 принимают значения «1» при наличии признака или «0» – при его отсутствии. Переменные X_4 и X_5 принимают цифровые значения признака в ммоль/л.

Результаты анализа показали, что в совокупности исследуемые факторы оказывают статистически значимое влияние ($\chi^2=194,63$; $p < 0,0001$) на итоги классификации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мужской пол определяют как независимый фактор риска развития ИБС, особенно в возрастной группе до 45 лет [9, 13, 14]. В нашем исследовании 98% поступивших пациентов с ИМ 1-го типа в возрастном диапазоне 25–44 лет были мужчинами,

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа проатерогенных факторов и генетических тромбофилий у молодых больных инфарктом миокарда 1-го типа

Показатель	Регрессион-ный коэф-фициент [b]	Критерий Вальда	p	Экспонента	95% ДИ
Курение	1,87	6,69	0,010	6,51	1,58–26,95
Артериальная гипертензия	2,69	14,32	<0,0001	14,81	3,67–59,79
Сахарный диабет 2-го типа	-0,74	0,14	0,705	0,48	0,01–21,95
Наследственность по ранней ИБС	2,75	3,42	0,064	15,56	0,85–284,96
Абдоминальное ожирение	1,07	1,23	0,268	2,91	0,44–19,14
Ожирение	0,70	0,48	0,489	2,01	0,28–14,59
Общий холестерин	-0,05	0,01	0,912	0,95	0,36–2,48
ЛПНП	3,49	21,93	<0,0001	32,62	7,59–140,25
ЛПВП	-0,14	0,07	0,794	0,87	0,31–2,45
Триглицериды	1,66	6,20	0,013	5,25	1,42–19,37
<i>F5: 1691G/A</i>	2,06	1,31	0,253	7,87	0,23–271,19
<i>ITGB3: 1565T/C</i>	1,48	3,76	0,052	4,39	0,98–19,59
<i>PAI-1: -675 5G/4G</i>	2,21	9,97	0,002	9,07	2,31–36,66
Константа	-15,32	26,49	<0,0001	0,000	

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ДИ – доверительный интервал.

что было существенно больше доли женщин (2%). У абсолютного большинства (96%) мужчин с ИМ 1-го типа выявлялись факторы риска атеросклероза, среди которых статистически значимыми оказались АГ, курение, ожирение, абдоминальное ожирение, наследственность по ранней ИБС и сахарный диабет 2-го типа. Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска считают одним из главных объяснений возникновения ИМ в молодом возрасте [13, 14]. Представляется логичным, что наличие факторов риска атеросклероза в молодом возрасте способствует раннему атеросклеротическому поражению коронарного русла.

Несмотря на проатерогенную направленность липидного спектра у всех наблюдаемых нами молодых больных ИМ 1-го типа, частота семейной гиперхолестеринемии составила всего лишь 5%, что согласуется с данными других исследователей о 2–7% случаев этого наследственного заболевания среди молодых больных ИМ [15–17].

Помимо проатерогенных факторов, у молодых мужчин с ИМ 1-го типа обнаружены генетически обусловленные формы тромбофилии – гетерозиготные генотипы *G1691A* гена *F5*, *T1565C* гена *ITGB3* и *5G(-675)4G* гена *PAI-1*. Генетические протромботические сдвиги, поддерживая перманентно тромбофилическое состояние, определяют уязвимость к закупорке тромбом в атеросклеротических артериях [18]. Данные о генетических нарушениях в плазменном (*F5: 1691G/A*), тромбоцитарном (*ITGB3: 1565T/C*) звеньях гемостаза и фибринолитической системе (*PAI-1: -675 5G/4G*) в перспективе могут быть использованы для дифференциального подбора антитромботической терапии. С другой стороны, указанные генетические тромбофилии могут оказывать влияние на собственно атеросклеротический процесс, способ-

ствуя его развитию и прогрессированию [4, 5, 19, 20].

По данным многофакторного анализа, выявлено независимое влияние на развитие ИМ 1-го типа у мужчин молодого возраста курения ($b=1,87$, $p=0,010$), АГ ($b=2,69$, $p<0,0001$), ЛПНП ($b=3,49$, $p<0,0001$), триглицеридов ($b=1,66$, $p=0,013$) и генотипа *-675 5G/4G* гена *PAI-1* ($b=2,21$, $p=0,002$).

PAI-1 – протромбогенный эндотелиальный фактор, ингибирующий фибринолиз и сопряженный с проатерогенным липидным спектром [21]. Вероятно, сочетание этого тромботического генетического варианта с факторами, обуславливающими развитие эндотелиальной дисфункции (курение, АГ, проатерогенные липидные компоненты), имеет решающее значение в формировании тромбофилического статуса. Это особенно важно, если принять во внимание факт дебюта ИБС в виде острого ИМ без предшествующей стенокардии у значительного числа пациентов в молодом возрасте [22]. Поэтому, наряду с оценкой факторов риска атеросклероза и липидного профиля, у мужчин молодого возраста для формирования группы риска ИМ 1-го типа можно рекомендовать исследование полиморфизма в гене *PAI-1*.

Существует мнение, что генетические варианты оказывают умеренное влияние на риск заболевания, если рассматривать их индивидуально, но усиливают эффективность, когда действуют синергически с традиционными факторами риска [23]. Ранее сообщалось о существенном увеличении вероятности ИМ у носителей Лейденской мутации при наличии курения, АГ, ожирения, сахарного диабета [6, 7]. Полиморфизм *-675 5G/4G* гена *PAI-1* максимально влияет на плазменный уровень *PAI-1* у пациентов с АГ, курением, гипертриглицеридемией [4]. Очевидно, что сочетание традиционных

факторов риска атеросклероза с тромбофилией усиливает их повреждающее действие на эндотелий – основной субстрат для процессов атеро- и тромбогенеза.

Генетические тромбофилии следует рассматривать в качестве дополнительных факторов риска развития ИМ 1-го типа в молодом возрасте. Выявление протромботических генетических аномалий у мужчин молодого возраста с факторами риска атеросклероза позволит на доклиническом уровне выделить группу риска «атеротромбогенного» ИМ. Тем более, что у значительного числа пациентов в молодом возрасте ИБС дебютирует развитием ИМ без предшествующей стенокардии [22]. Возможность прогнозировать риск ИМ 1-го типа у пациентов молодого возраста на основе традиционных факторов риска атеросклероза, большинство из которых являются модифицируемыми, а также изучение «новых», в частности генетических факторов, открывает новые перспективы в формировании стратегического подхода к ведению молодых пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИМ 1-го типа в возрасте 25–44 лет встречается преимущественно у пациентов мужского пола и манифестирует без предшествующей стенокардии. Вместе с факторами риска атеросклероза (курением, АГ, ожирением, абдоминальным ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, наследственностью по ранней ИБС) и проатерогенной направленностью липидного спектра у молодых мужчин с ИМ 1-го типа выявлены генетически обусловленные тромбофилические состояния, затрагивающие плазменное (*F5: 1691G/A*) и тромбоцитарное (*ITGB3: 1565T/C*) звенья гемостаза, а также фибринолитическую систему (*PAI-1: -675 5G/4G*). Определен независимый вклад в риск развития ИМ 1-го типа в молодом возрасте у мужчин следующих факторов: курения, АГ, ЛПНП, триглицеридов и полиморфизма *-675 5G/4G* гена *PAI-1*. Идентификация генетических протромботических аномалий дополняет традиционные факторы риска атеросклероза и позволяет своевременно выделить группу риска ИМ 1-го типа в молодом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Андреенок Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М. М. с соавт. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. Кардиология. 2018; 58(10): 53–58. [Andreeenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., et al. Ischemic heart disease in subjects of young age: current state of the problem: prevalence and cardiovascular risk factors. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 58(10): 53–58 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10184>. EDN: YLGHJJ.
2. Подзолков В., Наткина Д., Драгомирецкая Н. Инфаркт миокарда у молодых пациентов: новый взгляд на «старые» факторы риска. *Врач*. 2015; (8): 7–10. [Podzolkov V., Natkina D., Dragomiretskaya N. Myocardial infarction in young patients: a new view of «old» risk factors. *Vrach = The Doctor*. 2015; (8): 7–10. (In Russ.).] EDN: UIBPUZ.
3. Киселева М.А., Болгова М.Ю. Тромбофилии как причина неатерогенных инфарктов миокарда. Евразийский кардиологический журнал. 2019; (S2): 210. [Kiseleva M.A., Bolgova M.Yu. Thrombophilia as a cause of non-atherogenic myocardial infarctions. *Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Journal of Cardiology*. 2019; (S2): 210 (In Russ.).] EDN: SZAWAI.
4. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 784 с. [Rukavitsyn O.A. Hematology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 784 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-9704-3327-0.
5. Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Полиморфизм генов факторов гемостаза у пациентов с ранним развитием ишемической болезни сердца. Кардиология. 2006; 46(2): 56–65. [Dankovtseva E.N., Zateyshchikov D.A., Sidorenko B.A. Polymorphism of genes of hemostasis factors in patients with early development of coronary heart disease. *Kardiologiya = Cardiology*. 2006; 46(2): 56–65 (In Russ.).] EDN: MOTDMT.
6. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997; 89(8): 2817–21.
7. Tanis B.C., Bloemenkamp D.G., van den Bosch M.A. et al. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. *Br J Haematol*. 2003; 122(3): 471–78. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04454>.
8. Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А., Чудакова Д.А. с соавт. Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестацией инфаркта миокарда в молодом возрасте. Кардиология. 2005; 45(12): 17–24. [Dankovtseva E.N., Zateyshchikov D.A., Chudakova D.A. et al. Association of hemostasis factors genes with early development of ischemic heart disease and manifestation of myocardial infarction in young age. *Kardiologiya = Cardiology*. 2005; 45(12): 17–24 (In Russ.).] EDN: HSBYCH.
9. Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза, ассоциированные с острым коронарным синдромом у пациентов молодого возраста. Кардиология. 2019; 59(1S): 19–24. [Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A. Thrombosis risk factors and gene mutations in young age patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019; 59(1S): 19–24 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2602>. EDN: YUJHZZ.
10. Dogra R.K., Das R., Ahluwalia J. et al. Prothrombotic gene polymorphisms and plasma factors in young North Indian survivors of acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34(2): 276–82. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-012-0734-6>.
11. Mohammad A.M., Othman G.O., Saeed C. et al. Genetic polymorphisms in early-onset myocardial infarction in a sample of Iraqi patients: A pilot study. *BMC Res Notes*. 2020; 13(1): 541. <https://dx.doi.org/10.1186/s13104-020-05367-w>.
12. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. с соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; (1): 7–40. [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i dislipidemii = Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020; (1): 7–40 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002>. EDN: ZFAWEI.

13. Shah N., Kelly A-M., Cox N. et al. Myocardial infarction in the «young»: Risk factors, presentation, management and prognosis. *Heart Lung Circ.* 2016; 25(10): 955–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2016.04.015>.
14. Якушин С.С. Многоликий инфаркт миокарда: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2022; 232 с. [Yakushin S.S. Multiple myocardial infarction: a guide. Moscow: GEOTAR-Media. 2022; 232 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-6421-2. <https://dx.doi.org/10.33029/9704-6421-2-INF-2022-1-232>.
15. Аверкова А.О., Бражник В.А., Рогожина А.А. с соавт. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома. *Кардиология.* 2018; 58(8): 12–17. [Averkova A.O., Brazhnik V.A., Rogozhina A.A., et al. Family history of cardiovascular disease in patients with early development of acute coronary syndrome. *Kardiologiya = Cardiology.* 2018; 58(8): 12–17 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2018.8.10158>. EDN: XUZIAP.
16. Braenne I., Kleinecke M., Reiz B. et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. *Eur J Human Genetics.* 2016; 24(2): 191–97. <https://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2015.100>.
17. Ellis K.L., Pang J., Schultz C.J., Watts G.F. New data on familial hypercholesterolaemia and acute coronary syndromes: The promise of PCSK9 monoclonal antibodies in the light of recent clinical trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(11): 1200–5. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487317708890>.
18. Кожанова Т.В., Неудакхин Е.В., Жилина С.С. с соавт. Генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза. *Архив внутренней медицины.* 2018; 8(6): 407–17. [Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S., et al. The genetic susceptibility to atherosclerosis. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018; 8(6): 407–17 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-17>. EDN: YOTCEP.
19. Boroumand M., Pourgholi L., Ziaee S. et al. The association between Factor V Leiden with the presence and severity of coronary artery disease. *Clin Biochem.* 2014; 47(6): 356–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.12.006>.
20. Song C., Burgess S., Eicher J. D. et al. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(6): e004918. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.004918>.
21. Оганов Р.Г. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 160 с. [Oganov R.G. Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnostics and treatment: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media. 2009; 160 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-1370-8.
22. Шестерня П.А., Никулина С.Ю., Шульман В.А. с соавт. Генетические предикторы инфаркта миокарда у лиц молодого возраста. *Кардиология.* 2013; 53(7): 4–8. [Shesternya P.A., Nikulina S.Yu., Shulman V.A., et al. Genetic predictors of myocardial infarction in subjects of young age. *Kardiologiya = Cardiology.* 2013; 53(7): 4–8 (In Russ.)]. EDN: RGRNPV.
23. Roy H., Bhardwaj S., Yla-Herttuala S. Molecular genetics of atherosclerosis. *Hum Genet.* 2009; 125(5–6): 467–91. <https://dx.doi.org/10.1007/s00439-009-0654-5>.

Поступила/Received: 25.09.2022

Принята в печать/Accepted: 18.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алена Сафроновна Шушанова, врач-кардиолог ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница». Адрес: 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 1. E-mail: safronovna89@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1337-818X>

Наталья Николаевна Гладких, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 1. E-mail: ngladkih@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Александр Валентинович Ягода, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ. Адрес: 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 1. E-mail: alexander.yagoda@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

ABOUT THE AUTHORS:

Alena S. Shushanova, cardiologist at Stavropol Regional Clinical Hospital. Address: 355029, Stavropol, 1 Semashko Str. E-mail: safronovna89@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1337-818X>

Natalya N. Gladkikh, MD, professor, professor of the Department of hospital therapy, Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 355029, Stavropol, 1 Semashko Str. E-mail: ngladkih@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4510-3604>

Alexander V. Yagoda, MD, professor, head of the Department of hospital therapy, Stavropol State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation. Address: 355029, Stavropol, 1 Semashko Str. E-mail: alexander.yagoda@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-1640>

©А.В. Давыдова, В.С. Никифоров, Ю.Ш. Халимов, 2023

РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

А.В. ДАВЫДОВА¹, В.С. НИКИФОРОВ², Ю.Ш. ХАЛИМОВ³¹ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского», г. Петропавловск-Камчатский²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

Аннотация. Эпикардиальный жир с учетом его анатомических и физиологических особенностей на протяжении многих лет рассматривается как важный фактор в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Цель – оценка возможности прогнозирования негативного течения стенокардии в течение года после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома на основании толщины эпикардиального жира и концентрации адипокинов у лиц с метаболическими нарушениями.

Материал и методы. Исследовано 38 женщин и 64 мужчин с повышенной массой тела или ожирением, медиана возраста 62 [55; 67] года, госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии среднего или высокого риска по шкале Grace 2.0. При поступлении выполнен опрос, осмотр, лабораторное тестирование с определением уровня лептина, адипонектина, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкина (ИЛ-6). Стентирование коронарных артерий выполнено на 1–3-е сут с момента госпитализации. Эхокардиография на 2–4-е сут по стандартному протоколу с измерением толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) по длинной оси левого желудочка в конце систолы. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от ТЭЖ: 1-я группа – ТЭЖ до 7,6 мм (n=46); 2-я группа – ТЭЖ >7,6 мм (n=56). Через 12 мес контрольный визит пациентов, в рамках второго этапа исследования. Всего обследовано 89 лиц (87,2%) – 44 из 1-й группы и 45 из 2-й.

Результаты. Динамика лабораторных показателей в 1-й группе была обнаружена относительно уровня адипонектина (p=0,001), лептина (p=0,001), ИЛ-6 (p=0,001) и ФНО-α (p=0,001), во 2-й группе – уровня лептина (p=0,001), ФНО-α (p=0,001) и ИЛ-6 (p=0,001). Значимые различия ЭхоКГ-признаков в динамике в 1-й группе были выявлены по показателям конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО; p=0,001), во 2-й группе – по показателям фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ; p=0,001), КДО и КСО (p=0,001). Статистически значимое влияние на вероятность утяжеления стенокардии оказывали следующие факторы: уровень лептина – 1,08 [95% ДИ: 1,0–1,16; p=0,046], значение ФВ ЛЖ – 0,66 [95% ДИ: 0,52–0,84; p=0,001] и ТЭЖ – 2,18 [95% ДИ: 1,21–3,93; p=0,010].

Заключение. ТЭЖ более 7,6 мм, повышенная концентрация лептина и сниженная ФВ ЛЖ явились независимыми предикторами неблагоприятного течения стенокардии в течение 12 мес у лиц с нестабильной стенокардией и метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, адипонектин, лептин, метаболические нарушения, нестабильная стенокардия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.В. Давыдова, В.С. Никифоров, Ю.Ш. Халимов. Роль адипокинов и толщины эпикардиальной жировой ткани в прогнозировании исходов острого коронарного синдрома.

Терапия. 2023; 9(4): 38–46.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.38-46>

THE ROLE OF ADIPOKINES AND EPICARDIAL FAT TISSUE THICKNESS IN PROGNOSTICATION OF ACUTE CORONARY SYNDROME OUTCOMES

DAVYDOVA A.V.¹, NIKIFOROV V.S.², KHALIMOV YU.SH.³

¹A.S. Lukashevsky Kamchatka Regional Hospital, Petropavlovsk-Kamchatsky

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

³Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Epicardial fat, taking into account its anatomical and physiological features, has been considered for many years as an important factor in cardiovascular diseases (CVD) pathogenesis. The aim: to evaluate the possibility of predicting the negative clinical course of stenocardia during the year after hospitalization for acute coronary syndrome. It is based on the thickness of epicardial fat and adipokines concentration in patients with metabolic disorders.

Material and methods. We studied 38 female and 64 male patients with overweight or obesity, median age 62 [55; 67] years hospitalized for unstable stenocardia of medium or high risk according to the Grace 2.0 scale. During their admission, a survey, examination, laboratory testing to determine the level of leptin, adiponectin, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin (IL-6) were performed. Stenting of coronary arteries was made on the 1st–3rd day after hospitalization. Echocardiography on days 2–4 according to the standard protocol with epicardial fat thickness (TEF) measurement along the long axis of the left ventricle at the end of systole was performed. Patients were divided into two groups depending on TEF: Group 1 – TEF up to 7,6 mm (n=46); Group 2 – TEF >7,6 mm (n=56). After 12 months, the control visit of patients, as part of the second stage of the study took place. All together 89 persons (87,2%) were examined – 44 from Group 1 and 45 from Group 2.

Results. The dynamics of laboratory parameters in Group 1 was fixed relatively to the level of adiponectin (p=0,001), leptin (p=0,001), IL-6 (p=0,001) and TNF- α (p=0,001), in Group 2 – levels of leptin (p=0,001), TNF- α (p=0,001) and IL-6 (p=0,001). Significant differences in echocardiographic signs over time in Group 1 were identified in indexes of end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV; p=0,001), in Group 2 – in indexes of left ventricular ejection fraction (LVEF); p=0,001, EDV and ESV (p=0,001). The following factors had a statistically significant effect on the probability of worsening stenocardia: leptin level – 1,08 (95% CI: 1,0–1,16; p=0,046), LV EF – 0,66 (95% CI: 0,52–0,84; p=0,001) and TEF – 2,18 (95% CI: 1,21–3,93; p=0,010).

Conclusion. TEF more than 7,6 mm, elevated leptin concentration and reduced LV EF were independent predictors of unfavorable course of stenocardia within 12 months in patients with unstable stenocardia and metabolic disorders.

Key words: epicardial adipose tissue, adiponectin, leptin, metabolic disorders, unstable stenocardia.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Davydova A.V., Nikiforov V.S., Khalimov Yu.Sh. The role of adipokines and epicardial fat tissue thickness in prognostication of acute coronary syndrome outcomes. *Therapy*. 2023; 9(4): 38–46.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.38-46>

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по сей день остается наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, которая является основной причиной смертности и инвалидизации населения в большинстве стран [1]. К наиболее распространенным формам ишемической болезни сердца относятся стабильная стенокардия, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (с подъемом и без подъема сегмента ST) и/или внезапная сердечная смерть [1, 2]. За последние десятилетия наблюдалось снижение смертности от этой группы заболеваний, в первую очередь за счет

снижения острых инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST, благодаря созданию доступной сети сосудистых центров, однако острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST, включая нестабильную стенокардию, сохраняет свои лидирующие позиции среди причин смертности [1, 2]. В связи с этим поиск воспроизводимых маркеров неблагоприятного течения ишемической болезни сердца не теряет своей актуальности.

Жировая ткань на протяжении многих лет рассматривается как важный фактор в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь за счет высвобождения активных молекул в системный кровоток [3, 4]. Однако, помимо

висцерального жира, исследователи в последнее время были сосредоточены на роли локальных жировых депо в патогенезе ССЗ. В этом аспекте эпикардиальному жиру отводится потенциально важная роль в патофизиологии ИБС, учитывая наличие его метаболической активности и тесной анатомической близости с сердцем [4, 5].

Таким образом, целью исследования стала оценка возможности прогнозирования негативного течения стенокардии в течение года после госпитализации по поводу ОКС на основании толщины эпикардиального жира и концентрации адипокинов у лиц с метаболическими нарушениями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли мужчины и женщины (медиана возраста составила 62 [55; 67] года), госпитализированные в отделение неотложной кардиологии регионального сосудистого центра в 2018–2019 гг. с диагнозом «нестабильная стенокардия». Пациенты имели средний или высокий риск по шкале Grace 2.0. Диагноз «нестабильная стенокардия» был выставлен на основании клинических рекомендаций Российского кардиологического общества для пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST электрокардиограммы (2020), рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST (2020) [1, 6].

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом. Все пациенты дали информированное согласие на участие и обработку результатов исследования.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола от 40 до 80 лет; наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании; наличие диагноза «нестабильная стенокардия» со средним и высоким риском по шкале

Grace 2.0; наличие синусового ритма по электрокардиограмме.

Критерии невключения: отсутствие гемодинамически значимого поражения коронарного русла и отсутствие показаний для стентирования коронарных артерий; неудовлетворительная визуализация при трансторакальной эхокардиографии; постоянная форма фибрилляции предсердий; атриовентрикулярная блокада II–III степени; возраст пациента менее 18 лет; гемодинамически значимые пороки сердца; анемия средней и тяжелой степени.

Исследование выполнялось в два этапа. На первом, помимо сбора анамнеза, всем участникам проводилось клиническое обследование с включением оценки антропометрических показателей (измерялись окружность талии и окружность бедер с последующим расчетом отношения окружности талии к окружности бедер, рост и вес тела). Измерение уровня артериального давления (АД) осуществлялось по методу Н.С. Короткова [7, 8]. Клинико-anamnestическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Было выполнено стандартное лабораторное тестирование на анализаторе COBAS INTEGRA 400 plus (Roche) для пациентов с ОКС, дополнительно определялась концентрация адипокинов (лептина, адипонектина) и провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли-альфа).

Чрескожное коронарное вмешательство и стентирование одной или нескольких коронарных артерий было проведено в первые трое суток с момента госпитализации в отделение на ангиографическом комплексе SIEMENS Artis Zee Floor в зависимости от риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по шкале GRACE. Пациентам были установлены коронарные стенты с лекарственным покрытием Зотаролимус Resolute Integrity фирмы Medtronic.

Эхокардиографическое исследование проводилось после коронарного стентирования на 2–4-е сутки с момента госпитализации, на аппа-

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-anamnestических характеристик в группах исследованных пациентов

Показатели	Группа 1 (n=46)	Группа 2 (n=56)	p
Мужской пол, n (%)	27 (58,7)	37 (66)	p=0,287
Возраст в годах, Me [Q1; Q3]	63,0 [57,0; 68,0]	61,5 [54,5; 65,5]	p=0,138
Длительность госпитализации в койко-днях, Me [Q1; Q3]	8,5 [8,0; 10,0]	10,0 [8,0; 12,0]	p=0,010
Гипертоническая болезнь в анамнезе, n (%)	46 (100)	55 (98,2)	p=0,363
Длительность гипертонической болезни в годах, Me [Q1; Q3]	10 [7; 15]	9 [5; 14]	p=0,214
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, n (%)	10 (21,7)	10 (17,8)	p=0,870
Наличие анемии в анамнезе, n (%)	6 (13)	8 (14,2)	p=0,655
ОТ/ОБ в отн.ед., Me [Q1; Q3]	0,96 [0,93; 0,98]	0,93 [0,90; 0,96]	p=0,025
Индекс массы тела в кг/м ² , Me [Q1; Q3]	31,6 [27,0; 33,8]	29,2 [26,5; 32,7]	p=0,239
Толщина эпикардиального жира, мм, Me [Q1; Q3]	6,2 [5,6; 7,0]	8,6 [8,1; 9,6]	p=0,001

Примечание: ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер.

рате Toshiba Aplio 500 в соответствии с современными рекомендациями [9]. Толщину эпикардиальной жировой ткани визуализировали при положении пациента на левом боку из парастерального сечения по длинной оси. Межжелудочковая перегородка, в частности корень аорты, рассматривались в качестве контрольных точек для измерения [10]. Эпикардиальный жир представляет собой эхонегативное пространство, простирающееся от эпикардиальной поверхности до париетального перикарда за свободной стенкой правого желудочка, его измерения проводятся вертикально в области с наибольшим размером [10, 11]. Измерение выполнялось в течение трех сердечных циклов, за значение толщины эпикардиального жира принимали среднее из последовательных величин [11, 12].

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от толщины эпикардиального жира (ТЭЖ): 1-я группа – пациенты с ТЭЖ $\leq 7,6$ мм ($n=46$); 2-я группа – ТЭЖ $>7,6$ мм ($n=56$).

Выбранные диапазоны толщины для каждой группы основываются на ряде ранее выполненных работ, где было показано, что толщина эпикардиального жира более 7 мм связана с риском кардио-метаболических событий [11, 13]. Однако наиболее убедительные результаты связи увеличенной толщины эпикардиального жира и риска развития атеросклеротического поражения сердца были получены в работе Jeong J. et al. от 2007 г. [14], где были установлены референсные значения толщины жира на уровне 7,6 мм.

Значимых различий между группами в зависимости от пола, возраста, наличия и продолжительности гипертонической болезни в анамнезе, сахарного диабета, а также наличия анемии легкой степени тяжести получено не было.

Были получены значимые различия между пациентами в зависимости от продолжительности госпитализации: так, лицам во 2-й группе потребовалось более длительное нахождение на стационарном лечении ($p=0,010$).

Анализ антропометрических показателей показал наличие у исследуемых ожирения или избыточной массы тела. В группе с толщиной эпикардиального жира менее 7,6 мм значение индекса массы тела было выше, однако это различие не было статистически значимым. Значимое различие было получено в показателях отношения окружности талии к окружности бедер ($p=0,025$), которое также оказалось выше в первой группе.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2019 для работы с электронными таблицами и SPSS 26.0. При проведении анализа данных применялись стандартные методы описательной статистики с представлением количественных результатов в

виде среднего арифметического (M) \pm стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении показателей и в виде медианы (Me) и 25 и 75 квартилей значений ($[Q1; Q3]$) при распределении отличном от нормального. Качественные переменные выражались в виде частоты встречаемости признака в процентах и абсолютных значениях (n). Характер распределения количественных данных в представленном исследовании анализировался с помощью критерия Колмогорова–Смирнова.

Сравнение количественных признаков в группах осуществлялось с применением критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных признаков в работе использовались таблицы сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом диапазоне наблюдений хотя бы в одной ячейке менее 10, но более 5, рассчитывался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса; при менее 5 ожидаемых наблюдениях в оценке уровня значимости различий применялся точный критерий Фишера.

Статистически значимыми в настоящем исследовании выступали уровни $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *таблице 2* представлены лабораторные показатели исследованных пациентов на момент включения и через 12 мес. При включении в исследование во 2-й группе было получено значимое увеличение уровня общего холестерина ($p=0,023$), липопротеидов низкой плотности ($p=0,002$) и уровня триглицеридов ($p=0,036$), кроме того, наблюдалось значимое повышение концентрации С-реактивного белка ($p=0,007$), лептина ($p=0,001$), интерлейкина 6 ($p=0,001$) и фактора некроза опухоли-альфа ($p=0,001$). Концентрация адипонектина оказалась значимо выше в 1-й группе ($p=0,019$).

В *таблице 3* отражены структурно-функциональные параметры сердечной мышцы в группах на момент включения в исследование и через 12 мес. При сравнении исходных показателей между группами были получены статистически значимые различия в зависимости от фракции выброса левого желудочка ($p=0,026$) и индекса массы миокарда ($p=0,035$): так, в 1-й группе значение фракции выброса и индекса массы миокарда было выше, при этом во 2-й группе было выявлено значимое увеличение конечного диастолического ($p=0,001$) и конечного систолического объема левого желудочка ($p=0,001$).

Через 12 мес пациенты были приглашены на контрольный визит, в рамках второго (проспективного) этапа исследования. Всего повторно опрошено 89 пациентов (87,2%) – 44 человека из 1-й и 45 человек из 2-й группы. 13 пациентов (12,7%) отказались повторно контактировать, 7 человек не смогли явиться на контрольное обследование

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах пациентов

Показатели	Группа 1		Группа 2	
	Исходно (n=46)	Через год (n=41)	Исходно (n=56)	Через год (n=41)
Глюкоза, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	6,5 [5,6; 7,7]	5,9 [5,4; 6,2]*	6,7 [5,6; 7,6]	5,8 [5,4; 6,1]*
ОХС, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	4,3 [3,9; 4,9]	5,3 [4,4; 5,8]**	4,8 [4,2; 5,6]	5,6 [4,8; 6,0]
ЛПВП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,1 [0,9; 1,4]	1,2 [1,0; 1,5]*	1,1 [0,9; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]
ЛПНП, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	2,6 [2,2; 3,0]	3,4 [2,6; 4,0]*	3,4 [2,7; 4,0]	3,7 [3,4; 4,3]
Триглицериды, ммоль/л, Me [Q1; Q3]	1,8 [1,3; 2,1]	1,7 [1,3; 2,1]	1,5 [1,1; 2,0]	1,6 [1,2; 2,0]
Адипонектин, мкг/мл, Me [Q1; Q3]	5,5 [4,2; 11,8]	4,3 [2,9; 5,3]**	5,1 [3,0; 6,4]	4,8 [3,8; 7,0]
Лептин, мкг/мл, Me [Q1; Q3]	14,3 [7,5; 20,4]	10,3 [5,1; 14,8]**	19 [15,4; 32,0]	12,3 [7,5; 19,8]**
СРБ, мг/л, Me [Q1; Q3]	4,3 [2,3; 8,0]	4,3 [2,3; 5,6]	6,7 [4,5; 10,5]	5,3 [3,7-8,4]
ФНО, пг/мл, Me [Q1; Q3]	12,1 [11,8; 12,6]	11,8 [11,2; 12,1]**	12,6 [12,1; 13,6]	11,9 [11,5; 12,3]**
ИЛ-6, пг/мл, Me [Q1; Q3]	2,0 [1,1; 2,4]	1,8 [1,2; 1,9]**	3,4 [2,8; 5,6]	1,7 [1,1; 2,4]**
КФК, Me/л, Me [Q1; Q3]	105,5 [81,0; 167,0]	65,0 [48,0; 86,0]**	130,0 [77,8; 186,5]	67,0 [56,0; 76,0]**
КФК-МВ, Me/л, Me [Q1; Q3]	16,3 [13,3; 23,0]	13,4 [11,5; 15,0]*	20,2 [13,2; 30,5]	12,4 [11,3; 13,6]*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

ОХ – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

СРБ – С-реактивный белок; ФНО – фактор некроза опухоли-альфа; ИЛ-6 – интерлейкин 6; КФК – креатинфосфокиназа;

КФК-МВ – креатинфосфокиназа, МВ фракция.

Таблица 3. Эхокардиографические показатели исследованных пациентов в динамике

Показатели	Группа 1		Группа 2	
	Исходно (n=46)	Через год (n=41)	Исходно (n=56)	Через год (n=41)
ФВ, %, Me [Q1; Q3]	60 [57; 63]	58 [54; 63]	55 [52; 60]	55 [51; 58]**
КДО, мл Me [Q1; Q3]	83 [65; 97]	85 [79; 103]**	99 [86; 115]	98 [85; 115]**
КСО, мл, Me [Q1; Q3]	33 [27; 44]	34 [31; 43]**	44 [37; 54]	43 [37; 56]**
ИММ, г/м ² , Me [Q1; Q3]	108 [97; 117]	103 [95; 109]	100 [86; 113]	100 [86; 109]*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

ФВ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО – конечно-систолический объем левого желудочка; ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка.

(были опрошены по телефону о имеющихся в течение года госпитализациях, утяжелении функционального класса стенокардии, ухудшении состояния качества жизни, а также о принимаемой терапии). Запланированный объем обследований был выполнен для 82 участников, что составило 80,4% от изначально включенных в исследование (41 человек из 1-й группы и 41 из 2-й).

Сравнительный анализ лабораторных показателей, представленный в таблице 2, показал закономерное снижение острофазных маркеров в обеих группах через год после включения. В то же время неожиданным было повышение уровней общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также отсутствие повышения уровней адипонектина и липопротеидов высокой плотности через год после индексного события.

Значимые различия лабораторных показателей в 1-й группе в динамике были выявлены в отношении глюкозы крови ($p=0,005$), общего холестерина ($p=0,001$), липопротеидов высокой ($p=0,002$) и низкой плотности ($p=0,032$), уровня адипонектина

($p=0,001$), лептина ($p=0,001$), фактора некроза опухоли-альфа ($p=0,001$), концентрации интерлейкина 6 ($p=0,001$), креатинфосфокиназы ($p=0,001$) и креатинфосфокиназы МВ фракции ($p=0,007$).

Во 2-й группе значимые различия в динамике были установлены в отношении глюкозы ($p=0,020$), скорости оседания эритроцитов ($p=0,001$), лептина ($p=0,001$), фактора некроза опухоли-альфа ($p=0,001$) и интерлейкина-6 ($p=0,001$), креатинфосфокиназы ($p=0,001$) и креатинфосфокиназы МВ фракции ($p=0,002$).

В ходе исследования была разработана прогностическая модель для определения риска утяжеления стенокардии в зависимости от пола, возраста, антропометрических и анамнестических данных, а также результатов лабораторных и клинических исследований. В таблице 4 указаны факторы, оказывающие влияние на риск утяжеления стенокардии по результатам однофакторного анализа.

При проведении многофакторного анализа статистически значимое влияние на вероятность утяжеления стенокардии оказывали такие факторы,

Таблица 4. Факторы, оказывающие влияние на риск утяжеления стенокардии по результатам однофакторного анализа

Предиктор	COR [95% ДИ]	p
Уровень лептина на момент включения в исследование	1,12 [1,06–1,18]	<0,001*
Уровень ФНО-α на момент включения в исследование	1,73 [1,05–2,86]	0,032*
ФВ ЛЖ на момент включения в исследование	0,6 [0,48–0,74]	<0,001*
Толщина эпикардиального жира по длинной оси на момент включения в исследование	1,61 [1,2–2,15]	0,001*
Толщина эпикардиального жира по длинной оси спустя год наблюдения	1,78 [1,2–2,63]	0,004*
Принадлежность к группе с толщиной эпикардиального жира более 7,6 мм	5,28 [1,96–14,23]	0,001*
ФК стенокардии спустя год наблюдения	3,18 [1,7–6,04]	<0,001*

Примечание: * – влияние фактора на вероятность утяжеления стенокардии статистически значимо (p < 0,05).
COR – грубое отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа;
ФК – функциональный класс.

Таблица 5. Факторы, оказывающие влияние на вероятность утяжеления стенокардии по результатам многофакторного анализа

Предиктор	COR [95% ДИ]	p	AOR [95% ДИ]	p
Исходная концентрация лептина, мкг/мл	1,12 [1,06–1,18]	<0,001*	1,08 [1,0–1,16]	0,046*
Фракция выброса левого желудочка, %	0,6 [0,48–0,74]	<0,001*	0,66 [0,52–0,84]	0,001*
Толщина эпикардиального жира, измеренная по длинной оси левого желудочка, мм	1,61 [1,2–2,15]	0,001*	2,18 [1,21–3,93]	0,010*

Примечание: * – влияние фактора на вероятность утяжеления стенокардии статистически значимо (p < 0,05).
COR – грубое отношение шансов; AOR – скорректированное отношение шансов; ДИ – доверительный интервал;
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭЖ – толщина эпикардиального жира по длинной оси.

как уровень лептина, значение ФВ и толщина эпикардиального жира по длинной оси на момент включения в исследование. Характеристики каждого из этих факторов представлены в таблице 5.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (1);$$

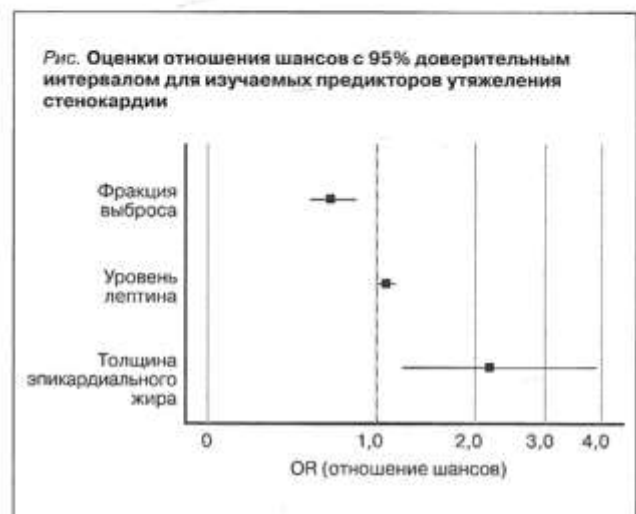
$z = 15,43 + 0,07 \times X_{\text{лептин исходно}} - 0,42 \times X_{\text{ФВ ЛЖ исходно}} + 0,78 \times X_{\text{ЭЖ длинн. исходно}}$, где P – вероятность утяжеления стенокардии (%); $X_{\text{лептин исходно}}$ – уровень лептина на момент включения в исследование (мкг/мл); $X_{\text{ФВ ЛЖ исходно}}$ – значение ФВ ЛЖ на момент включения в исследование (%); $X_{\text{ЭЖ длинн. исходно}}$ – толщина эпикардиального жира по длинной оси на момент включения в исследование.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) учитывает 73,6% факторов, определяющих вероятность утяжеления стенокардии.

На рисунке сопоставлены значения отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включающие нестабильную стенокардию, остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на значительное улучшение методов



диагностики и подходов к лечению [1]. Сегодня наиболее изученной причиной развития коронарной болезни сердца является атеросклеротическая болезнь [15].

Атеросклероз представляет собой хроническое заболевание, в патогенезе которого ведущую роль играет отложение липидов в стенке артерий [15, 16]. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), содержащие аполипопротеин В, признаны основной движущей силой в развитии атеросклеротической болезни сердца и ее клинических последствий [16, 17]. Они выступают ключевыми доставщиками холестерина в стенку артерий [17]. Однако

патофизиологические и генетические компоненты атеросклеротической болезни сердца до конца не изучены [15].

В настоящее время активно исследуется роль увеличенного объема эпикардиальной жировой ткани в нарушении липидного и глюкозного обмена [18]. В ряде ранее выполненных работ была продемонстрирована связь между толщиной эпикардиального жира и снижением концентрации ЛПВП и повышением уровня общего холестерина и ЛПНП [18].

В нашем исследовании на момент включения показатели липидного спектра (общий холестерин, ЛПНП) были повышены в обеих группах, однако во 2-й группе оба указанных параметра были значимо выше.

При анализе лабораторных данных через 12 месяцев целевые значения показателей липидного спектра достигнуты не были, напротив, концентрация ЛПНП и общего холестерина имела тенденцию к повышению. Вероятно, это связано с неадекватной дозой статинов или отсутствием комбинированной терапии при неэффективности монотерапии статинами на амбулаторном этапе лечения.

Сегодня эпикардиальный жир рассматривается в качестве метаболически активной ткани: так, рядом исследователей была показана его роль как источника медиаторов воспаления [4, 5]. Первые исследования, демонстрирующие экскреторную активность эпикардиального жира, были выполнены Mazurek T. et al. еще в 2003 г. [19]. Было показано, что повышенная толщина эпикардиального жира, у лиц с многососудистым поражением коронарного русла, в сравнении с подкожно жировой тканью, значимо чаще сопряжена с повышенной продукцией воспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α и др.). К тому же воспаление эпикардиальной жировой ткани не зависело от степени ожирения и наличия диабета. Однако данное исследование имело ряд ограничений [4]. В 2011 г. Hirata Y. et al. продемонстрировали более высокую концентрацию воспалительных макрофагов М1, чем противовоспалительных макрофагов М2, в образцах эпикардиальной жировой ткани, полученных от пациентов с нестабильной стенокардией. Известно, что повышенная концентрация макрофагов М1 приводит к дестабилизации покрышек бляшек в коронарных артериях и последующему их разрыву [3].

В нашем исследовании в группе участников со значениями толщины эпикардиального жира более 7,6 мм наблюдалось значимое увеличение уровня С-реактивного белка, интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли-альфа в сравнении с группой, где этот показатель был менее 7,6 мм, что можно расценивать как вклад увеличенной толщины эпикардиального жира в повышение концентрации указанных медиаторов воспаления. В то же время следует отметить, что забор крови

осуществлялся у пациентов из системного (периферическая вена), а не коронарного кровотока, что значительно ограничивает вышеописанное заключение. Данный вопрос представляет значительный интерес и планируется к рассмотрению в будущем.

Уровни интерлейкина 6, фактора некроза опухоли-альфа, С-реактивного белка через год после индексного события имели нормальные значения в обеих группах, что было ожидаемо с учетом перенесенного острого коронарного события. Однако во 2-й группе вышеперечисленные показатели оставались значимо большими.

Еще в 2000 г. Iacobellis G. et al. продемонстрировали, что эпикардиальная жировая ткань может функционировать как эндокринный орган, секретировав различные адипокины, в первую очередь адипонектин и лептин [20]. В дальнейшем Nabati M. et al. [11] на своей выборке подтвердили взаимосвязь эпикардиального жира с коронарным атеросклерозом, причем, что не менее важно, они выявили взаимосвязь между развитием коронарной болезни сердца и секретируемыми эпикардиальными адипоцитокинами.

При сравнении уровней адипонектина и лептина в группах в зависимости от толщины эпикардиального жира было выявлено значимое увеличение концентрации лептина во 2-й группе, а также значимое снижение концентрации адипонектина в той же группе пациентов, что согласуется с результатами ранее выполненных работ [12].

Через год наблюдалось снижение уровня лептина в группах, однако ожидаемого увеличения концентрации адипонектина получено не было, к тому же во 2-й группе наблюдалось некоторое дополнительное снижение уровня адипонектина. Таким образом, представленная динамика адипокинов в течение года, а также сохраняющаяся сниженная продукция адипонектина через год после острого коронарного события, вероятно, может свидетельствовать о метаболической активности эпикардиальной жировой ткани и рассматриваться как возможный фактор прогрессирования атеросклеротического процесса в коронарном русле.

Эпикардиальная жировая ткань во многих исследованиях рассматривалась как значимый источник фиброобразования миокарда с нарушением диастолической функции левого желудочка независимо от метаболического статуса или наличия ИБС [12].

Анализ структурно-функциональных изменений сердечной мышцы показал значимое снижение сократительной способности миокарда левого желудочка во 2-й группе при значимом увеличении объемных показателей (конечный диастолический и конечный систолический объем). Полученные данные, вероятно, свидетельствуют о более выраженных процессах ремоделирования сердечной мышцы у лиц с нестабильной стенокардией и толщиной эпикардиального жира более 7,6 мм.

Однако данное заключение требует дальнейшего изучения в связи со сложностью подтверждения влияния только толщины эпикардиального жира на снижение сократительной способности сердца.

Дизайн нашего исследования предполагал оценку возможности прогнозирования наступления неблагоприятного исхода (утяжеления стенокардии) у пациентов, перенесших госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии и выполненным стентированием коронарной артерии с имеющимися метаболическими нарушениями, исходя из толщины эпикардиальной жировой ткани. Для решения этой задачи была построена регрессионная модель.

С учетом полученной регрессионной модели к наиболее значимым факторам риска утяжеления стенокардии в течение года после индексного события (госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) относятся увеличение уровня лептина — при его повышении на 1 мкг/мл шансы на утяжеление стенокардии возрастают в 1,08 раза

(95% ДИ: 1,0–1,16); снижение фракции выброса левого желудочка — увеличение значения этого параметра на 1% снижает вероятность утяжеления стенокардии в 1,52 раза (95% ДИ: 0,52–2,84); увеличенная толщина эпикардиальной жировой ткани по длинной оси (наиболее значимый фактор) — при повышении этого показателя на 1 мм вероятность утяжеления стенокардии возрастает в 2,18 раза (95% ДИ: 1,21–3,93).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, толщина эпикардиального жира более 7,6 мм, а также повышенная концентрация лептина и сниженная фракция выброса левого желудочка выступают независимыми предикторами неблагоприятного течения стенокардии в течение 12 мес у лиц с метаболическими нарушениями, перенесших коронарную реваскуляризацию по поводу нестабильной стенокардии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А. с соавт. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(4): 149–202. [Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A. et al. 2020 clinical practice guidelines for acute coronary syndrome without ST segment elevation. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(4): 149–202 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>. EDN: BSXPMI.]
2. Agüero F., Marrugat J., Elosua R. et al. New myocardial infarction definition affects incidence, mortality, hospitalization rates and prognosis. Eur J Prev Cardiol. 2015; 22(10): 1272–80. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487314546988>.
3. Hirata Y., Kurobe H., Akaïke M. et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. Int Heart J. 2011; 52(3): 139–42. <https://dx.doi.org/10.1536/ihj.52.139>.
4. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases. Endocrine. 2014; 46(1): 8–15. <https://dx.doi.org/10.1007/s12020-013-0099-4>.
5. Давыдова А.В., Никифоров В.С., Халимов Ю.Ш. Эпикардиальный жир и активность провоспалительных цитокинов и адипокинов у пациентов с нестабильной стенокардией и метаболическими нарушениями. Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. 2022; 11(2): 27–33. [Davydova A.V., Nikiforov V.S., Khalimov Yu.Sh. et al. Epicardial fat and the activity of proinflammatory cytokines and adipokines in individuals with unstable angina and metabolic disorders. Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye = Endocrinology. News. Opinions. Education. 2022; 11(2): 27–33 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.33029/2304-9529-2022-11-2-27-33>. EDN: UQZMSK.]
6. Collet J.P., Thiele H., Barabato E. et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021; 42(14): 1289–367. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. с соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 149–218. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3): 149–218 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>. EDN: TCRBRB.]
8. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021–104. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
9. Neskovic A.N., Skinner H., Price S. et al. Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018; 19(5): 475–81. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjci/ey006>.
10. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. Nat Rev Cardiol. 2022; 19(9): 593–606. <https://dx.doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>.
11. Nabati M., Saffar N., Yazdani J., Parsaee M.S. Relationship between epicardial fat measured by echocardiography and coronary atherosclerosis: A single-blind historical cohort study. Echocardiography. 2013; 30(5): 505–11. <https://dx.doi.org/10.1111/echo.12083>.
12. Villasante Fricke A.C., Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: Clinical biomarker of cardio-metabolic risk. Int J Mol Sci. 2019; 20(23): 5989. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms20235989>.
13. Eroglu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? Anatol J Cardiol. 2015; 15(5): 416–19. <https://dx.doi.org/10.5152/akd.2015.5991>.
14. Jeong J.W., Jeong M.H., Yun K.H. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. Circ J. 2007; 71(4): 536–39. <https://dx.doi.org/10.1253/circj.71.536>.
15. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. 2021; 592(7855): 524–33. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>.
16. Geovanini G.R., Libby P. Atherosclerosis and inflammation: Overview and updates. Clin Sci (Lond). 2018; 132(12): 1243–52. <https://dx.doi.org/10.1042/CS20180306>.

17. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38(32): 2459–72. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
18. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11(6): 363–71. <https://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.58>.
19. Mazurek T., Zhang L., Zalewski A. et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory. *Circulation*. 2003; 108(20): 2460–66. <https://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000099542.57313.C5>.
20. Iacobellis G., Corradi D., Sharma A.M. Epicardial adipose tissue: Anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005; 2(10): 536–43. <https://dx.doi.org/10.1038/ncpcardio0319>.

Поступила/Received: 20.12.2022

Принята в печать/Accepted: 20.05.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Анна Владимировна Давыдова, врач-кардиолог ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского». Адрес: 630003, г. Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, д. 112. E-mail: anna.pustovaya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4194-6823>

Виктор Сергеевич Никифоров, д.м.н., профессор, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>

Юрий Шавкатович Халимов, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: yushkha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>

ABOUT THE AUTHORS:

Anna V. Davydova, cardiologist at A.S. Lukashovsky Kamchatka Regional Hospital. Address: 630003, Petropavlovsk-Kamchatsky, 112 Leningradskaaya Str. E-mail: anna.pustovaya@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4194-6823>

Viktor S. Nikiforov, MD, professor, dean of the Faculty of medicine and biology of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-0937>

Yuri Sh. Khalimov, MD, professor, professor of the Department of faculty therapy with a course of endocrinology, cardiology with the clinic named after academician G.F. Lang, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6/8 Lva Tolstogo Str. E-mail: yushkha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-7275>

нимесулид Нимесил®



➤ Гранулированная форма* –
более быстрый результат^{1, **}



➤ Выраженное
противовоспалительное
и обезболивающее действие^{2,3}



➤ Ингибирует энзимы,
разрушающие хрящевую
ткань^{4,5}

➤ Риск развития осложнений со стороны
верхних отделов ЖКТ в сравнении
с другими НПВП ниже среднего⁶

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (3): 177-182
2. K. D. Rainsford. Inflammopharmacology 14 (2006): 120-137
3. Bianchi M., Brogгинi M. Drugs 2003, 63 Suppl. 1: 37-46
4. Zarracchini, A et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)
6. Castellaque J. Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь
** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по медицинскому применению препарата Нимесил®. Показания к применению: лечение острой боли (в т.ч. боли в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования. Нимесулид следует применять в качестве препарата второй линии. Решение о назначении нимесулида должно приниматься на основании оценки рисков для каждого пациента. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе (бронхоспазм, ринит, крапивница), связанные с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) или других НПВП; гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью (например, другими НПВП); период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадка и/или наличие гриппоподобных симптомов; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта в анамнезе; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, в том числе связанные с предшествующей терапией НПВП; цереброваскулярные кровотечения или другие активные кровотечения, или заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, подтвержденная ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, курение, почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, включая язвенный колит, болезнь Крона; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, АСК), пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота; повышение уровня «печеночных» ферментов. Информация для специалистов: защизохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® ПN011439/01-080422. RUJ_NIM-02-2022-ч1-press. Одобрено 06.2022. Срок действия до 06.2024.

©Н.В. Пырикова, Н.А. Мозгунов, И.В. Осипова, 2023

РЕЗУЛЬТАТЫ ГОДИЧНОГО ТЕЛЕМОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.В. ПЫРИКОВА¹, Н.А. МОЗГУНОВ², И.В. ОСИПОВА¹¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул
²КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2», г. Барнаул

Аннотация. В настоящее время остается актуальным вопрос о целесообразности дистанционного медицинского мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Цель – провести сравнение двух стратегий ведения пациентов с ХСН после выписки из стационара и определить эффективность модели активного амбулаторного наблюдения больных ХСН с применением телемониторинга.

Материал и методы. В исследование включались госпитализированные больные с декомпенсацией ХСН: 1-я (исследуемая) группа – 70 человек, которым проводился телемониторинг после выписки; 2-я (контрольная) группа – 65 человек. Участникам выполнялось общеклиническое обследование, определялось качество жизни (КЖ) по Миннесотскому опроснику, выполнялась оценка по Шкале способности к самопомощи пациентов с ХСН, оценивались приверженности к лечению по опроснику Мориски–Грина, тревога и депрессия по HADS-A и HADS-D, число вызовов бригад СМП и повторных госпитализаций в течение года после выписки.

Результаты. Через 12 мес после стационарного лечения была выявлена положительная динамика в исследуемой группе: в сравнении с контролем показатель по опроснику КЖ в ней был выше на 15,8 баллов, по опроснику способности к самопомощи – на 12,3 балла, по опроснику Мориски–Грина – на 2,6 балла. Кроме этого, в исследуемой группе балл по HADS-A был на 3,1 меньше, а по HADS-D – на 2,8 меньше, чем в контроле. Годичный анализ показал, что в исследуемой группе вызовов СМП и госпитализаций было меньше соответственно в 4,9 и в 2,3 раза, чем в контрольной группе.

Заключение. Активное амбулаторное наблюдение с применением телемониторинга пациентов с ХСН через год после выписки из стационара позволяет повысить КЖ, способность к самопомощи, приверженность к лечению, снизить уровень тревоги и депрессии, число повторных госпитализаций.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, телемониторинг, качество жизни, способность к самопомощи, приверженность к лечению, повторные госпитализации.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.В. Пырикова, Н.А. Мозгунов, И.В. Осипова. Результаты годичного телемониторинга пациентов после госпитализации с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности.

Терапия. 2023; 9(4): 48–57.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.48-57>

RESULTS OF A 12-MONTH TELEMONITORING OF CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS AFTER HOSPITALIZATION WITH ITS DECOMPENSATION

PYRIKOVA N.V.¹, MOZGUNOV N.A.², OSIPOV I.V.¹¹Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Barnaul²Regional Clinical Emergency Hospital No. 2, Barnaul

Abstract. Nowadays, the aspect of the advisability of remote medical monitoring of chronic heart failure (CHF) patients still remains relevant.

The aim: to compare two strategies for managing patients with CHF after discharge from the hospital and to estimate the effectiveness of active outpatient monitoring model of CHF patients by means of telemonitoring use.

Material and methods. The study included hospitalized patients with decompensated CHF: group 1 [studied] – 70 persons who underwent telemonitoring after discharge; 2nd (control) group – 65 persons. The participants underwent a general clinical examination, quality of life (QoL) was determined according to the Minnesota questionnaire, an assessment was made according to the Self-help Capacity Scale for patients with CHF, adherence to treatment was assessed using the Morisky–Green questionnaire, anxiety and depression according to HADS-A and HADS-D, the number of calls ambulance teams and repeated hospitalizations was estimated within a year after discharge.

Results. In 12 months after inpatient treatment, positive dynamics was revealed in the study group: in comparison with the control group, the index of life quality according to the questionnaire in it was higher by 15.8 points, according to the self-help questionnaire – by 12,3 points, according to the Morisky–Green questionnaire – by 2,6 points. In addition, in the study group, the score for HADS-A was 3,1 less, and for HADS-D – 2,8 less than in the control group. Annual analysis showed that in the study group, emergency calls and hospitalizations were 4,9 times and 2,3 times less, respectively, than in the control group.

Conclusion. Active outpatient monitoring with the use of telemonitoring of CHF patients in a year after discharge from the hospital allows to increase the quality of life, ability to self-help, adherence to treatment, reduce the level of anxiety and depression, and the number of repeated hospitalizations.

Key words: chronic heart failure, telemonitoring, quality of life, ability to self-help, adherence to treatment, repeated hospitalizations.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Pyrikova N.V., Mozgunov N.A., Osipov I.V. Results of a 12-month telemonitoring of chronic heart failure patients after hospitalization with its decompensation.

Therapy. 2023; 9(4): 48–57.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.48-57>

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день эпидемиологические исследования говорят о том, что диагноз «хроническая сердечная недостаточность» (ХСН) устанавливается у 1–7% взрослого населения развитых стран, при этом среди лиц старше 90 лет распространенность заболевания значительно возрастает, достигая 70% [1, 2], а среди больных, госпитализированных в кардиологический стационар, ХСН диагностируется у 89–92% [3].

Частые повторные госпитализации при ХСН обусловлены, с одной стороны, недостаточной приверженностью больных к лечению, с другой – отсутствием преемственности между госпитальным этапом и амбулаторным звеном при ведении пациентов [4]. Доказано, что риск смерти пациентов после острой декомпенсации ХСН максимален в первые 30 дней после выписки из стационара и может достигать в течение 6 мес 43%, особенно при отсутствии активного наблюдения [5, 6]. В связи с этим для снижения риска сердечно-сосудистой и общей смерти среди больных с ХСН необходимо развитие специализированной медицинской помощи [1, 7].

В наши дни приоритетной является тактика более тщательной подготовки к выписке пациента в период госпитализации с декомпенсацией ХСН с последующим наблюдением на амбулаторном

этапе. Постстационарное наблюдение оптимально со стороны врача-кардиолога, специалиста по ХСН, в специализированном амбулаторном центре ХСН с активным посещением пациента на дому (медсестринская помощь) и телефонным или телемедицинским мониторингом [8, 9]. Однако в последнее время существуют противоречивые данные о клинической эффективности телемониторинга в плане влияния на снижение госпитализации по причине острой декомпенсации ХСН [10, 11]: нет ясности, какие параметры и как часто следует оценивать в ходе медицинского мониторинга. Таким образом, с одной стороны для системы здравоохранения оптимизация лечения ХСН выступает одной из приоритетных задач [12], с другой – остается актуальным вопрос целесообразности дистанционного медицинского мониторинга пациентов с сердечной недостаточностью.

Цель исследования – провести сравнение двух стратегий ведения пациентов с ХСН после выписки из стационара и определить эффективность модели активного амбулаторного наблюдения больных ХСН с применением телемониторинга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в Краевой клинической больнице скорой медицинской помощи № 2

города Барнаула (ККБ СМП № 2 г. Барнаул) с соблюдением необходимых этических принципов [13, 14]. Согласно протоколу исследования, в него включались госпитализированные в терапевтическое отделение больные с декомпенсацией ХСН, причиной которой были ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), фибрилляция предсердий (ФП) в возрасте от 45 до 90 лет (табл. 1). Не включались в исследование больные с наличием онкологических заболеваний, тяжелых когнитивных расстройств и пациенты, отказавшиеся от участия в нем.

Диагностика ХСН и установление факта ее декомпенсации выполнялись в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [1]. Период включения пациентов в исследование составил 6 мес, период последующего наблюдения – 1 год после выписки из стационара. При делении пациентов на группы и рандомизации использовались таблицы случайных чисел. Общее число включенных в исследование пациентов составило 135 человек: 1-я (исследуемая) группа – 70 человек (средний возраст $69,9 \pm 8,4$ лет, 46% мужчин); 2-я (контрольная) группа – 65 человек (средний возраст $70,6 \pm 9,1$ лет, 46% мужчин).

Медицинская помощь больным обеих групп оказывалась по установленному стандарту, в исследуемой группе дополнительно амбулаторно проводилось активное наблюдение с применением мотивационного консультирования, дистанционного мониторинга, который предусматривал

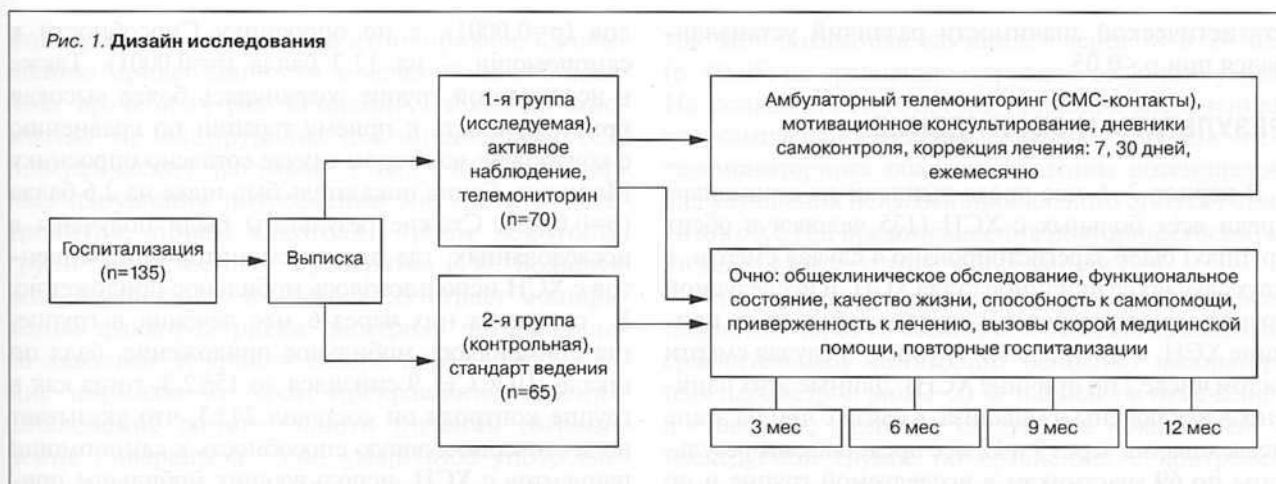
обязательные ежемесячные телефонные/СМС-контакты с пациентами в целях регулярной коррекции и контроля лечения и наиболее важных симптомов ХСН. Группы были сопоставимы по клиническим данным, лабораторным параметрам и лекарственной терапии ХСН. Более подробно клиническая характеристика групп и разработанная модель активного амбулаторного наблюдения больных ХСН с применением телемониторинга представлены в статье Н.В. Пыриковой с соавт. «Результаты пилотного дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью» [15].

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Наблюдение продолжалось в течение года после выписки из стационара и включало обязательную оценку состояния пациентов обеих групп согласно перечисленным ниже методам исследования через 3, 6, 9 и 12 мес. В указанные сроки пациенты либо приглашались в отделение, либо посещались активно врачом-исследователем на дому. В данной статье приведены результаты через 9 и 12 мес после выписки пациентов из стационара по поводу декомпенсации ХСН.

Общеклиническое обследование представляло собой оценку жалоб и общего состояния больного, объективное обследование, лабораторные исследования (при госпитализации и через 12 мес после выписки). Функциональное состояние больных включало оценку функционального класса (ФК) ХСН по шкале оценки клинического состо-

Таблица 1. Клинико-функциональные показатели в исследуемой и контрольной группах при поступлении в стационар

Показатель	1-я группа (исследуемая), n=70		2-я группа (контрольная), n=65		p
	n	%	n	%	
Фенотипы пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)					
ХСН + гипертоническая болезнь	66	94	63	97	0,9223
ХСН + ишемическая болезнь сердца	63	90	57	88	0,8238
ХСН + фибрилляция предсердий	30	43	26	40	0,9688
ХСН + сахарный диабет	20	29	16	25	0,9423
ХСН + хроническая болезнь почек	63	90	58	89	0,0963
ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка	44	63	43	66	0,690
ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка	13	19	12	19	0,987
ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка	13	19	10	15	0,623
Функциональный класс ХСН (шкала оценки клинического состояния)					
I функциональный класс	3	4	2	3	0,711
II функциональный класс	8	11	7	11	0,904
III функциональный класс	30	43	35	54	0,202
IV функциональный класс	29	41	21	32	0,273
Количество баллов по опросникам (M±SD)					
Баллы по Миннесотскому опроснику качества жизни	66,7±13,7		67,0±12,9		0,896
Баллы по опроснику Способности к самопомощи	29,9±7,1		30,8±7,3		0,5129
Баллы по опроснику Мориски–Грина	3,3±1,9		3,1±1,8		0,446
Баллы по Госпитальной шкале тревоги (HADS-A)	10,1±3,8		9,7±2,8		0,5028
Баллы по Госпитальной шкале депрессии (HADS-D)	7,2±3,2		6,7±2,4		0,2607



нения (в модификации В.Ю. Мареева, 2000 г.) (см. табл. 1). При поступлении в стационар обе группы имели схожие характеристики: большинство больных имело III ФК ХСН, далее по частоте встречаемости следовали пациенты с IV, II ФК ХСН, у нескольких человек был установлен I ФК ХСН.

В исследовании применялись несколько опросников. Миннесотский опросник качества жизни (КЖ) пациентов с ХСН состоит из 21 вопроса, охватывающих четыре основных блока жизнедеятельности: общие факторы, эмоциональное состояние, физические способности больного или их ограничения, медицинские факторы. При оценке результатов 0 баллов соответствует наивысшее КЖ, 105 баллам – наиболее низкое КЖ.

Следующий опросник – российская версия Шкалы оценки Способности к самопомощи пациентов с ХСН (ШОССН_9), которая разработана на основе Европейской шкалы European Heart Failure Self-care Behaviour Scale (EHFScBS). Опросник ШОССН_9 включает 9 пунктов, оценивающих способность пациентом с ХСН выполнять самоконтроль и самопомощь. Минимальное количество баллов по ней – 9, максимальное – 45, при этом наименьшая сумма баллов указывает на более высокую способность к самопомощи.

Соблюдение немедикаментозных рекомендаций и лекарственной терапии оценивалось по модифицированному опроснику приверженности к лечению Мориски–Грина: 8 баллов – высокая, 6–7 баллов – средняя, менее 6 баллов – низкая приверженность к лечению.

С целью оценки тревожных и депрессивных состояний использовалась стандартизированная Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), валидизированная в России. При анализе данных баллы суммируются отдельно по каждой подшкале (тревога – Т, депрессия – D): 0–7 баллов соответствуют норме, 8–10 баллов – субклинически выраженной тревоге/депрессии, 11 баллов и больше – клинически выраженной тревоге/депрессии.

Согласно Миннесотскому опроснику КЖ, в обеих группах балл несколько превышал средние значения (тенденция к более низкому КЖ), по шкале Мориски–Грина больные в обеих группах входили в категорию «плохо приверженных», баллы по опроснику Способности к самопомощи приближались к 45 и свидетельствовали о низкой способности к самопомощи (см. табл. 1). При оценке показателей Госпитальной шкалы тревоги и депрессии средний балл в обеих группах по HADS-A соответствовал субклинической тревоге, по HADS-D – норме.

Кроме перечисленных выше методов, анализировалось число обращений за неотложной помощью (вызов бригад скорой медицинской помощи) и количество повторных госпитализаций в течение года после выписки из стационара. На основании этих данных был выполнен расчет экономии средств здравоохранения за счет снижения числа повторных госпитализаций в исследуемой группе, где проводилось активное амбулаторное наблюдение больных ХСН с применением телемониторинга.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 10.0 для Windows. Правильность распределения выборки проверялась с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При параметрическом распределении выборки данные представлены в виде выборочного среднего (M) и стандартного отклонения (SD), при непараметрическом – в виде медиан и интерквартильных интервалов Me (Q25; Q75), где Me – медиана, Q25 – 25-й квартиль, Q75 – 75-й квартиль. Для качественных признаков рассчитывались абсолютная частота проявления признака и частота проявления признака в процентах (%). Достоверность различий между признаками определялась посредством t-критерия для независимых выборок и критерия Манна–Уитни (U-test). Для анализа различий частот рассчитывался χ^2 критерий Пирсона. Критический уровень

статистической значимости различий устанавливался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период 3–6 мес после выписки из стационара среди всех больных с ХСН (135 человек в обеих группах) было зарегистрировано 4 случая смерти, в двух случаях ее причиной стала ХСН. В исследуемой группе зарегистрирован 1 случай смерти не по причине ХСН, в контрольной группе – 3 случая смерти (в том числе 2 по причине ХСН). Данные этих пациентов исключены из анализа, в связи с чем на этапе исследования через 9 и 12 мес представлены результаты по 69 участникам в исследуемой группе и по 62 в контроле. Добровольного отказа пациентов от постгоспитального наблюдения не было.

Телепатронаж предполагает не только дистанционное наблюдение за пациентом, но и самоконтроль течения заболевания, лекарственных назначений, активную мотивацию и обучение больного, повышение его ответственности за собственное здоровье [16]. В нашем исследовании первым этапом был проведен анализ по опросникам, используемым в исследовании (табл. 2). При сравнении групп между собой через 9 и 12 мес были получены достоверные различия по всем показателям с положительной динамикой в исследуемой группе. Спустя 9 мес в контрольной группе, в сравнении с исследуемой группой, показатель по Миннесотскому опроснику КЖ был выше на 13,7 баллов ($p=0,0001$), по опроснику Способности к самопомощи – на 9,3 балла ($p=0,0001$). Согласно данным опросника Мориски–Грина через 9 мес в контрольной группе показатели были ниже на 2,3 балла ($p=0,0001$), чем в исследуемой группе, т.е. пациенты были менее привержены к приему лекарственных препаратов.

Через 12 мес после стационарного лечения положительная динамика в исследуемой группе сохранялась: по Миннесотскому опроснику КЖ в контрольной группе показатель был выше на 15,8 бал-

лов ($p=0,0001$), а по опроснику Способности к самопомощи – на 12,3 балла ($p=0,0001$). Также в исследуемой группе сохранялась более высокая приверженность к приему терапии по сравнению с контролем: во втором случае согласно опроснику Мориски–Грина показатель был ниже на 2,6 балла ($p=0,0001$). Схожие результаты были получены в исследованиях, где для телемониторинга пациентов с ХСН использовалось мобильное приложение. В одном из них через 6 мес лечения в группе, где применялось мобильное приложение, балл по шкале ШОССН_9 снизился до $15 \pm 2,3$, тогда как в группе контроля он составил 24 ± 3 , что указывает на достоверно лучшую способность к самопомощи пациентов с ХСН, использующих мобильное приложение ($p < 0,001$) [17]. В ходе второго исследования, где наряду с использованием мобильного приложения еженедельно совершался звонок пациенту, через 3 мес в группе вмешательства средний балл по шкале самопомощи также был ниже ($p < 0,001$), чем в группе традиционного наблюдения [18].

Известно, что психосоциальные факторы риска значительно снижают приверженность больных к лечению, ухудшают их качество жизни, усугубляют клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, повышают риск инвалидизации, кардиоваскулярных осложнений и смерти, увеличивают расходы системы здравоохранения [1]. Из результатов нашего исследования хотелось бы отметить положительную динамику по данным Госпитальной шкалы тревоги депрессии. Через 9 мес баллы по HADS-A и HADS-D в исследуемой группе были на 1,9 меньше, чем в контрольной ($p=0,0001$); через 12 мес балл по HADS-A в основной группе был на 3,1, а по HADS-D – на 2,8 меньше, чем в контроле ($p=0,0001$).

Полученные результаты в совокупности имеют важное значение для больных с ХСН, поскольку активная модель амбулаторного наблюдения с применением телемониторинга, с одной стороны, повысила качество жизни и способность к самопомощи больных, а с другой – позволила уменьшить выраженность психосоциальных

Таблица 2. Динамика баллов по оцениваемым опросникам в исследуемой и контрольной группах через 9 и 12 мес наблюдения

Количество баллов (M±SD)	Через 9 мес			Через 12 мес		
	1-я группа (исследуемая), n=69	2-я группа (контрольная), n=62	p	1-я группа (исследуемая), n=69	2-я группа (контрольная), n=62	p
Баллы по Миннесотскому опроснику качества жизни	36,6±15,2	50,3±15,6	0,0001	39,7±15,9	55,5±17,2	0,0001
Баллы по опроснику Способности к самопомощи	20,6±5,9	29,9±8,9	0,0001	20,6±7,0	32,9±10,5	0,0001
Баллы по опроснику Мориски–Грина	5,9±1,4	3,6±2,0	0,0001	6,0±1,6	3,4±2,0	0,0001
Баллы по Госпитальной шкале тревоги (HADS-A)	6,1±2,8	8,0±3,5	0,0001	5,7±2,9	8,8±4,4	0,0001
Баллы по Госпитальной шкале депрессии (HADS-D)	3,3±2,4	5,2±3,3	0,0001	3,2±2,5	6,0±4,2	0,0001

факторов, что совместно в итоге привело к повышению приверженности к лечению и соблюдению врачебных рекомендаций. Известно множество провоцирующих декомпенсацию ХСН поведенческих факторов, таких как алиментарные нарушения потребления жидкости и электролитов, прием алкоголя, прием некоторых групп лекарственных препаратов [19]. Большую роль в успешном лечении ХСН играет модификация факторов риска: контроль артериального давления и уровня сахара крови, поддержание нормального веса, прекращение курения, соблюдение рационального питания (ограничение поваренной соли, умеренное употребление жидкости), достаточная физическая активность [1]. На наш взгляд, активное наблюдение пациентов после выписки из стационара, как очное, так и дистанционные контакты, позволяет снизить влияние тревоги и депрессии на организм, повысить мотивацию таких больных к коррекции поведенческих факторов риска, приему лекарств, способности к самопомощи, что является важным в вопросе успеха лечения ХСН.

Похожие результаты были получены в исследовании, где использовался комплексный подход к ведению пациентов с ХСН, включающий систему ухода и усовершенствованный самоконтроль пациентов с помощью телемониторинга в течение 12 мес. Первичной конечной точкой в нем было качество жизни: в группе комплексного ведения пациен-

тов этот показатель улучшился через 18 и 24 мес ($p < 0,05$) по сравнению с группой обычного ухода. На основании этого авторы пришли к заключению, что комплексное ведение больных с применением телемониторинга обладает большим потенциалом для улучшения психоэмоционального статуса пациентов с ХСН и предотвращения повторных госпитализаций в связи с этим заболеванием [20].

Согласно дизайну нашего исследования, у всех пациентов через 12 мес после его начала проводился сравнительный мониторинг основных лабораторных параметров (табл. 3). У пациентов отмечались достоверные различия следующих показателей: в исследуемой группе по сравнению с контролем уровень мочевины был на 1,0 ммоль/л меньше ($p=0,0151$), креатинина – на 15,2 мкмоль/л меньше ($p=0,0432$), а скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП) – на 6,5 мл/мин выше ($p=0,0423$). Также у пациентов исследуемой группы в сравнении с контролем отмечалась положительная динамика в липидном спектре. Уровень общего холестерина в исследуемой группе был меньше на 1,2 ммоль/л ($p=0,0001$), ХС ЛПНП – на 1,2 ммоль/л ($p=0,0001$), триглицеридов – на 0,4 ммоль/л ($p=0,0001$), а уровень ХС ЛПВП – выше на 0,4 ммоль/л ($p=0,0001$). С нашей точки зрения, такие эффекты могли быть обусловлены опять же повышением приверженности больных исследуемой группы к приему лекарственных препаратов, в том числе статинов, и к коррекции поведенческих факторов риска.

Таблица 3. Лабораторные показатели в исследуемой и контрольной группах исходно и через 12 мес после выписки из стационара

Показатель (M±SD)	Исходно			Через 12 мес		
	1-я группа (исследуемая), n=70	2-я группа (контрольная), n=65	p_1	1-я группа (исследуемая), n=69	2 группа (контрольная), n=62	p_2
Билирубин общий, ммоль/л	19,5±10,9	18,8±8,1	0,6875	19,4±11,5	18,0±8,5	0,4283
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	33,2±18,2	30,8±13,3	0,3771	31,6±21,1	33,1±15,3	0,8141
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	35,4±18,7	32,7±13,8	0,9262	33,8±21,1	33,1±15,3	0,8141
Креатинин, мкмоль/л	106,2±31,8	98,1±23,1	0,097	76,7±33,0	91,9±25,2	0,0432
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП)	57,9±19,5	61,3±18,8	0,3067	64,8±18,4	58,3±17,4	0,0423
Натрий, ммоль/л	139,9±4,3	141,5±4,1	0,03	140,4±5,0	142,0±4,8	0,0632
Калий, ммоль/л	4,1±0,5	4,3±0,6	0,2666	4,1±0,6	4,3±0,7	0,4101
Мочевина, мкмоль/л	9,5±3,0	9,7±3,1	0,6362	7,0±3,4	8,0±4,5	0,0151
Холестерин общий, ммоль/л	4,9±1,0	4,7±1,6	0,263	4,2±1,3	6,8±1,5	0,0001
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,7±0,7	2,7±0,7	0,8972	3,0±1,0	4,2±0,8	0,0001
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,4±0,5	1,5±0,8	0,5761	1,7±0,4	1,3±0,8	0,0001
Триглицериды, ммоль/л	1,3±0,4	1,4±0,6	0,4773	1,6±0,5	2,0±0,6	0,0001
Глюкоза крови натощак, ммоль/л (Ме, Q25–Q75)	6,8 (3,2–10,5)	5,5 (3,5–9,5)	0,9622	6,0 (3,4–9,4)	6,1 (3,3–10,0)	0,9104
Гемоглобин, г/л	136,5±16,6	134,5±19,4	0,5067	131,7±12,6	133,7±19,8	0,4846

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами исходно; p_2 – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами через 12 мес.

Оценка ФК ХСН у пациентов играет важную роль в определении прогноза и тактики их ведения. В ряде исследований доказано, что применение телемедицинских технологий позволило добиться более выраженного уменьшения клинических симптомов заболевания [16].

Следующим этапом в нашем исследовании стало сравнение групп по количеству больных, имеющих разные ФК ХСН (рис. 2). Через 9 мес после выписки из стационара в исследуемой группе пациентов с I ФК ХСН было больше в 3,6 раза ($\chi^2=7,07$; $p=0,0134$), с IV ФК – в 5 раз меньше ($\chi^2=12,62$; $p=0,0003$), чем в контрольной группе. Через год после начала исследования были получены различия по всем ФК ХСН: в исследуемой группе, по сравнению с контролем, пациентов I ФК было больше в 8,2 раза ($\chi^2=13,19$; $p=0,0001$), с II ФК – в 2,2 раза ($\chi^2=7,25$; $p=0,0075$), а пациентов III и IV ФК – меньше в 1,7 ($\chi^2=7,03$; $p=0,0129$) и в 8,4 раза ($\chi^2=13,11$; $p=0,0003$) соответственно.

Доказано, что повторные госпитализации пациентов с ХСН – это неблагоприятный прогностический фактор, связанный с увеличением частоты смертельных исходов [21]. В настоящее время результаты исследований не дают однозначной оценки эффективности дистанционных методов наблюдения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХСН в част-

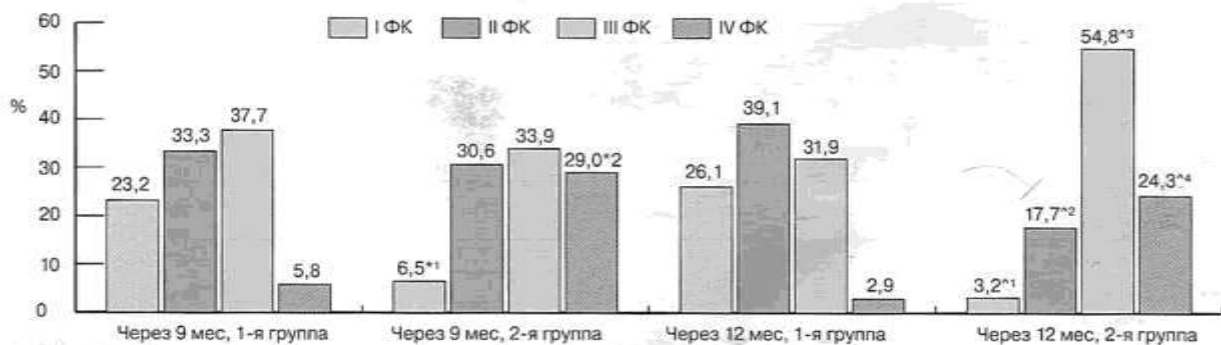
ности. В ряде проектов дистанционный медицинский мониторинг подтвердил свою результативность в отношении снижения количества госпитализаций по поводу ХСН, смертности от этого заболевания и от всех причин. Имеются работы, которые не подтвердили положительного влияния удаленного мониторинга на жесткие конечные точки [16, 22]. Поэтому в нашем исследовании несомненный интерес представляют результаты относительно обращения пациентов за неотложной помощью (вызов скорой медицинской помощи) и госпитализаций. Динамика по месяцам после выписки из стационара приведена в таблице 4, суммарные показатели через 9 и 12 мес амбулаторного наблюдения – на рисунке 3.

По итогам 9-месячного анализа пациенты исследуемой группы, по сравнению с контрольной, вызывали скорую медицинскую помощь в 5,1 раза реже ($\chi^2=33,5$; $p=0,0000$), и госпитализировались в 2,2 раза реже ($\chi^2=10,2$; $p=0,0014$). Через 12 мес были получены аналогичные результаты: в исследуемой группе вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций было меньше в 4,9 ($\chi^2=60,6$; $p=0,0000$) и 2,3 раза ($\chi^2=18,0$; $p=0,0000$) соответственно, чем в контроле. Аналогичная положительная динамика в отношении повторных госпитализаций показана в крупном российском проекте, где после выписки пациенты с

Таблица 4. Вызовы скорой медицинской помощи и повторные госпитализации в исследуемой и контрольной группах после выписки из стационара

Показатели в группах	Временной период после выписки из стационара									
	1 мес		1–3 мес		3–6 мес		6–9 мес		9–12 мес	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Вызовы скорой медицинской помощи										
1-я группа (исследуемая), n=69	0	0	2	2,9	2	2,9	4	5,8	4	5,8
2-я группа (контрольная), n=62	4	6,5	8	12,9	12	19,4	13	21,0	16	25,8
Госпитализации										
1-я группа (исследуемая), n=69	1	1,4	4	5,8	7	10,1	4	5,8	3	4,3
2-я группа (контрольная), n=62	3	4,8	8	12,9	10	16,1	10	16,1	9	14,5

Рис. 2. Динамика показателей функционального класса (ФК) хронической сердечной недостаточности в исследуемой и контрольной группах через 9 и 12 мес наблюдения



Примечание: * – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами через 9 мес ($^1p=0,0134$; $^2p=0,0003$);
 $^3p=0,0001$; $^4p=0,0003$);
 ^ – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами через 12 мес ($^1p=0,0001$; $^2p=0,0075$; $^3p=0,0129$; $^4p=0,0003$).

ХСН наблюдались в специализированном центре ХСН. Было зарегистрировано увеличение доли повторно госпитализированных пациентов с ХСН в течение года в группе обычного наблюдения по сравнению с группой ведения в центре ХСН: эти показатели составили 50,3 и 31,8% пациентов соответственно (отношение шансов 2,2; 95% доверительный интервал: 1,5–3,2; $p < 0,001$) [5]. В зарубежном исследовании, где использовалась тактика совместного ведения больных с ХСН, частота повторных госпитализаций в этом случае была ниже (20%) в сравнении с группой обычного ухода (58%) [20]. В приведенном ранее исследовании в группе больных с ХСН, где для мониторинга использовалось мобильное приложение, за 6 мес наблюдения не было зарегистрировано повторных госпитализаций с декомпенсацией ХСН, тогда как в группе контроля частота повторных госпитализаций составила 21% [17]. С другой стороны, ряд метаанализов не выявил положительного влияния телемедицинских технологий на число повторных госпитализаций [23].

Безусловно, нужно отметить, что внедрение телемедицинских технологий в систему здравоохранения происходит неодинаковыми темпами в различных регионах и странах ввиду неравной доступности цифровых технологий для различных социально-демографических групп населения [11]. Можно сделать заключение, что необходим поиск и разработка наиболее эффективных методов с учетом региональных особенностей и возможностей медицины.

В настоящее время активно изучается экономический аспект применения телемедицинских технологий, вторичные конечные точки представляют собой оценку экономической эффективности дистанционного телемониторинга в отношении

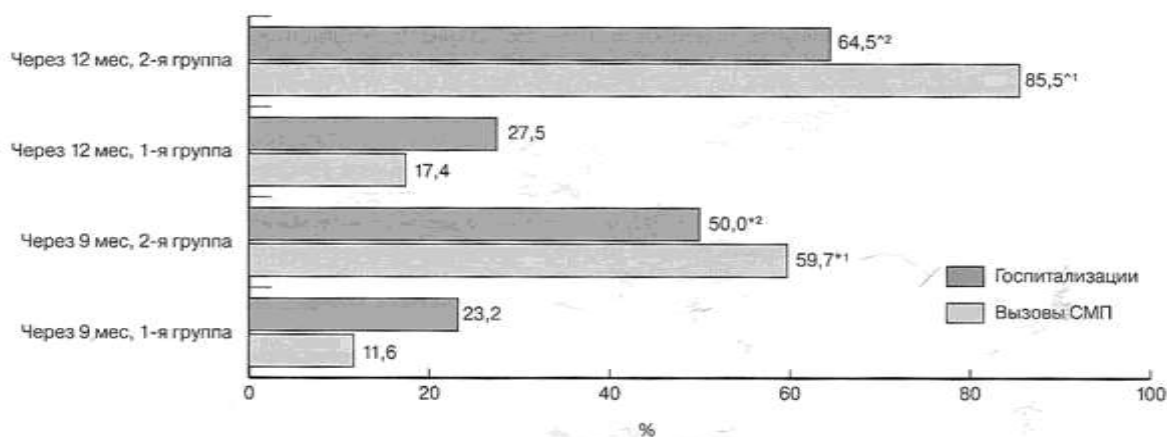
повторных госпитализаций и обращений в отделение неотложной помощи [24]. В зарубежном исследовании было продемонстрировано, что разница в затратах между дистанционным мониторингом и обычной помощью варьировала от 300 до 1000 евро в пользу дистанционного мониторинга. Такая экономия средств в сочетании с увеличением количества лет жизни с поправкой на качество (QALY) на 0,06 доказывает преимущества дистанционного мониторинга по сравнению со стандартной практикой ведения пациентов [25].

В нашем исследовании мы тоже оценили экономиию прямых затрат системы здравоохранения, обусловленных госпитализацией пациентов с ХСН. Согласно тарифам на медицинские услуги ККБ СМП № 2 г. Барнаул в 2020 г., в среднем стоимость 1 случая госпитализации по поводу декомпенсации ХСН составляла 21 700 руб. В контрольной группе через 12 мес суммарно было 40 случаев госпитализации, т.е. было затрачено 868 000 руб. В исследуемой группе за данный промежуток времени повторных госпитализаций оказалось меньше на 37%, соответственно и затрат на повторные госпитализации больных с ХСН было меньше на 37% (на 321 160 руб). Сэкономленные средства, на наш взгляд, наиболее рационально использовать на развитие и внедрение телемедицинских технологий при амбулаторном ведении пациентов с ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное амбулаторное наблюдение пациентов с ХСН с применением телемониторинга через год после выписки из стационара позволяет повысить качество их жизни, способность

Рис. 3. Суммарное число вызовов скорой медицинской помощи (СМП) и повторных госпитализаций в исследуемой и контрольной группах после выписки из стационара



Примечание: * – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами через 9 мес ($p=0,0000$; $^2p=0,0014$);
^ – уровень статистической значимости различий между 1-й и 2-й группами через 12 мес ($p=0,0000$; $^2p=0,0000$).

к самопомощи, приверженность к лечению и снизить уровень тревоги и депрессии. В течение года в группе телемониторинга, по сравнению с контрольной группой, вызовов скорой меди-

цинской помощи зарегистрировано в 4,9 раза меньше, а госпитализаций в 2,3 раза меньше, что позволило снизить прямые затраты на стационарное лечение на 37%.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Автономная некоммерческая организация «Национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда», Общероссийская общественная организация «Общество специалистов по сердечной недостаточности». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 156. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 [дата обращения – 01.05.2023]. [Clinical guidelines. Chronic heart failure. Russian Society of Cardiology, National Society for the Study of Heart Failure and Myocardial Diseases, Society of Specialists in Heart Failure. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 156. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 (date of access – 01.05.2023) (In Russ.).]
2. Stork S., Handrock R., Jacob J. et al. Epidemiology of heart failure in Germany: A retrospective database study. *Clin Res Cardiol.* 2017; 106(11): 913–22. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-017-1137-7>.
3. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А. с соавт. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. *Кардиология.* 2018; 58(12S): 18–26. [Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Kuzmichkina M.A. et al. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. *Kardiologiya = Cardiology.* 2018; 58(12S): 18–26 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2605>. EDN: VOWJPI.
4. Глезер М.Г., Чернявская Т.К. Современные подходы к организации помощи пациентам с сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2020; 60(8): 106–114. [Glezer M.G., Chernyavskaya T.K. Modern approaches to the organization of care for patients with heart failure. *Kardiologiya = Cardiology.* 2020; 60(8): 106–114 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n866>. EDN: PKWDKU.
5. Виноградова Н.Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2019; 59(2S): 31–39. [Vinogradova N.G. City Center for the treatment of chronic heart failure: the organization of work and the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. *Kardiologiya = Cardiology.* 2019; 59(2S): 31–39 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2621>. EDN: FPJFUS.
6. Masters J., Morton G., Anton I. et al. Specialist intervention is associated with improved patient outcomes in patients with decompensated heart failure: Evaluation of the impact of a multidisciplinary inpatient heart failure team. *Open Heart.* 2017; 4(1): e000547. <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000547>.
7. Shafie A.A., Tan Y.P., Ng C.H. Systematic review of economic burden of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2018; 23(1): 131–45. <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-017-9661-0>.
8. Bielecka-Dabrowa A., Godoy B., Schefold J.C. et al. Decompensated heart failure and renal failure: What is the current evidence? *Curr Heart Fail Rep.* 2018; 15(4): 224–38. <https://dx.doi.org/10.1007/s11897-018-0397-5>.
9. Van Spall H.G.C., Lee S.F., Xie F. et al. Effect of patient-centered transitional care services on clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure. The PACT-HF randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321(8): 753–61. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.0710>.
10. Pekmezaris R., Torte L., Williams M. et al. Home telemonitoring in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Health Aff (Millwood).* 2018; 37(12): 1983–89. <https://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05087>.
11. Рустамбекова А.Р., Норузбаева А.М., Курманбекова Б.Т. Применение мобильного приложения для дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью в клинической практике. *Евразийский кардиологический журнал.* 2022; (2): 86–95. [Rustambekova A.R., Noruzbaeva A.M., Kurmanbekova B.T. Use of a mobile application for remote monitoring of patients with chronic heart failure in clinical practice. *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Heart Journal.* 2022; (2): 86–95 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-86-95>. EDN: AIPNPY.
12. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 139(10): e56–528. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
13. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Доступ: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/> [дата обращения – 01.05.2023]. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated April 1, 2016 No. 200n «On approval of the rules of good clinical practice». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71373446/> (date of access – 01.05.2023) (In Russ.).]
14. Принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Доступ: <https://pandia.ru/text/78/363/516.php> [дата обращения – 01.05.2023]. [Principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical principles for conducting scientific medical research involving humans». URL: <https://pandia.ru/text/78/363/516.php> (date of access – 01.05.2023) (In Russ.).]
15. Пырикова Н.В., Мозгунов Н.А., Осипова И.В. Результаты пилотного дистанционного мониторинга пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(6): 42–51. [Pyrikova N. V., Mozgunov N. A., Osipova I. V. Results of pilot remote monitoring of heart failure patients. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022; 21(6): 42–51 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3151>. EDN: ROTHNY.
16. Горенков Р.В., Иваницкий Л.В., Пожаров И.В. с соавт. Медицинский телепатронаж как здоровьесберегающая технология при ведении больных с хроническими неинфекционными заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия.* 2021; 30(2): 51–58. [Gorenkov R.V., Iwanitsky L.V., Pozharov I.V. et al. Medical telepatronage as a health-saving technology in the management of patients with chronic noncommunicable diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2021; 30(2): 51–58 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.32756/0869-5490-2021-2-51-58>. EDN: GPUUWP.
17. Гребеникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология.* 2017; 57(54): 11–18. [Grebennikova A.A., Stoliarov A.Yu., Lopatin Yu.M. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile

- app for improving self-care in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya = Cardiology*. 2017; 57(54): 11–18 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2413>. EDN: YKUOWF.
18. Kiyarosta N., Ghezalje T., Naghashzadeh F. et al. The effect of using smartphone applications on self-care in patients with heart failure. *NPT*. 2020; 7(4): 311–21. <https://dx.doi.org/10.18502/npt.v7i4.4041>.
 19. Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П. с соавт. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и евразийской ассоциации терапевтов. *Кардиология*. 2018; 58(12S): 42–72 [Orlova Ya.A., Tkacheva O.N., Arutyunov G.P. et al. Features of diagnostics and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion of the Society of Experts in Heart Failure, Russian Association of Gerontologists, and Euroasian Association of Therapists. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 58(12S): 42–72 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2560>. EDN: YQZOST.
 20. Mizukawa M., Moriyama M., Yamamoto H. et al. Nurse-led collaborative management using telemonitoring improves quality of life and prevention of rehospitalization in patients with heart failure: A pilot study. *Int Heart J*. 2019; 60(6): 1293–302. <https://dx.doi.org/10.1536/ihj.19-313>.
 21. Bader F.M., Attallah N. Insights into cardiorenal interactions in acute decompensated heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32(2): 203–8. <https://dx.doi.org/10.1097/HCO.0000000000000378>.
 22. Насонова С.Н., Лаптева А.Е., Жиров И.В. с соавт. Дистанционный мониторинг пациентов с сердечной недостаточностью в реальной клинической практике. *Кардиология*. 2021; 61(8): 76–86. [Nasonova S.N., Lapteva A. E., Zhirov I.V. et al. Remote monitoring in patients with chronic heart failure in real clinical practice. *Kardiologiya = Cardiology*. 2021; 61(8): 76–86 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2021.8.n1683>. EDN: GRIBYY.
 23. Pekmezaris R., Torte L., Williams M. et al. Home telemonitoring in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Health Aff (Millwood)*. 2018; 37(12): 1983–89. <https://dx.doi.org/10.1377/hlthaff.2018.05087>.
 24. Seto E., Ross H., Tibbles A. et al. A mobile phone-based telemonitoring program for heart failure patients after an incidence of acute decompensation (Medly-AID): Protocol for a randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2020; 9(1): e15753. <https://dx.doi.org/10.2196/15753>.
 25. Klersy C., Silvestri A., Gabutti G. et al. Economic impact of remote patient monitoring: An integrated economic model derived from a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014. 13(4): 450–59. <https://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfq232>.

Поступила/Received: 21.12.2022

Принята в печать/Accepted: 21.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталья Викторовна Пырикова, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20. E-mail: allinatali@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>

Никита Андреевич Мозгунов, зав. приемным отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2». Адрес: 656038, г. Барнаул, Комсомольский проспект, д. 73, к. 2. E-mail: nikita-mn@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-377X>

Ирина Владимировна Осипова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, д. 20. E-mail: i.v.osipova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya V. Pyrikova, MD, associate professor, professor of the Department of faculty therapy and occupational diseases, Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 656038, Barnaul, 20 Molodyozhnaya Str. E-mail: allinatali@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>

Nikita A. Mozgunov, head of the admission department of Regional clinical emergency hospital No. 2. Address: 656038, Barnaul, 73/2 Komsomolsky Avenue. E-mail: nikita-mn@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-377X>

Irina V. Osipova, MD, professor, head of the Department of faculty therapy and occupational diseases, Altai State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 656038, Barnaul, 20 Molodyozhnaya Str. E-mail: i.v.osipova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

©Л.З. Болиева, Т.В. Адашева, М.Д. Даурова, 2023

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ КОКСИБОВ

Л.З. БОЛИЕВА¹, Т.В. АДАШЕВА², М.Д. ДАУРОВА¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Аннотация. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – одни из наиболее часто используемых лекарственных средств. Основным механизмом действия препаратов этой группы является ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ). С этим механизмом связывают не только терапевтические эффекты НПВП, но и неблагоприятные лекарственные реакции при их применении, в частности повышение кардиоваскулярного риска. Целью настоящего обзора стало обобщение имеющихся к настоящему времени данных о сердечно-сосудистой безопасности высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 коксибов. Показано, что кардиоваскулярные побочные эффекты являются класс-специфическими для НПВП и не зависят от селективности в отношении ЦОГ-2. В целом коксибы имеют сопоставимую с неселективными НПВП кардиоваскулярную безопасность при лучшем профиле безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта. В то же время существуют определенные различия между препаратами по влиянию на артериальное давление, сердечный ритм, сердечную недостаточность, частоту фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, коксибы, кардиоваскулярная безопасность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Л.З. Болиева, Т.В. Адашева, М.Д. Даурова. Кардиоваскулярная безопасность коксибов.

Терапия. 2023; 9(4): 58–65.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.58-65>

COXIBS CARDIOVASCULAR SAFETY

BOLIEVA L.Z.¹, ADASHEVA T.V.², DAUROVA M.D.¹¹North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, Vladikavkaz²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used medications. The main mechanism of action of these drugs is the inhibition of cyclooxygenase (COX). This mechanism is associated not only with the therapeutic effects of NSAIDs, but also with adverse drug reactions, in particular, an increase in cardiovascular risk. The purpose of this review was to summarize the currently available data on the cardiovascular safety of highly selective COX-2 inhibitors called coxibs. It has been shown that cardiovascular side effects are class-specific effects of NSAIDs, independent on COX-2 selectivity. In general, coxibs have cardiovascular safety comparable to non-selective NSAIDs with a better gastrointestinal safety profile. However, there are certain differences between effects of certain drugs on blood pressure, heart rate, heart failure, the frequency of fatal and non-fatal cardiovascular events.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, coxibs, cardiovascular safety.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Bolieva L.Z., Adasheva T.V., Daurova M.D. Coxibs cardiovascular safety.

Therapy. 2023; 9(4): 58–65.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.58-65>

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — большая группа различных по химическому строению лекарственных средств, объединенных общим механизмом фармакологического действия. Все НПВП блокируют фермент циклооксигеназу (ЦОГ), что приводит к снижению синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани и реализации обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия.

По селективности в отношении изоформ ЦОГ НПВП подразделяют на селективные, избирательно ингибирующие ЦОГ-2, и неселективные, в терапевтических дозах блокирующие не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, которая является «конституциональным» ферментом и играет важную роль в поддержании целого ряда жизненно важных функций организма (рис.).

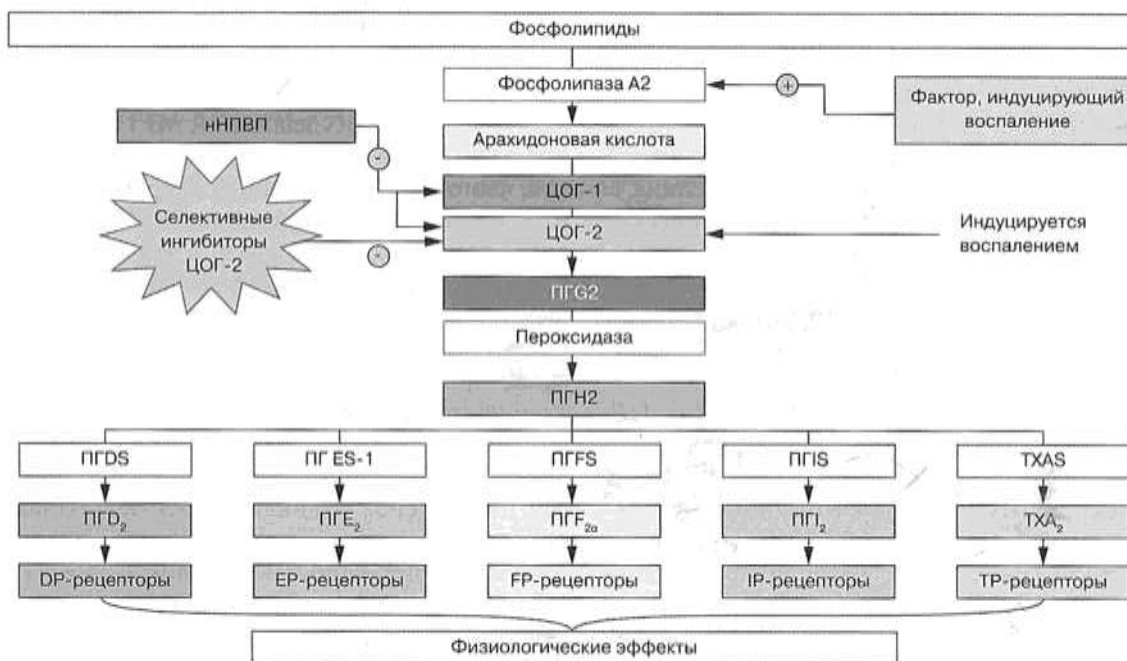
НПВП — одна из наиболее часто используемых групп лекарственных средств как среди рецептурных, так и безрецептурных препаратов. Обратной стороной столь широкого их применения является то, что НПВП входят в число препаратов, чаще других вызывающих нежелательные лекарственные реакции. В первую очередь речь об НПВП-ассоциированном повреждении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанном с ингибированием ЦОГ-1. Известно, что ПГ, образующиеся в физиологических условиях при участии ЦОГ-1, служат цитопротекторами слизистой оболочки

вследствие снижения секреции париетальными клетками желудка соляной кислоты, улучшения кровотока и стимуляции выработки слизи. Также с участием ЦОГ-1 происходит синтез тромбоксана ТхА₂ в тромбоцитах, обладающего вазоконстриктивными и проагрегантными свойствами [1].

В связи с этим при создании селективных ингибиторов ЦОГ-2, в частности коксибов, ставилась цель синтезировать лекарственные средства, сопоставимые с неселективными НПВП по эффективности и при этом лишенные наиболее частых побочных эффектов, для них характерных [2]. Так, в конце 90-х гг. XX столетия появились высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 группы коксибов — целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб и др., для каждого из которых было подтверждено значимое снижение риска повреждения ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП [3–11].

На основании многообещающих результатов дорегистрационных исследований целекоксиб и рофекоксиб были разрешены к применению, и только за первый год после регистрации объем продаж целекоксиба составил 1,5 млрд, а рофекоксиба — 400 млн долларов США. На фоне столь успешного продвижения препаратов, совершенно неожиданной оказалась информация о повышенном риске потенциально летальных сердечно-сосудистых осложнений при приеме рофекоксиба, в результате чего он был изъят из обращения [12–15]. Вскоре после этого в ряде исследований было показано, что применение валдекоксиба и его пролекарства парекоксиба также ассоциирова-

Рис. Синтез простагландинов и принцип действия нестероидных противовоспалительных препаратов



Примечание: нНПВП – неселективные нестероидные противовоспалительные препараты; ЦОГ – циклооксигеназа; ПГ – простагландины.

лось с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, после чего эти препараты тоже были «дисквалифицированы» [16–18].

Эти события стали причиной крайне настороженного отношения врачей к назначению оставшихся в клинической практике коксибов, однако в настоящее время экспертами признается, что кардиоваскулярные осложнения, такие как дестабилизация артериальной гипертензии, прогрессирование сердечной недостаточности, сосудистый тромбоз, являются для НПВП «класс-специфическими»: они связаны с вмешательством в систему ЦОГ1/ЦОГ2, а вероятность их развития в большей степени зависит от фармакологических свойств и дозы конкретного препарата и индивидуального сердечно-сосудистого риска пациента, чем от селективности в отношении ЦОГ-2 [19–23].

В данной статье обобщены имеющиеся к настоящему времени данные о кардиоваскулярной безопасности высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 группы коксибов.

КОКСИБЫ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Коксибы, как и все НПВП, могут вызывать повышение артериального давления (АД) как у пациентов с нормальным АД, так и у больных с артериальной гипертензией (АГ) путем ингибирования синтеза ПГ и воздействия на вазоактивные эндотелиальные факторы [24, 25].

Обсуждается несколько основных механизмов гипертензивного эффекта НПВП: гипернатриемия вследствие снижения клубочковой фильтрации натрия и усиления его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов за счет подавления сосудорасширяющего эффекта ПГЕ2 и простаглицлина; усиление высвобождения норадреналина из нервных окончаний и повышение чувствительности сосудистой стенки к его действию; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации и увеличение секреции эндотелина 1. Возможным механизмом выступает токсическое влияние на ткань почек и АГ как следствие НПВП-индуцированной нефропатии [26, 27].

К настоящему времени опубликованы результаты ряда исследований, в которых изучалось гипертензивное действие коксибов.

В исследовании целекоксиба у больных с семейным аденоматозным полипозом кишечника прием препарата ассоциировался с увеличением риска кардиоваскулярных событий, который при использовании низкой дозы составил 2,6 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,1–6,1), а при применении высокой дозы – 3,4 (95% ДИ: 1,5–7,9) [28].

В исследовании у здоровых добровольцев пожилого возраста (60–85 лет) было показано, что и эторикоксиб в дозе 90 мг/сут, и целекоксиб 200 мг/сут на 14-й день терапии приводили к значимому

повышению систолического АД в сравнении с плацебо ($p < 0,05$), но при применении эторикоксиба рост АД был примерно в три раза больше, чем при приеме целекоксиба (7,7 против 2,4 мм рт.ст., $p < 0,03$) [29]. В то же время в двух исследованиях у пациентов с остеоартритом и высоким кардиоваскулярным риском мониторинг не выявил значимых изменений АД при приеме целекоксиба дозе 200 мг 1 раз/сут в течение 4 нед или в дозе 100 мг 2 раза/сут в продолжение 4 мес. В этих же исследованиях при использовании препаратов сравнения были получены следующие данные: напроксен в дозе 500 мг 2 раза/сут не оказывал значимого влияния на систолическое АД, тогда как при приеме рофекоксиба 25 мг/сутки или ибупрофена в средней суточной дозе 2031 мг систолическое АД повышалось в среднем на 3,5 мм рт.ст. [30, 31].

Метаанализ 114 исследований препаратов группы коксибов (рофекоксиба, целекоксиба, валдекоксиба, парекоксиба, эторикоксиба и люмиракоксиба) подтверждает гипотезу неоднородности этой группы с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности. Выявлены значимые различия в частоте нарушений функции почек, гипертензии и периферических отеков между различными коксибами, при этом данные нежелательные явления наиболее выражены при приеме рофекоксиба, а минимальные риски отмечены при применении целекоксиба [32].

Метаанализ 51 исследования, включавший в том числе все три исследования программы MEDAL, подтвердил разнонаправленные влияния препаратов группы коксибов (целекоксиба, рофекоксиба, эторикоксиба, валдекоксиба или люмиракоксиба) на АД. В частности, гипертензивное действие было установлено для эторикоксиба (ОР 1,52; 95% ДИ: 1,39–1,66; $p < 0,01$), но не целекоксиба (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,77–1,01; $p = 0,22$) [33]. По данным программы исследований MEDAL, применение эторикоксиба ассоциировалось с более высокой частотой гипертензии, прекращения участия и более значимым повышением АД, чем прием диклофенака [6, 34]. В связи с этим в ряде стран, в том числе в России, были введены дополнительные изменения в инструкции по медицинскому применению препаратов эторикоксиба, запрещающие применение этого лекарственного средства у пациентов с неконтролируемой АГ, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт.ст. [35, 36]. Такого противопоказания к применению для целекоксиба и диклофенака нет, однако эти препараты рекомендовано использовать у пациентов с АГ с осторожностью [37–40].

Дополнительные механизмы развития гипертензии при применении эторикоксиба до конца не изучены. Имеются данные о том, что он может оказывать негативное действие на функцию эндотелия *in vivo*, тогда как целекоксиб, напротив,

подавляет оксидативный стресс и системное воспаление, расширяет брахиоцефальные артерии. Обсуждается возможная роль ЦОГ-независимых механизмов, связанных с различиями физико-химических свойств препаратов [41–43].

КОКСИБЫ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В популяционном исследовании Arfe A. et al. (2016) продемонстрировано, что прием НПВП ассоциировался с умеренным увеличением риска хронической сердечной недостаточности (ХСН). При сравнительном анализе наиболее высокие риски были выявлены для кеторолака (ОР 1,83; 95% ДИ: 1,66–2,02), эторикоксиба (ОР 1,51; 95% ДИ: 1,41–1,62) и индометацина (ОР 1,51; 95% ДИ: 1,33–1,71), низкий риск – для целекоксиба (ОР 0,96; 95% ДИ: 0,90–1,02) [44]. Эти данные подтверждаются в ряде других наблюдательных исследований и исследований модели «случай–контроль», в которых риск госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН увеличивался на фоне приема неселективных НПВП и рофекоксиба, но не целекоксиба [45–47].

Однако наиболее актуальными всегда являются результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ). В исследовании SUCCESS-1 частота ХСН составила 0,22 эпизода при приеме целекоксиба против 1,0 на 100 пациенто-лет при использовании диклофенака или напроксена [5]. По результатам исследований программы MEDAL, ХСН стала причиной прерывания терапии у 0,1–0,7% больных, получавших эторикоксиб (эффект носил дозозависимый характер), и 0,2%, получавших диклофенак [6].

Возможными механизмами развития и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) при приеме НПВП считаются задержка воды и натрия, повышение тонуса периферических сосудов, дестабилизация АГ и увеличение постнагрузки на сердце [48, 49].

КОКСИБЫ И МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ

Мерцательная аритмия (МА) – наиболее частое нарушение ритма при приеме НПВП. Механизм развития этого осложнения связан со способностью НПВП вызывать задержку натрия и калия, сосудистый тромбоз и увеличивать постнагрузку на сердце [26, 50–53].

В популяционном исследовании «случай–контроль», включавшем группу из 32 602 пациентов с МА и контрольную группу из 325 918 здоровых лиц, риск МА у пациентов, принимавших НПВП в течение периода до 60 дней был на 40–70% выше, чем у не принимавших указанные средства. При этом более высокие риски отмечались при приеме

селективных НПВП (ОР 1,46; 95% ДИ: 1,33–1,62) в сравнении с неселективными (ОР 1,71; 95% ДИ: 1,56–1,88) [54].

КОКСИБЫ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Коагуляционное равновесие в кровеносных сосудах определяется балансом двух биологически активных веществ – тромбксана А₂, который образуется в тромбоцитах и отвечает за их агрегацию (ЦОГ1-зависимый процесс), и его антагониста простациклина, который вырабатывается эндотелием сосудов (ЦОГ-2-зависимый процесс). Основным механизмом протромботического действия НПВП выступает подавление ЦОГ-2-зависимого синтеза простациклина сосудистым эндотелием. Таким образом, НПВП могут оказывать действие, противоположное эффекту низких доз кислоты ацетилсалициловой кислоты, применяемой для профилактики тромбозов, что может усиливать активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов, повышая риск тромбообразования. Подобный эффект был показан для ибупрофена, индометацина, напроксена, но не выявлен у целекоксиба. Риск развития сердечно-сосудистых катастроф может возрастать также вследствие гипертензивного действия НПВП [26, 51, 55–58].

Тромбоэмболические осложнения считаются класс-специфическим осложнением, характерным как для селективных ингибиторов ЦОГ-2, так и для неселективных НПВП. По данным РКИ, острые сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события развиваются в течение 6–12 мес непрерывного приема высоких доз НПВП у 1–2% больных, около 10% пациентов при этом погибают [59–61]. В исследовании MEDAL при сравнении эторикоксиба и диклофенака частота инфаркта миокарда (ИМ) была одинаковой в обеих группах, а частота ишемического инсульта – 0,48% при приеме эторикоксиба и 0,53% – диклофенака [6].

Наиболее высокий риск сердечно-сосудистых событий имеют больные ишемической болезнью сердца (ИБС), лица, перенесшие ИМ, оперативные вмешательства на сердце и сосудах. Gislason G.H. et al. (2006) была изучена зависимость между приемом НПВП и риском летального исхода у больных, перенесших ИМ, и установлено, что прием НПВП ассоциировался со значимым повышением риска: ОР для целекоксиба составил 2,57 (95% ДИ: 2,15–3,08); диклофенака – 2,40 (95% ДИ: 2,09–2,80), ибупрофена – 1,50 (95% ДИ: 1,36–1,67) [62]. Риск повторных сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема НПВП был изучен и в исследовании Schjerning Olsen A.M. et al. (2015): в течение 3,5 лет наблюдения риск составил для всех НПВП 1,40 (95% ДИ: 1,30–1,49), для целекоксиба – 1,46 (95% ДИ: 1,13–1,89), для диклофенака – 1,65 (95% ДИ:

1,44–1,90), для ибупрофена – 1,42 (95% ДИ: 1,28–1,57), для напроксена – 0,86 (95% ДИ 0,52–1,36) [63].

Большой интерес представляет исследование, в котором у 8,5 млн человек анализировалось влияние разных НПВП на риск развития ИМ. В результате сложился следующий перечень препаратов в порядке убывания относительного риска: кеторолак индометацин, эторикокиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен. При этом неблагоприятное воздействие указанных препаратов носило дозозависимый характер [64].

Метаанализ 754 РКИ (353 809 пациентов) показал, что сердечно-сосудистый риск при применении коксибов был сопоставим с таковым при приеме диклофенака в дозе 150 мг/сут [65]. В метаанализе 31 РКИ (116 429 пациентов) целекоксиб и эторикокиб были сопоставимы с диклофенаком, что подтверждает метаанализ обсервационных исследований [66, 67]. При прямом сравнении целекоксиба (800 мг/сут) и диклофенака (150 мг/сут) по 80 конечным точкам получены данные о сопоставимой частоте тромботических событий при их применении [68]. В РКИ PRECISION, участниками которого стали 24 081 пациент с исходно высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, целекоксиб в дозе 200 мг/сут продемонстрировал преимущество в плане сердечно-сосудистой безопасности в сравнении с напроксеном (средняя доза – 852 мг/сут) и ибупрофеном (средняя доза – 2045 мг/сут) по общей

частоте осложнений и частоте летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых событий [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании НПВП следует рассматривать как свойственные всем препаратам этой лекарственной группы, не связанные с селективностью в отношении ЦОГ-2. В целом, по результатам имеющихся исследований можно сделать вывод о том, что коксибы имеют сопоставимую с неселективными НПВП сердечно-сосудистую безопасность при лучшем профиле безопасности со стороны ЖКТ. Целекоксиб в меньшей степени, чем эторикокиб, способствует дестабилизации АГ и сердечной недостаточности.

Медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых осложнений НПВП не разработана. Нет данных, полученных в ходе хорошо организованных РКИ, подтверждающих возможность снижения риска ИМ, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой летальности при комбинации НПВП с низкими дозами кислоты ацетилсалициловой или иными антиагреггационными средствами. В случае необходимости назначения НПВП больному, принимающему низкие дозы кислоты ацетилсалициловой кислоты, наиболее целесообразно использовать коксибы [70].

Согласно клиническим рекомендациям по рациональному использованию НПВП, целекоксиб рассматривается как препарат выбора у пациентов с умеренным или высоким сердечно-сосудистым риском, одновременно имеющим умеренный или высокий риск поражения ЖКТ [71].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пахомова И.Г. НПВП-ассоциированные повреждения желудочно-кишечного тракта и их осложнения: пути профилактики. *Consilium Medicum*. 2017; 19(9): 109–113. [Pakhomova I.G. NSAID-associated lesions of the gastrointestinal tract and their complications: ways of preventing. *Consilium Medicum*. 2017; 19(9): 109–113 (In Russ.)]. https://dx.doi.org/10.26442/2075-1753_19.9.109-113. EDN: ZTWMOR.
2. Hawkey C.J. COX-2 chronology. *Gut*. 2005; 54(11): 1509–14. <https://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.065003>.
3. Van Hecken A., Schwartz J., Depre M. et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40(10): 1109–20. <https://dx.doi.org/10.1177/009127000004001005>.
4. Capone M., Tacconelli S., Sciulli M., Patrignani P. Clinical pharmacology of selective COX-2 inhibitors. *Int J Immunopathol. Pharmacol*. 2003; 16(2 Suppl.): 49–58.
5. Singh G., Fort J., Goldstein J. et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med*. 2006; 119(3): 255–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.054>.
6. Cannon C., Curtis S., Fitzgerald G. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet*. 2006; 368(9549): 1771–81. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69666-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69666-9).
7. Hunt R., Harper S., Watson D. et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(8): 1725–33. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07598.x>.
8. Laine L., Curtis S.P., Cryer B. et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet*. 2007; 369(9560): 465–73. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60234-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60234-7).
9. Silverstein F., Faich G., Goldstein J. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA*. 2000; 284(10): 1247–55. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.284.10.1247>.

10. Chan F, Lanas A, Scheiman J. et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): A randomised trial. *Lancet*. 2010; 376(9736): 173–79. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60673-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60673-3).
11. Moore R., Derry S., Makinson G., McQuay H. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Systemic review and meta-analysis on information from company clinical reports. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7(3): R644–65. <https://dx.doi.org/10.1186/ar1704>.
12. Bresalier R., Sandler R., Quan H. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005; 352(11): 1092–102. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050493>.
13. Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343(21): 1520–28. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011233432103>.
14. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet*. 2004; 364(9450): 1995–96. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17523-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17523-5).
15. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2004; 329(7478): 1308. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.329.7478.1308>.
16. Ott E., Nussmeier N.A., Duke P.C. et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003; 125(6): 1481–92. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00125-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00125-9).
17. Nussmeier N., Whelton A., Brown M. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005; 352(11): 1081–91. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050330>.
18. Melnikova I. Future of COX 2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2005; 4(6): 453–54. <https://dx.doi.org/10.1038/nrd1755>.
19. Patrignani P., Tacconelli S., Bruno A. et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4(5): 605–21. <https://dx.doi.org/10.1586/ecp.11.36>.
20. Hoehnerl K., Endemann D., Kammerl M.C. et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibition increases blood pressure in rats. *Br J Pharmacol*. 2002; 136(8): 1117–26. <https://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0704821>.
21. Qi Z., Hao C.M., Langenbach R.I. et al. Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest*. 2002; 110(1): 61–69. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI14752>.
22. Bulut D., Liaghat S., Hanefeld C. et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition with parecoxib acutely impairs endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21(9): 1663–67. <https://dx.doi.org/10.1097/00004872-200309000-00015>
23. Fosbol E.L., Folke F., Jacobsen S. et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; 3(40): 395–405. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.861104>.
24. Sudano I., Flammer A.J., Roas S. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2012; 14(4): 304–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s11906-012-0274-7>.
25. Liew J.W., Ward M.M., Reveille J.D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use is associated with incident hypertension in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2020; 72(11): 1645–52. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24070>.
26. Mitchell J.A., Kirkby N.S. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2019; 176(8): 1038–50. <https://dx.doi.org/10.1111/bph.14167>.
27. Cheng H.F., Harris R.C. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension*. 2004; 43(3): 525–30. <https://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000116221.27079>.
28. Bertagnolli M.M., Eagle J. Craig, Zauber A.G. et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2006; 355(9): 873–84. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061355>.
29. Schwartz J.I., Tach C., Lasseter K.C. et al. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. *Clinical Pharmacol*. 2007; 47(12): 1521–31. <https://dx.doi.org/10.1177/0091270007307878>.
30. Sowers J.R., White W.B., Pitt B. et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005; 165(2): 161–68. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.2.161>.
31. Ruschitzka F., Borer J.S., Krum H. et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J*. 2017; 38(44): 3282–92. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx508>.
32. Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: Meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2006; 296(13): 1619–32. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.296.13.jrv60015>.
33. Chan C.C., Reid C.M., Aw T.-J. et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009; 27(12): 233–41. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283310dc9>.
34. Krum H., Swergold G., Curtis S.P. et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: Results from the MEDAL study. *J Hypertens*. 2009; 27(4): 886–93. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328325d831>.
35. Merck Sharp & Dohme Ltd. Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg filmcoated tablets [prescribing information]. 2016. URL <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3302/smpc> [date of access – 01.05.2023].
36. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксиа. РУ: ЛП-№(000508)-(РГ-РУ) от 10.11.2022. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8dc6aa35-d3cb-4481-8319-133fb69708dd [дата обращения – 01.05.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for the medical use of the drug Arcoxia. RC: ЛП-№(000508)-(РГ-РУ) dated 11/10/2022. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8dc6aa35-d3cb-4481-8319-133fb69708dd [date of access – 01.05.2023] [In Russ.]].
37. Accord-UK Ltd. Diclofenac potassium 50 mg tablets prescribing information. 2017. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4515/smpc> [date of access – 01.05.2023].
38. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вольтарен. РУ: ПН015266/01 от 14.03.2018. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d8e9f05-2494-405a-b1c7-9cb02c510324 [дата обращения – 01.05.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia.

- Instructions for the medical use of the drug Voltaren. RC: П N015266/01 dated 03/14/2018. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d8e9f05-2494-405a-b1c7-9cb02c510324 [date of access – 01.05.2023] [In Russ.].
39. Pfizer Ltd. Celebrex 100 mg capsule [prescribing information]. 2017. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5533/smpc> [date of access – 01.05.2023]
 40. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Целебрекс. РУ: ЛП-002118 от 13.10.2022. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6829510-dc1a-4ff3-85d7-b986ae5bdb2e [дата обращения – 01.05.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for the medical use of the drug Celebrex. RC: ЛП-002118 dated 10/13/2022. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f6829510-dc1a-4ff3-85d7-b986ae5bdb2e [date of access – 01.05.2023] [In Russ.].]
 41. Chenevard R., Hurlimann D., Bechir M. et al. Selective COX2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation*. 2003; 107(3): 405–9. <https://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000051361.69808.3A>.
 42. Walter M.F., Jacob R.F., Day C.A. et al. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: Comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis*. 2004; 177(2): 235–43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.10.001>.
 43. Widlansky M.E., Price D.T., Gokce N. et al. Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(3): 310–15. <https://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000084603.93510.28>.
 44. Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016; 354: i4857. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4857>.
 45. Hudson M., Richard H., Pilote L. Different in outcome of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: Population based study. *BMJ*. 2005; 330(7504): 1370. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.330.7504.1370>.
 46. Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalisation for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(5): 677–80. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh610>.
 47. Mamdani M., Juurlink D.N., Lee D.S. et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: A population-based cohort study. *Lancet*. 2004; 363(9423): 1751–56. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16299-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16299-5).
 48. Ungprasert P., Srivali N., Thongprayoon C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of incident heart failure: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Cardiol*. 2016; 39(2): 111–18. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22502>.
 49. Scott P.A., Kingsley G.H., Scott D.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: Meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(11): 1102–7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.013>.
 50. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Sci*. 2013; 16(5): 821–47. <https://dx.doi.org/10.18433/J3VW2F>.
 51. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: Therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006; 116(1): 4–15. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI27291>.
 52. Schaefferbeke T., Heloire F., Deray G. [How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk? *Presse Med*. 2006; 35 Suppl 1: 41–46 [In French]]. [https://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74939-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74939-9).
 53. Back M., Yin L., Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J*. 2012; 33(15): 1928–33. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr421>.
 54. Schmidt M., Christiansen C.F., Mehnert F. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: Population based case-control study. *BMJ*. 2011; 343: d3450. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3450>.
 55. Cheng Y., Austin S.C., Rocca B. et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science*. 2002; 296(5567): 539–41. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1068711>.
 56. Catella-Lawson F., Reilly M.P., Kapoor S.C. et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effect of aspirin. *N Engl J Med*. 2001; 345(25): 1809–17. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa003199>.
 57. Capone M.L., Sciuili M.G., Tacconelli S. et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(8): 1295–301. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.045>.
 58. Wilner K.D., Rushing M., Walden C. et al. Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42(9): 1027–30. <https://dx.doi.org/10.1177/0091270002042009010>.
 59. Laine L., White W.B., Rostom A., Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 38(3): 165–87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.10.004>.
 60. Vonkeman H.E., Brouwers J.R., van de Laar M.A. Understanding the NSAID related risk of vascular events. *BMJ*. 2006; 332(7546): 895–98. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7546.895>.
 61. Fosbol E.L., Kober L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Expert Opin Drug Saf*. 2010; 9(6): 893–903. <https://dx.doi.org/10.1517/14740338.2010.501331>
 62. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N. et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006; 113(25): 2906–13. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616219>.
 63. Schjerning Olsen A.M., Gislason G.H., McGettigan P. et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015; 313(8): 805–14. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.0809>.
 64. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfe A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018; 13(11): 0204746. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0204746>.
 65. Bhala N., Emberson J., Merhi A. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382(9894): 769–79. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9).
 66. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network metaanalysis. *BMJ*. 2011; 342: c7086. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c7086>.
 67. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011; 8(9): e1001098. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098>.
 68. White W.B., Faich G., Whelton A. et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol*. 2002; 89(4): 425–30. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(01\)02265-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(01)02265-2).

69. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H. et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016; 375(26): 2519–29. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>.
70. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet.* 2007; 370(9605): 2138–51. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61909-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61909-6).
71. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56(Прил. 1): 1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(Suppl. 1): 1–29 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.

Поступила/Received: 18.01.2022

Принята в печать/Accepted: 18.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лаура Зелымхановна Болиева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: bolievalz@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Татьяна Владимировна Адашева, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 1. E-mail: adashtv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Мадина Даурбековна Даурова, к.м.н., доцент кафедры фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 362019, Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. E-mail: daurovamadina@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Laura Z. Bolieva, MD, professor, head of the Department of pharmacology with clinical pharmacology, North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 362019, Vladikavkaz, 40 Pushkinskaya Str. E-mail: bolievalz@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Tatyana V. Adasheva, MD, professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 107150, Moscow, 39/1 Losinoostrovskaya Str. E-mail: adashtv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Madina D. Daurova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of pharmacology with clinical pharmacology, North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 362019, Vladikavkaz, 40 Pushkinskaya Str. E-mail: daurovamadina@yandex.ru

©Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова, Н.Б. Шахрай, 2023

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С 1 БАЛЛОМ ПО ШКАЛЕ CHA2DS2-VASC (БЕЗ УЧЕТА ПОЛА): ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА БАЛАНСА РИСК/ПОЛЬЗА

Т.В. АДАШЕВА, Е.И. САМОРУКОВА, Е.Е. ГУБЕРНАТОРОВА, Е.Г. ЛОБАНОВА, Н.Б. ШАХРАЙ

ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России



Аннотация. Инициация терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и показателем CHA2DS2-VASc 1 балл у мужчин и 2 балла у женщин – сложный выбор в клинической практике. Терапевтические решения в этой группе пациентов среднего риска должны обеспечивать баланс между индивидуальной выгодой от снижения риска тромбоза и потенциальным вредом из-за увеличения риска кровотечений. Статья обобщает имеющиеся в настоящее время данные об антитромботическом лечении пациентов этой клинической группы. Обсуждаются дополнительные факторы, которые необходимо учитывать при персонализированном определении индивидуального риска тромбоза у пациентов с фибрилляцией предсердий, для решения вопроса об инициации терапии антикоагулянтами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, шкала CHA2DS2-VASc, средний риск тромботических осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Т.В. Адашева, Е.И. Саморукова, Е.Е. Губернаторова, Е.Г. Лобанова, Н.Б. Шахрай. Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с 1 баллом по шкале CHA2DS2-VASc (без учета пола): персонализированный подход на основе анализа баланса риск/польза.

Терапия. 2023; 9(4): 66–76.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.66-76>

ANTICOAGULANT THERAPY FOR NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS WITH CHA2DS2-VASC SCORE 1 (REGARDLESS OF GENDER): A PERSONALIZED APPROACH BASED ON RISK/BENEFIT ANALYSIS

ADASHEVA T.V., SAMORUKOVA E.I., GUBERNATOROVA E.E., LOBANOVA E.G., SHAHRAI N.B.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Initiation of oral anticoagulant therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1 in male and 2 in female patients is a point of difficult choice in clinical practice. Therapeutic decisions in this group of intermediate-risk patients should provide a balance between the individual benefit of reducing the risk of thromboembolism and potential harm due to increased risk of bleeding. Article summarizes the currently available data on antithrombotic treatment of patients in such clinical group. Additional factors which need to be necessarily considered in the personalized estimation of individual risk of thromboembolism in patients with atrial fibrillation, to

decide on the initiation of anticoagulant therapy are discussed.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulants, CHA2DS2-VASc scale, average risk of thromboembolic complications.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Adasheva T.V., Samorukova E.I., Gubernatorova E.E., Lobanova E.G., Shahrai N.B. Anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation patients with CHA2DS2-VASc score 1 [regardless of gender]: A personalized approach based on risk/benefit analysis. Therapy. 2023; 9[4]: 66–76.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.66-76>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия в реальной клинической практике. ФП значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений и является причиной более 26% ишемических инсультов. В настоящее время распространенность ФП у взрослых составляет от 2 до 4% с прогнозируемым увеличением в 2,3 раза в связи с ростом продолжительности жизни и активной диагностикой субклинической формы заболевания [1–5].

Поскольку оральные антикоагулянты (ОАК) эффективно предотвращают большинство ишемических инсультов при ФП, простые схемы стратификации индивидуального риска развития инсульта были разработаны уже в 1990-х гг., и шкала CHA2DS2-VASc стала достоверным инструментом прогнозирования тромбоэмболических осложнений.

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Принципы назначения антикоагулянтной терапии при неклапанной ФП в соответствии с текущими рекомендациями включают следующие пункты:

- постоянный прием ОАК с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендован пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA2DS2-VASc ≥ 2 и женского пола с суммой баллов ≥ 3 ;

- отказ от ОАК, если показатель CHA2DS2-VASc равен 0 у мужчин или 1 у женщин;

- ОАК следует рассматривать для профилактики инсульта у мужчин с ФП, имеющих показатель CHA2DS2-VASc, равный 1, или у женщин с 2 баллами по этой шкале.

Пациенты с показателями по CHA2DS2-VASc 1 балл (мужчины) или 2 балла (женщины) представляют собой «серую» зону. В клинических рекомендациях указано, что лечение должно быть индивидуальным, основанным на клинической пользе и учете ценностей и предпочтений пациента. При этом ни в одном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) не рассматривалась потреб-

ность в приеме ОАК у пациентов с одним фактором риска (не связанным с полом) по шкале CHA2DS2-VASc (для получения высокой частоты событий и своевременного завершения исследований в них основным включались пациенты с высоким риском), но субанализ результатов РКИ и обсервационные исследования указывают на то, что пациенты получают клиническую пользу от применения ОАК в тех ситуациях, когда снижение частоты инсульта превышает потенциальный вред от приема ОАК в виде серьезных кровотечений [7]. Истинная частота инсульта и системных эмболий у пациентов, имеющих 1 балл по шкале CHA2DS2-VASc, значительно варьирует – от 0,5 до 2,8% в год; наряду с оценкой индивидуального риска кровотечений, это необходимо учитывать при принятии решения о назначении антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Частота событий по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED

CHA2DS2-VASc		HAS-BLED	
Баллы	Тромбоэмболический риск (события/год)	Баллы	Риск кровотечений (события/год)
0	0	0	0,59–1,13
1	0,6–1,3	1	1,02–1,51
2	1,6–2,2	2	1,88–3,20
3	3,2–3,9	3	3,74–19,51
4	1,9–4,0	4	8,70–21,43
5	3,2–6,7		
6	3,6–9,8		
7	8,0–9,6		
8	6,7–11,1		
9	>15,2		

Текущие клинические рекомендации не содержат алгоритма точного клинического выбора при принятии решения о применении ОАК у пациентов среднего риска [6, 7].

Шкала CHA2DS2-VASc основывается исключительно на клинических факторах риска (возраст, артериальная гипертония, диабет, сосудистые заболевания). Однако в настоящее время эксперты высказывают опасения по поводу специфичности показателя CHA2DS2-VASc в прогнозировании инсульта, учитывая следующие факты:

- недавние исследования о значении CHA2DS2-VASc для прогнозирования ишемического инсульта при отсутствии ФП;

- шкала не учитывает несколько ключевых факторов, специфичных для ФП, которые, как известно, влияют на риск ишемического инсульта (тяжесть ФП, размер и функция левого предсердия и ушка левого предсердия, сердечные биомаркеры и т.д.). Также не принимается в расчет наличие конкурирующих факторов риска, таких как сложная бляшка в аорте или стеноз сонной артерии, которые ассоциированы с двойным риском развития инсульта у больных ФП [8–11].

Далее мы рассмотрим дополнительные факторы тромботического риска у пациентов с ФП, которые в настоящее время активно исследуются и обсуждаются.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Традиционные патофизиологические объяснение тромбоэмболических рисков при ФП заключается в застое и образовании тромба в условиях отсутствия систолы предсердий и нормального опорожнения ушка левого предсердия (ЛП). Логично предположить, что большая тяжесть ФП приводит к увеличению продолжительности застоя и, следовательно, к повышенному риску образования тромбов и последующего инсульта [12]. При этом в клинических рекомендациях отражено традиционное представление о том, что ФП независимо от типа и тяжести служит фактором риска развития инсульта. Рекомендации рассматривают ФП как бинарный фактор риска (либо присутствует, либо отсутствует, независимо от типа) и используют исключительно клинические факторы риска инсульта (оценка CHA2DS2-VASc) для обоснования решения о назначении антикоагулянтов [6, 7]. Вместе с тем новые данные свидетельствуют, что традиционная бинарная парадигма оценки риска инсульта может быть чрезмерным упрощением [13, 14].

Важно отметить, что исследования, которые легли в основу настоящих рекомендаций, были проведены у пациентов с клинической ФП. Клиническая ФП выявляется либо из-за симптомов, либо в отсутствие симптомов случайно при проведении обследования по иной причине. Однако с появлением носимых устройств и увеличением объема информации о длительном мониторинге сердечного ритма, получаемой от имплантируемых девайсов, частота выявления субклинической и кратковременной ФП возрастает [15, 16].

Клиническая фибрилляция предсердий – пароксизмальная/непароксизмальная

Текущие рекомендации классифицируют ФП по следующему типу: впервые диагностированная, пароксизмальная (ПФП), персистирующая, длительно персистирующая и постоянная. К непарок-

сизмальной (НФП) относят постоянную и персистирующую ФП.

За последнее десятилетие было проведено множество крупномасштабных РКИ новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) при ФП. В них не изучалась связь подтипа ФП и риска инсульта, однако эти исследования предоставляют данные о большом количестве больных НФП и ПФП с различными баллами по CHA2DS2-VASc. Анализ исследования ARISTOTLE, оценивавшего эффективность аписабана в сравнении с варфарином для профилактики инсульта при ФП у 18 201 пациента, показал, что отношение рисков (ОР) при инсульте для ПФП по сравнению с НФП составило 0,70 (95% ДИ: 0,51–0,93; $p=0,015$) [17]. Аналогичные результаты были получены в исследованиях ENGAGE-AF и ROCKET-AF [18, 19].

Ganesan A.N. et al. исследовали взаимосвязь типа ФП и риска инсульта с помощью систематического обзора исследований, в которых сообщалось о клинических исходах, стратифицированных по типу ФП, что позволило охватить почти 100 000 пациентов. Они установили нескорректированный годовой риск инсульта в 2,17% у пациентов с НФП против 1,50% у пациентов с ПФП (ОР 1,355; 95% ДИ: 1,169–1,571, $p < 0,001$). После корректировки на факторы риска развития инсульта на уровне пациента взаимосвязь сохранялась (ОР 1,384; 95% ДИ: 1,19–1,608; $p < 0,001$) [20]. Таким образом, можно резюмировать, что традиционная парадигма эквивалентности рисков между ПФП и НФП неверна.

Пароксизмальная фибрилляция предсердий: имеет ли значение степень тяжести аритмии (нагрузка ФП)?

ПФП охватывает гетерогенную группу с различной степенью частоты, продолжительности и общей тяжести (нагрузки) ФП. Voriani G. et al. оценили популяцию с известной ПФП, у которой выполнялся непрерывный мониторинг ритма в течение 12 мес с помощью имплантируемого сердечного устройства. Частота тромбоэмболических осложнений при последующем наблюдении увеличивалась с ростом продолжительности ФП: <5 мин – 1,2%, 5 мин – 24 ч – 1,7% и >24 ч – 4,0% [21]. Дальнейшая работа Go A.S. et al. подтвердила концепцию повышенного градиента риска инсульта с увеличением бремени ФП [22]. Botto G.L. et al. также оценили продолжительность ФП и риск инсульта у 568 пациентов с имплантированным кардиостимулятором и ФП в анамнезе. Они обнаружили линейное увеличение риска инсульта с ростом продолжительности ФП [23].

Таким образом, имеются достаточные данные, подтверждающие градиент риска инсульта в пределах ПФП, при этом более высокая продолжительность/нагрузка ассоциирована с увеличением риска инсульта.

Обнаруженная прибором/субклиническая фибрилляция предсердий

Клиническая ФП – это ФП, которая обнаруживается в ходе целенаправленного поиска из-за нали-

чия симптомов или случайно на электрокардиограмме (ЭКГ), выполняемой по другим причинам (скрининг, предоперационное обследование и т.д.). В свою очередь, «субклиническая ФП» определяется как бессимптомная ФП, обнаруживаемая при анализе записей девайса или при длительном мониторинге; это означает, что у пациента может быть выявлен даже низкий уровень тяжести ФП (короткие, редкие эпизоды).

В исследованиях, изучающих тяжесть ФП у пациентов с сердечными имплантируемыми электронными устройствами, преимущественно сообщается о самом длительном эпизоде ФП. Такие факторы, как количество эпизодов и общий процент времени ФП, часто не анализируются, при этом наибольшая продолжительность ФП используется в качестве суррогата нагрузки.

Что касается эпизодов учащенного предсердного ритма, то клинические рекомендации предлагают инициировать назначение ОАК при наличии обнаруженных устройством эпизодов ФП (>180 ударов в минуту в течение >5–6 мин) у пациента с показателем CHA₂DS₂-VASc, превышающим пороговое значение для приема антикоагулянтов, при условии подтверждения ФП на ЭКГ прибора, на ЭКГ в покое или на амбулаторном регистраторе ЭКГ (IA) [7].

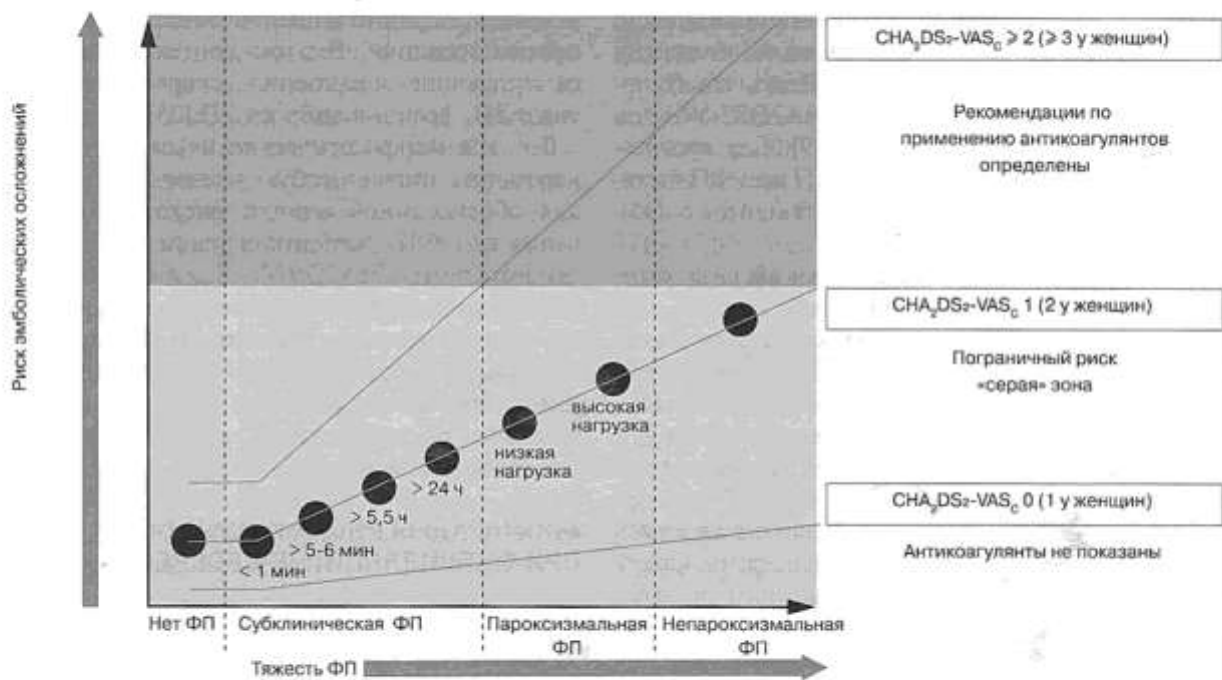
Данные исследований ФП, определяемой с помощью устройств, продемонстрировали стабильно более низкий риск инсульта по сравнению с ожидаемым на основе оценки CHA₂DS₂-VASc. Это ставит под сомнение постулат эквивалент-

ности риска инсульта при различной тяжести ФП. Исследования подтверждают, что субклиническая ФП или выявленная с помощью девайса представляет собой фенотип, обычно ассоциированный с меньшим бременем аритмий: в этом случае риск инсульта и тромбоэмболии выше, чем у пациентов без ФП, но частота событий ниже, чем ожидалось у больных клинической формой ФП с аналогичными показателями CHA₂DS₂-VASc, что подтверждает идею о градиенте нагрузки, определяющей риск инсульта [12].

Кроме того, учитывая, что шкала CHA₂DS₂-VASc была разработана для клинической ФП, возможно, нецелесообразно использовать одни и те же пороговые значения при оценке риска инсульта и потребности в ОАК. Это было продемонстрировано Kaplan R.M. et al., которые обнаружили градиент риска с увеличением нагрузки и показателей CHA₂DS₂-VASc, в результате чего пациенты с низким риском по этой шкале и с длительной ФП оставались в группе низкого риска, а пациентам с высокими показателями CHA₂DS₂-VASc требовалась только кратковременная ФП для увеличения риска инсульта [24].

Популяция, в которой бремя ФП может быть полезным для уточнения риска инсульта, относится к среднему риску; в ней рекомендуется «рассмотреть» антикоагулянтную терапию у мужчин с показателем CHA₂DS₂-VASc в 1 балл и у женщин с 2 баллами [12]. На рисунке 1 обобщены современные представления о влиянии нагрузки ФП на риск инсульта.

Рис. 1. Связь нагрузки фибрилляции предсердий с риском инсульта*



Примечание: * – адаптировано из [12].
ФП – фибрилляция предсердий.

Таким образом, несмотря на наличие четкой взаимосвязи риска инсульта с клиническими системами оценки, такими как оценка CHA₂DS₂-VASc, для всех фенотипов ФП абсолютный риск различен в зависимости от степени тяжести заболевания. Несмотря на растущее количество свидетельств о связи градиента тяжести ФП и риска инсульта, необходима дальнейшая работа по уточнению взаимосвязи и определению пороговых значений, при которых ОАК имеют оптимальное соотношение риск/польза. Поэтому существует идея создания новой шкалы, сочетающей оценку бремени ФП с оценкой клинического риска, — CHA₂DS₂VASc-AFBURDEN.

МОРФОЛОГИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И ГЕМОДИНАМИКА

Предсердная кардиомиопатия определяется как «любой комплекс структурных, сократительных или электрофизиологических изменений, влияющих на предсердия с потенциалом возникновения клинически значимых проявлений», а левое ЛП можно рассматривать как «орган-мишень», который страдает от повреждений, вызванных системными заболеваниями (например, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и диабетом) [25]. Более 90% тромбов у пациентов с ФП образуются в ушке ЛП [26].

Исследования показали, что аномальная морфология ушка ЛП и параметры гемодинамики, на которые она влияет, тесно связаны с образованием тромбов, что может быть использовано для прогнозирования риска, особенно в клинической группе со средним риском (мужчины с показателем CHA₂DS₂-VASc в 1 балл и женщины с 2 баллами) [27, 28]. С другой стороны, установлено, что существует разница между оценкой CHA₂DS₂-VASc и фактической частотой тромбоза [29]. Его прогностическое значение для тромбоза ЛП при ФП были подвергнуты критике, особенно у пациентов с низким риском тромбоза [30–33].

Качественные морфологические показатели и их прогностическое значение при тромбозе

По своим морфологическим характеристикам ушки ЛП разделяются на четыре классических типа: «куриные крылышки», «кактус», «ветряная мельница» и «цветная капуста» [34]. Морфология ушка ЛП оказывает различное влияние на гемодинамические параметры [35].

Это действительно приводит к различиям в риске образования тромбов, но трудно определить, какой именно тип сопряжен с самым высоким риском. В настоящее время в отношении взаимосвязи между морфологией ушка ЛП и риском тромбообразования сделан только один расплывчатый вывод — более сложная форма связана с более высоким риском образования тромбов. Субъективность кри-

териев классификации существенно ограничивает их прямое клиническое использование при оценке риска [25].

Количественные морфологические и гемодинамические показатели

Увеличение ушка ЛП у пациентов с ФП может препятствовать его опорожнению и в конечном итоге увеличивать риск тромбоза. Следовательно, размер ушка считается фактором риска тромбоза [36]. Показано, что площадь отверстия и конечный диастолический объем ушка ЛП увеличивается с ростом показателей CHA₂DS₂-VASc [37]. Было обнаружено, что турбулентность кровотока и объем ушка левого предсердия независимо связаны с тромбозом, обеспечивая более точные прогнозы, особенно для пациентов с низкими значениями CHA₂DS₂-VASc [38,39]. Установлено, что каждое увеличение размера ЛП на 10 мм увеличивает риск инсульта на 40–100%, в то время как большие и/или менее подвижные ушки ЛП ассоциированы с возрастанием скорректированного риска инсульта до 6 раз [40, 41]. Увеличение размера ЛП также выступает предиктором риска повторного кардиоэмболического или криптогенного инсульта у пациентов с НФП [42].

Пиковое продольное напряжение предсердий (ЛП strain) — более чувствительный маркер для выявления раннего функционального ремоделирования, чем явное его структурное изменение. Было опубликовано несколько исследований, касающихся потенциальной роли ЛП strain в стратификации риска инсульта [43, 44].

Аномальная форма и двигательная функция ушка ЛП у пациентов с ФП, несомненно, влияют на кровотоки внутри и снаружи, вызывая образование тромбов, и показатели, связанные с кровотоком, могут быть одними из наиболее идеальных методов прогнозирования. В этом контексте обсуждаются следующие показатели — скорость кровотока в ушке ЛП, фракция выброса ЛП [25].

Все эти морфологические и гемодинамические параметры имеют особую клиническую ценность для обоснованной оценки риска тромбообразования при ФП, особенно у пациентов с низкими показателями CHA₂DS₂-VASc, являясь потенциальным решением дилеммы назначения препаратов с геморрагическими рисками. Недостаток такого подхода заключается в высокой стоимости и лишь относительной доступности необходимых исследований (чреспищеводная эхокардиография, компьютерная томография).

БИОМАРКЕРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Система оценки риска инсульта ABC, включающая возраст пациента, биомаркеры (высокочувствительный тропонин и N-концевой натрийуретический пептид) и клинический анамнез предшествующего инсульта/транзиторной ишемической

атаки (ТИА), была разработана для прогнозирования инсульта или системной эмболии у 14 701 пациента с ФП, получавшего антикоагулянты, которые были включены в исследование ARISTOTLE; эта шкала прошла внешнюю валидацию у 1400 участников с ФП или трепетанием предсердий в исследовании STABILITY [45, 46].

В исследовании, проведенном в Испании среди 1125 пациентов с ФП, которые получали варфарин и наблюдались в течение медианы 6,5 лет, шкала инсульта ABC не показала преимущества по сравнению с CHA2DS2-VASc [47]. Кроме того, уровни биомаркеров значительно изменяются с течением времени. Так, высокочувствительный тропонин изменялся у 46,9% (динамика ≥ 2 нг/л), а N-концевой натрийуретический пептид у 51,9% (динамика ≥ 200 пг/мл) пациентов в течение 12 мес, повторная же оценка риска инсульта ABC через 12 мес реклассифицировала значительную долю пациентов по сравнению с их исходным риском (чистое улучшение при реклассификации на 0,50) [48].

Учитывая затраты на измерение биомаркеров риска инсульта и неопределенность интервалов через которые эти биомаркеры следует перепроверять, шкала CHA2DS2-VASc по-прежнему остается предпочтительным инструментом для оценки риска инсульта [45].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА CHA2DS2-VASc: ВСЕ ЛИ ФАКТОРЫ РИСКА ОДИНАКОВЫ?

Шкала CHA2DS2-VASc присваивает 1 балл за каждый фактор риска, за исключением перенесенного инсульта/ТИА и возраста старше 75 лет (2 балла). Эта стратификация была выбрана в основном по практическим соображениям, чтобы сделать инструмент оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии клинически полезным и простым в применении у постели больного.

Однако проведенные исследования поставили под сомнение эту практическую концепцию оценки риска в подгруппе пациентов с показателем CHA2DS2-VASc 1 балл, показав различное индивидуальное увеличение риска тромбоэмболии в зависимости от конкретного фактора риска [49]. Этот эффект оставался после стратификации у лиц мужского и женского пола. Наиболее значительное увеличение риска наблюдалось для «возраста 65–74 лет», за которым следовал «сахарный диабет 2-го типа». Важно отметить, что возраст пациентов >65 лет свидетельствует о значительном и постоянно увеличивающемся риске тромбоэмболических осложнений у пациентов женского и мужского пола, что усиливает и другие факторы риска, используемые в шкале CHA2DS2-VASc. Самый низкий риск развития инсульта показан для «артериальной гипертензии» у женщин и «сосудистых заболеваний» у пациентов мужского пола [50, 51].

Кроме того, остается неясным влияние на индивидуальный тромбоэмболический риск таких факторов, как контролируемая/неконтролируемая артериальная гипертензия, компенсация/декомпенсация сахарного диабета, степень тяжести и компенсация/декомпенсация хронической сердечной недостаточности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЭМБОЛИИ

Функция почек

Функция почек пациентов имеет первостепенное значение для принятия решений о ведении пациентов, поскольку показано ее прогностическое значение в отношении развития тромбоэмболических осложнений в общей популяции больных ФП [52]. Хроническая болезнь почек связана с повышенным риском инсульта, системной тромбоэмболии и также кровотечений у пациентов с ФП. Альтернативные шкалы R2CHADS2 и ATRIA (адаптированы для прогнозирования риска тромбоэмболии у пациентов с НФП) включают такие переменные, как «протеинурия», «терминальная стадия почечной недостаточности» или «расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) ниже 45 мл/мин» [53, 54]. Эти показатели полезны для взвешивания индивидуального риска тромбоэмболии у пациентов среднего риска и могут учитываться при принятии решений о ведении пациентов [55].

Фибрилляция предсердий/трепетание предсердий

Согласно действующим рекомендациям, не существует различий в принципах назначения антикоагулянтной терапии пациентам с трепетанием предсердий (ТП) и ФП. В то же время анализ базы данных исследований национального медицинского страхования Тайваня ($n=219\,416$) свидетельствует о значительном отклонении между фактическим риском тромбоэмболии при ФП и ТП. Авторы отметили, что частота случаев ишемического инсульта на 100 человеко-лет (ФП – 3,1% / ТП – 1,5%) и смертность (ФП – 17,8% / ТП – 13,9%) были значительно выше при ФП. Схожие результаты были получены у пациентов с показателем CHA2DS2-VASc в 1 балл: у пациентов с ФП по сравнению с ТП наблюдалось увеличение риска ишемических осложнений (ОР 2,88; 95%ДИ: 1,73–4,80) и смертности от всех причин (ОР 1,43; 95%ДИ: 1,23–1,66).

Принимая во внимание эти результаты, тип предсердной аритмии может быть рассмотрен для уточнения риска тромбоэмболии у пациентов с промежуточным риском [55].

ПЕРЕОЦЕНКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО РИСКА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

При оценке риска инсульта у пациентов с ФП важно учитывать его динамику [56–58]. Среди пациентов

с впервые диагностированной ФП, первоначально получивших оценку по CHA₂DS₂-VASc 0 (мужчины) или 1 (женщины) балл, которым не было показано лечение ОАК, через год примерно у 16% показатель увеличился на 1 балл, а использование ОАК после увеличения значений CHA₂DS₂-VASc было связано с лучшим клиническим исходом [58, 59].

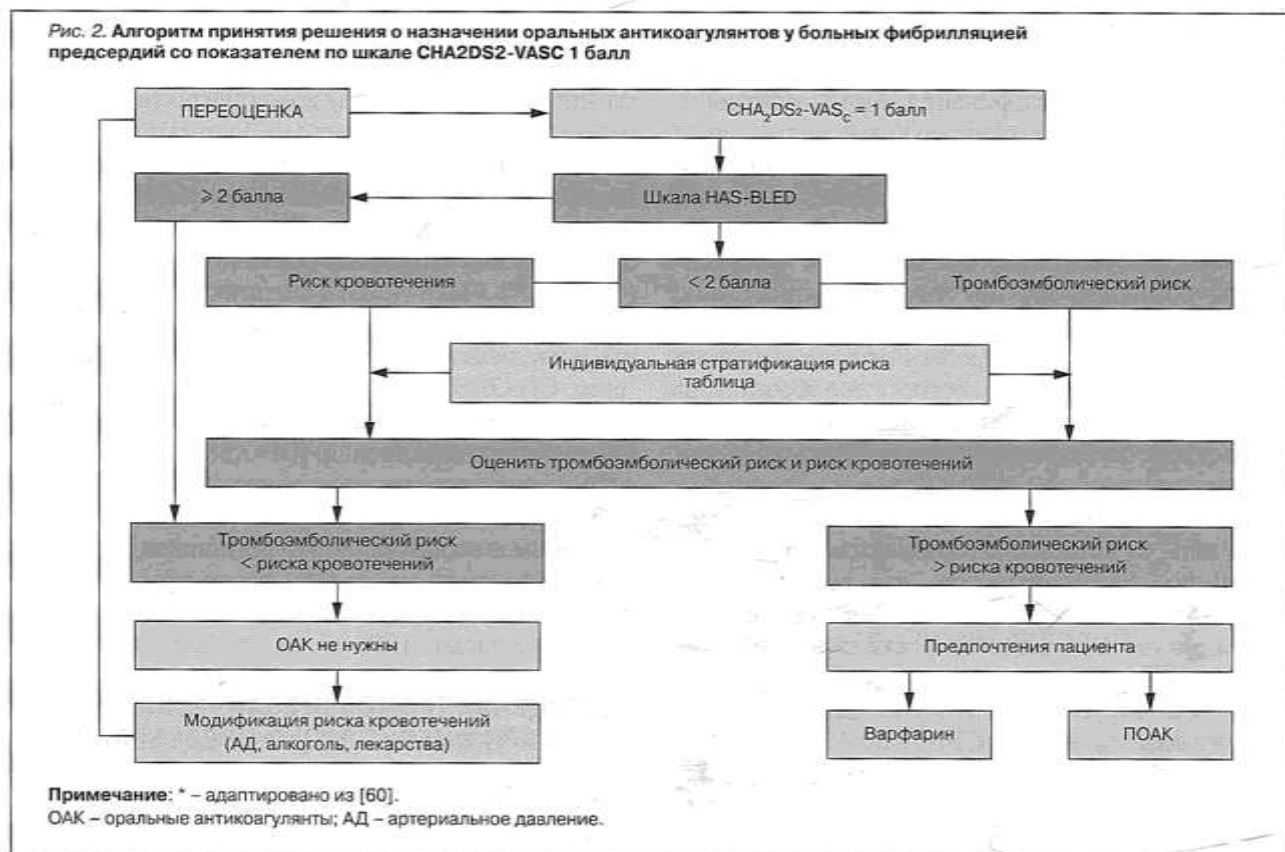
До настоящего времени не выполнялось высококачественных проспективных исследований, изучающих оптимальную частоту повторной оценки риска инсульта и последующих изменений стратегии его профилактики. Единственные доступные данные были получены в тайваньской когорте, демонстрирующие, что среди пациентов, которые приобретут новые факторы риска инсульта, у 80% лиц это произойдет в течение 4,2 мес после постановки диагноза ФП. Период от приобретения сопутствующих заболеваний до возникновения ишемического инсульта у 90% пациентов составил более 4,4 мес. Следовательно, 3–4 мес могут быть разумным временным интервалом, в течение которого следует провести переоценку риска инсульта для своевременного назначения терапии ОАК [58].

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ОБ ИНИЦИАЦИИ ПРИЕМА ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ПАЦИЕНТОВ С 1 БАЛЛОМ ПО CHA₂DS₂-VASc (БЕЗ УЧЕТА ПОЛА)

Попытка обобщить все вышеизложенные позиции и сформулировать ясный алгоритмированный

подход к назначению ОАК в этой сложной клинической группе пациентов предпринята в документе Европейского общества кардиологов (Рабочая группа по сердечно-сосудистой фармакотерапии и Совет Европейского общества кардиологов по инсульту) от 2021 г. «Персонализированное антитромботическое лечение пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и оценкой CHA₂DS₂-VASc-1» [60]. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) пришла к выводу, что основное терапевтическое решение у пациентов с показателем CHA₂DS₂-VASc 1 балл должно основываться на тщательном балансе риск/польза. Следует отметить, что предпочтения пациентов имеют значение для принятия решений за или против терапии ОАК в плане обеспечения приверженности к лечению. Документ содержит легко применимый алгоритм инициации приема ОАК, который ориентирует врачей в решении вопроса о том, проводить ли антитромботическую терапию в этой «серой» зоне.

Рисунок 2 и таблица 2 иллюстрируют основанный на фактических данных подход как к оценке риска, так и к антитромботической терапии у пациентов с показателем CHA₂DS₂-VASc 1 балл. Как гласит вышеупомянутый документ ESC, «терапевтические решения должны основываться на индивидуальном балансе между риском тромбоэмболии и кровотечения: терапевтическое предпочтение должно отдаваться тому, чтобы не навредить, а не избежать инсульта. Если было принято решение о начале



применения ОАК у пациентов с ФП, имеющих показатель CHA2DS2-VASc 1 балл, следует предпочесть НОАК с более высокой чистой клинической пользой, чем антагонисты витамина К» [60].

ВЫБОР АНТИКОАГУЛЯНТА У ПАЦИЕНТОВ С 1 БАЛЛОМ ПО CHA2DS2-VASC (БЕЗ УЧЕТА ПОЛА)

При инициации терапии в рассматриваемой клинической группе целесообразно анализировать баланс риск/польза ОАК и выбирать препарат с минимальным риском кровотечений. На основании анализа крупных РКИ только аписабан продемонстрировал значимое уменьшение риска кровотечений в сравнении с варфарином. Прямое сравнение варфарина и аписабана у больных НФП было сделано в крупном двойном слепом исследовании ARISTOTLE [61]. По сравнению с варфарином аписабан обладал преимуществом как по эффективности (обеспечивал более низкую совокупную частоту инсульта и артериальных тромбозов), так и безопасности (меньшая частота крупных кровотечений). В результате было отмечено достоверное снижение общей смертности при лечении этим НОАК. При анализе структуры крупных кровотечений на фоне приема аписабана реже возникали клинически значимые кровотечения. Сходный баланс эффективности и безопасности наблюдался у разных категорий больных вне зависимости от суммы баллов по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED (включая высокий риск кровотечений), у больных с нарушенной функцией почек, в пожилом и старческом возрасте (старше и 75 лет). Соответственно клиническое преимущество аписабана перед варфарином по совокупному показателю эффективности и безопасности распространялось и на наиболее «уязвимые» контингенты больных с высоким риском кардиоэмболических осложнений и/или с высоким риском возникновения серьезных кровотечений [61].

Исследование NAXOS (Evaluation of Apixaban in stroke and Systemic embolism prevention) стало крупнейшим в европейской клинической практике анализом эффективности и безопасности ОАК у пациентов с НФП. NAXOS — ретроспективный анализ данных пациентов во Франции (n=321 501) старше 18 лет с диагнозом НФП, которым впервые были назначены ОАК в период с 2014 по 2016 г. В нем было установлено, что применение аписабана связано с более низким уровнем частоты больших кровотечений по сравнению с антагонистами витамина К (ОР 0,49; 95% ДИ: 0,46–0,52), ривароксабаном (ОР 0,63; 95% ДИ: 0,58–0,67) и дабигатраном этексилатом (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,76–0,95) при сопоставимой частоте развития инсульта и системной тромбоэмболии в сопоставлении с дабигатраном этексилатом и ривароксабаном. Прием аписабана

Таблица 2. Факторы индивидуальной стратификации риска у больных фибрилляцией предсердий с CHA2DS2-VASC 1 балл (без учета женского пола)*

Факторы в пользу применения оральных антикоагулянтов (в случае низкого риска кровотечения)	Дополнительные факторы модификации тромбозмболического риска
Возраст >65 лет	Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²)
Сахарный диабет 2-го типа	Протеинурия (>150 мг/24 ч или эквивалентное значение)
Фибрилляция (не трепетание) предсердий	Скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин
Персистирующая/постоянная форма фибрилляции предсердий (не пароксизмальная)	N-концевой натрийуретический пептид (NT-proBNP) >1400 нг/л
	Положительный тропонин Т или I
	Объем левого предсердия ≥ 73 мл или диаметр $\geq 4,7$ см
	Пиковая скорость кровотока в ушке левого предсердия <20 см/с
	Шкала инсульта ABC (возраст/биомаркеры/анамнез)

Примечание: * — адаптировано из [60].

на также был ассоциирован с более низким уровнем общей смертности относительно антагонистов витамина К (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,54–0,58) и ривароксабана (ОР 0,89; 95% ДИ: 0,85–0,94) и сравним в этом плане с дабигатраном этексилатом (ОР 0,94; 95% ДИ: 0,87–1,01) [62].

В связи с этим аписабан представляется убедительным выбором в клинической ситуации, когда риски тромбозмболических осложнений и кровотечений взвешены и имеются дополнительные факторы тромботического риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ФП, имеющие показатель по шкале CHA2DS2-VASc 1 балл (без учета пола), являются наиболее уязвимыми при рассмотрении вопроса о начале антитромботической терапии. При инициации ОАК в этой группе необходимо взвешивать тромботические и геморрагические риски, анализировать дополнительные риски инсульта и системной эмболии и принимать максимально взвешенное персонализированное решение о начале терапии. Требуется проведение дополнительных исследований по внедрению новых шкал оценки риска в клинической группе пограничного риска тромбозмболических осложнений. При выборе ОАК следует выбирать препараты с максимально благоприятным балансом риск/польза.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(10): e528. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>.
- Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014; 129(8): 837–47. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
- Cotilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the US adult population. *Am J Cardiol*. 2013; 112(8): 1142–47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063>.
- Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34(35): 2746–51. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd280>.
- Staerk L., Sherer J.A., Ko D. et al. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res*. 2017; 120(9): 1501–17. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.
- Клинические рекомендации. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество», Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 382. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/382_1 (дата обращения – 01.05.2023). [Clinical guidelines. Atrial fibrillation and flutter in adults. Russian Society of Cardiology, All-Russian Scientific Society of Specialists in Clinical Electrophysiology, Arrhythmology and Electrical Stimulation, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 382. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/382_1 (date of access – 01.05.2023) (In Russ.)].
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021; 42(5): 373–498. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Alkhouli M., Friedman P.A. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(24): 3050–65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.040>.
- Hu W.S., Lin C.L. CHA2DS2-VASc score for ischaemic stroke risk stratification in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Europace*. 2018; 20(4): 575–81. <https://dx.doi.org/10.1093/europace/eux065>.
- Lehtola H., Airaksinen K.E.J., Hartikainen P. et al. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. *Eur J Neurol*. 2017; 24(5): 719–25. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.13280>.
- Siddiqi T.J., Usman M.S., Shahid I. et al. Utility of the CHA2DS2-VASc score for predicting ischaemic stroke in patients with or without atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29(4): 625–31. <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab018>.
- Tiver K.D., Quah J., Lahiri A. et al. Atrial fibrillation burden: an update – the need for a CHA2DS2-VASc-AFBurden score. *Europace*. 2021; 23(5): 665–73. <https://dx.doi.org/10.1093/europace/eaab287>.
- Passman R., Bernstein R.A. New appraisal of atrial fibrillation burden and stroke prevention. *Stroke*. 2016; 47(2): 570–76. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009930>.
- Chen L.Y., Chung M.K., Allen L.A. et al. Atrial fibrillation burden: Moving beyond atrial fibrillation as a binary entity. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(20): e623–44. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000568>.
- Wasserlauf J., You C., Patel R. et al. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019; 12(6): e006835. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.118.006834>.
- Diederichsen S.Z., Haugan K.J., Kronborg C. et al. A comprehensive evaluation of rhythm monitoring strategies in screening for atrial fibrillation: Insights from patients at risk long-term monitored with implantable loop recorder. *Circulation*. 2020; 141(19): 1510–22. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044407>.
- Al-Khatib S.M., Thomas L., Wallentin L. et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: Results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2013; 34(31): 2464–71. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd135>.
- Link M.S., Giugliano R.P., Ruff C.T. et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: Results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial [Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017; 10(1): e004267. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.116.004267>.
- Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al.; ROCKET-AF Steering Committee and Investigators. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: Results from the ROCKET-AF trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(5): 288–96. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu359>.
- Ganesan A.N., Chew D.P., Hartshorne T. et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016; 37(20): 1591–602. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw007>.
- Boriani G., Botto G.L., Padeletti L. et al.; Italian AT-500 Registry Investigators. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke*. 2011; 42(6): 1768–70. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609297>.
- Go A.S., Reynolds K., Yang J. et al. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation. The KP-RHYTHM Study. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(7): 601–8. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1176>.
- Botto G.L., Padeletti L., Santini M. et al. Presence and duration of atrial fibrillation detected by continuous monitoring: Crucial implications for the risk of thromboembolic events. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20(3): 241–48. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01320.x>.
- Kaplan R.M., Koehler J., Ziegler P.D. et al. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score. *Circulation*. 2019; 140(20): 1639–46. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303>.
- Sun Y., Ling Y., Chen Z. et al. Finding low CHA2DS2-VASc scores unreliable? Why not give morphological and hemodynamic methods a try? *Front Cardiovasc. Med*. 2023; 9: 1032736. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.1032736>.
- Wang Y., Qiao Y.H., Mao Y.K. et al. Numerical prediction of thrombosis risk in left atrium under atrial fibrillation. *Math Biosci Engineer*. 2020; 17(3): 2348–60. <https://dx.doi.org/10.3934/mbe.2020125>.
- Yaghi S., Chang A.D., Akiki R. et al. The left atrial appendage morphology is associated with embolic stroke subtypes using a simple

- classification system: A proof of concept study. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2020; 14(1): 27–33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcct.2019.04.005>.
28. Dudzinska-Szczerba K., Michalowska I., Piotrowski R. et al. Assessment of the left atrial appendage morphology in patients after ischemic stroke – The ASSAM study. *Int J Cardiol.* 2021; 330: 65–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.01.001>.
 29. Fang R., Li Y., Zhang Y. et al. Impact of left atrial appendage location on risk of thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Biomech Model Mechanobiol.* 2021; 20(4): 1431–43. <https://dx.doi.org/10.1007/s10237-021-01454-4>.
 30. Cai Y., Xiong Q., Chen S. et al. Left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation before catheter ablation and cardioversion: Risk factors beyond the CHA2DS2-VASc score. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022; 9(2): 46. <https://dx.doi.org/10.3390/jcdd9020046>.
 31. Huang J., Liao H.T., Fei H.W. et al. Association of thromboembolic risk score with left atrial thrombus and spontaneous echocardiographic contrast in non-anticoagulated nonvalvular atrial fibrillation patients. *Cardiology.* 2018; 140(2): 87–95. <https://dx.doi.org/10.1159/000489390>
 32. Chen J., Zhou M., Wang H. et al. Risk factors for left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in non-valvular atrial fibrillation patients with low CHA2DS2-VASc score. *J Thromb Thrombolysis.* 2022; 53(2): 523–31. <https://dx.doi.org/10.1007/s11239-021-02554-9>.
 33. Lei C., Gao Q., Wei R. et al. Fractal geometry illustrated left atrial appendage morphology that predicted thrombosis and stroke in patients with atrial fibrillation. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 779528. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.779528>.
 34. Regazzoli D., Ancona F., Trevisi N. et al. Left atrial appendage: Physiology, pathology, and role as a therapeutic target. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 205013. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/205013>.
 35. Bosi G.M., Cook A., Rai R. et al. Computational fluid dynamic analysis of the left atrial appendage to predict thrombosis risk. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5: 34. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2018.00034>
 36. Yosefy C., Pery M., Nevzorov R. et al. Difference in left atrial appendage remodeling between diabetic and nondiabetic patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2020; 43(1): 71–77. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.23292>
 37. Chen Z., Bai W., Li C. et al. Left atrial appendage parameters assessed by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography predict thromboembolic risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Ultras Med.* 2017; 36(6): 1119–28. <https://dx.doi.org/10.7863/ultra.16.05070>
 38. Vella D., Monteleone A., Musotto G. et al. Effect of the alterations in contractility and morphology produced by atrial fibrillation on the thrombosis potential of the left atrial appendage. *Front Bioengineer Biotechnol.* 2021; 9: 586041. <https://dx.doi.org/10.3389/fbioe.2021.586041>.
 39. Durmaz E., Karpuz M.H., Bilgehan K. et al. Left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation and under oral anticoagulant therapy; 3-D transesophageal echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020; 36(6): 1097–103. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-020-01811-x>.
 40. Benjamin E., D'Agostino R., Belanger A. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995; 92(4): 835–41. <https://dx.doi.org/10.1161/01.cir.92.4.835>.
 41. Lee J.M., Shim J., Uhm J.-S. et al. Impact of increased orifice size and decreased flow velocity of left atrial appendage on stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014; 113(6): 963–69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.058>.
 42. Yaghi S., Moon Y.P., Mora-McLaughlin C. et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 2015; 46(6): 1488–93. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008711>.
 43. Liao J.N., Chao T.F., Kuo J.Y. et al. Global left atrial longitudinal strain using 3-beat method improves risk prediction of stroke over conventional echocardiography in atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(8): e010287. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.010287>.
 44. Liao J.N., Chao T.F., Hung C.L., Chen S.A. The decrease in peak atrial longitudinal strain in patients with atrial fibrillation as a practical parameter for stroke risk stratification. *Heart Rhythm.* 2021; 18(4): 538–44. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.12.026>.
 45. Kuo L., Chan Y.H., Liao J.N. et al. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation: Where are we now? *Korean Circ J.* 2021; 51(8): 668–80. <https://dx.doi.org/10.4070/kcj.2021.0170>.
 46. Hijazi Z., Lindback J., Alexander J.H. et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016; 37(20): 1582–90. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw054>.
 47. Rivera-Caravaca J.M., Roldan V., Esteve-Pastor M.A. et al. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: comparison of the ABC-stroke and CHA2DS2-VASc scores. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7): e006490. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.006490>.
 48. Oyama K., Giugliano R.P., Berg D.D. et al. Serial assessment of biomarkers and the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Eur Heart J.* 2021; 42(17): 1698–706. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab141>.
 49. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L. et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(7): 635–42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.046>.
 50. Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: The Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012; 33(12): 1500–10. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr488>.
 51. Hijazi Z., Oldgren J., Lindback J. et al; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history) - bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: A derivation and validation study. *Lancet.* 2016; 387(10035): 2302–11. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00741-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00741-8).
 52. Zeng W.T., Sun X.T., Tang K. et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke.* 2015; 46(1): 157–63. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006881>.
 53. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. et al.; ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013; 127(2): 224–32. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128>.
 54. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H. et al. A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(3): e000250. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000250>.

55. Sulzgruber P, Wassmann S., Semb A.G. et al. Oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: A current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(3): 171–80. <https://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz016>.
56. Chang T.Y., Lip G.Y.H., Chen S.A., Chao T.F. Importance of risk reassessment in patients with atrial fibrillation in guidelines: assessing risk as a dynamic process. *Can J Cardiol.* 2019; 35(5): 611–18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2019.01.018>.
57. Yoon M., Yang P.S., Jang E. et al. Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischaemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Thromb Haemost.* 2018; 118(7): 1296–304. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1651482>.
58. Chao T.F., Liao J.N., Tuan T.C. et al. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA2DS2-VASc score of 0 (males) or 1 (females); implications for reassessment of stroke risk in initially 'low-risk' patients. *Thromb Haemost.* 2019; 119(7): 1162–70. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1683933>.
59. Chao T.F., Chiang C.E., Chen T.J. et al. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2019; 170(9): 663–64. <https://dx.doi.org/10.7326/M18-1177>.
60. Sulzgruber P., Doehner W., Niessner A. Personalized anti-thrombotic management of patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1 – a statement of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and ESC Council on Stroke. *Eur Heart J.* 2021; 42(5): 541–43 <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1081>.
61. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365(11): 981–92. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
62. Van Ganse E., Danchin N., Mahe I. et al. Comparative safety and effectiveness of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: The NAXOS study. *Stroke.* 2020; 51(7): 2066–75. <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028825>.

Поступила/Received: 12.01.2022

Принята в печать/Accepted: 20.05.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Татьяна Владимировна Адашева, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва ул. Делегатская, д. 20., стр. 1. E-mail: adashtv@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Елена Ивановна Саморукова, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: wlrad@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-1348>

Екатерина Евгеньевна Губернаторова, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: creativone@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Елена Георгиевна Лобанова, д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: e.g.lobanova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-5815-2942>

Наталья Борисовна Шахрай, к.м.н., доцент кафедры терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва ул. Делегатская, д. 20., стр. 1. E-mail: nholodkova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-1064>

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana V. Adasheva, MD, professor, professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: adashtv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Elena I. Samorukova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of polyclinic therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: wlrad@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8912-1348>

Ekaterina E. Gubernatorova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of polyclinic therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: creativone@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4149-9497>

Elena G. Lobanova, MD, professor of the Department of pharmacology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: e.g.lobanova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/000-0002-5815-2942>

Natalya B. Shakhrai, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: nholodkova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-1064>

©О.И. Боева, В.А. Кокорин, В.В. Латий, 2023

ЛИПИДСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

О.И. БОЕВА¹, В.А. КОКОРИН², В.В. ЛАТИЙ³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, г. Москва



Аннотация. Снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий пропорционально абсолютному снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), являющегося основной целью терапии, независимо от способа снижения. За последние десятилетия терапевтические алгоритмы коррекции гиперхолестеринемии были усовершенствованы, что обеспечило клинические преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов. Предлагаемый обзор посвящен доступным в настоящее время препаратам для снижения уровня липидов: статинам, эзетимибу, ингибиторам PCSK9 (моноклональным антителам, препарату малой интерферирующей РНК) и бемпедоевой кислоте. Также обсуждаются последние изменения в режимах липидснижающей терапии, включая раннее применение комбинаций гиполлипидемических препаратов для достижения относительно низкого целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, бемпедоевая кислота.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.И. Боева, В.А. Кокорин, В.В. Латий. Липидснижающая терапия сегодня и завтра.

Терапия. 2023; 9(4): 77–87.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.77-87>

LIPID-LOWERING THERAPY TODAY AND TOMORROW

BOEVA O.I.¹, KOKORIN V.A.², LATIY V.V.³

¹Central State Medical Academy of the executive office of the President of the Russian Federation, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Polyclinic №1 of the executive office of the President of the Russian Federation, Moscow

Abstract. Reducing the relative risk of cardiovascular events is proportional to the absolute reduction of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol), which is the main goal of therapy, regardless of the method of reduction. During the past decades, therapeutic algorithms of hypercholesterolemia correction have been improved, providing clinical benefits in terms of cardiovascular outcomes. Current review is dedicated to currently available lipid-lowering drugs: statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors (monoclonal antibodies, small interfering RNA preparation) and bempedoic acid. Recent changes in lipid-lowering regimens are also discussed, including the early use of lipid-lowering drug combinations to achieve relatively low LDL-C targets in patients at high/very high CV risk.

Key words: hypercholesterolemia, cardiovascular risk, atherosclerosis, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, bempedoic acid.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Boeva O.I., Kokorin V.A., Latiy V.V. Lipid-lowering therapy today and tomorrow.

Therapy. 2023; 9(4): 77–87.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.77-87>

ВВЕДЕНИЕ

Дислипидемия – один из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) относится к главным причинам атеротромботического процесса и детерминантой сосудистого риска. Считается, что до 2,6 млн (4,5%) смертей в мире ассоциированы с гиперхолестеринемией [1, 2].

Как известно, снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий пропорционально абсолютному снижению уровня ХС ЛНП независимо от способа снижения и без определенного нижнего порога уровня ХС ЛНП. В частности, было отмечено последовательное снижение относительного риска крупных сосудистых событий в популяции при снижении медианного значения ХС ЛНП с 1,6 до 0,5 ммоль/л [1–3].

Как следствие, уровни ХС ЛНП (или холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, в случаях, когда ХС ЛНП нельзя рассчитать) являются основной целью липидснижающей терапии. Выбор интенсивности ЛНП-снижающей терапии основан на уровне кардиоваскулярного риска конкретного пациента (с учетом диагноза, факторов риска и реклассификаторов риска) и базовом уровне ХС ЛНП. Целевые уровни ХС ЛНП для лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска должны быть ниже 1,8 и 1,4 ммоль/л соответственно, со снижением по меньшей мере на 50% от исходного через 8±4 нед терапии как в случае первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [4–6].

Подходы к коррекции гиперхолестеринемии, внедренные и усовершенствованные в последние десятилетия, эффективны в отношении замедления прогрессирования атеросклеротического процесса и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Все известные средства так или иначе воздействуют на рецептор ЛНП – общую детерминанту снижения уровня ХС ЛНП. Немало новых молекул, предназначенных для снижения липидов, находятся в стадии разработки или клинических испытаний.

В фокусе внимания этого обзора – доступные для практического применения в России современные липидкорректирующие агенты.

СТАТИНЫ

Статины – основные средства контроля уровня ХС ЛНП, которые применяются сегодня и, очевидно, будут применяться в ближайшем будущем. Препараты этого класса уменьшают внутрипеченочную выработку холестерина путем конкурентного ингибирования ключевого фермента – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, тем самым ограничивая

преобразование ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, предшественник холестерина. Снижение синтеза холестерина в печени приводит к повышенной экспрессии рецептора ЛНП, увеличению захвата частиц ЛНП гепатоцитами и соответственно снижению уровня холестерина плазмы крови [7].

Сильнодействующие статины в высокой дозе способны снизить уровень ХС ЛНП до 50% с благоприятным влиянием на объем и стабильность атеросклеротической бляшки. Согласно метаанализу 14 рандомизированных клинических испытаний, снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л в результате терапии статинами вызывает уменьшение общей смертности на 12%, а также сокращение частоты других неблагоприятных исходов [2].

Статины обладают различным потенциалом в отношении снижения ХС ЛНП. Например, симвастатин в дозе 10 мг и правастатин 20 мг снижают ХС ЛНП на 27%, симвастатин 40 мг и аторвастатин 20 мг – на 40%, аторвастатин 80 мг и розувастатин 20 мг – на 54%. Максимальное снижение – на 60% – происходит при приеме 40 мг розувастатина. Удвоение дозы статина приводит приблизительно лишь к 6% дальнейшему уменьшению уровня ХС ЛНП. Процент снижения ХС ЛНП аналогичен у пациентов с высоким и низким начальным его уровнем, абсолютное же уменьшение выше, если начальный уровень ХС ЛНП высок [7–9].

Статины также очень эффективны в уменьшении уровня холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС не-ЛВП), и триглицеридов плазмы. Однако снижение триглицеридов коррелирует со степенью снижения ХС ЛНП. При этом процент снижения триглицеридов плазмы зависит от исходного содержания триглицеридов. Учитывая способность статинов уменьшать содержание в плазме ХС ЛНП и триглицеридов/липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), терапия этими препаратами очень эффективно снижает уровень аполипопротеина В [8–10]. Следует отметить, что терапия статинами не дает эффекта в отношении липопротеина (а) и может даже сопровождаться возрастанием его концентрации [11], но при этом несколько повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – от 5 до 10% [9, 12].

Помимо перечисленного, статины обладаютплейотропными эффектами, которые напрямую не связаны с метаболизмом липидов. Так, они оказывают противовоспалительное действие и снижают уровень С-реактивного белка. Среди дополнительных эффектов препаратов этой группы – антипролиферативный, антиоксидантный, антитромботический, улучшение эндотелиальной функции и уменьшение сосудистого ремоделирования. Вносят ли эти плейотропные эффекты вклад в благотворное влияние статинов при ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, неизвестно [13, 14].

Статины имеют разные фармакокинетические свойства, что обуславливает клинически важные различия в их безопасности и лекарственных взаимодействиях.

Большинство статинов липофильно, за исключением гидрофильных правастатина и розувастатина. Липофильные статины легче проникают внутрь клеток, однако клиническое значение этого феномена неизвестно. Выведение статинов в основном происходит через печень и желудочно-кишечный тракт. Почечный клиренс особенно низок у аторвастатина, что делает именно его препаратом выбора у пациентов с серьезной патологией почек. Период полувыведения статинов весьма варьирует: правастатин, симвастатин и флувастатин имеют короткий период полувыведения (1–3 ч), в то время как аторвастатин, розувастатин и питавастатин – длительный. Пациентам с непереносимостью статинов рекомендуется прием препаратов длительного действия через день или дважды в неделю. Короткодействующие статины наиболее эффективны вечером, когда активность ГМГ-КоА редуктазы максимальна, тогда как эффективность статинов длительного действия не зависит от времени суток [15–17].

Особенности метаболизма статинов являются ключевой причиной потенциала межлекарственных и пищекарственных взаимодействий. Симвастатин и аторвастатин метаболизируются ферментами CYP3A4. Флувастатин метаболизируется в основном под действием CYP2C9 с небольшим вкладом CYP2C8. Метаболизм питавастатина и розувастатина минимально связан с CYP2C9. Правастатин вообще не метаболизируется через ферментную систему цитохромов [15–18].

У многих пациентов (от 5 до 70%, по данным разных авторов) наблюдается непереносимость статинов; они могут не переносить полную терапевтическую дозу, имеют нежелательные реакции, в основном мышечные симптомы [19]. Следует подчеркнуть, что частота мышечных симптомов неизменно была ниже в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, чем в обсервационных. Так, недавно проведенное исследование SAMSON (Self-Assessment Method for Statin side-effects Or Nocebo) продемонстрировало, что 90% неблагоприятных симптомов, связанных со статинами, возникали также при приеме плацебо, что является убедительной демонстрацией эффекта ноцебо. Важно отметить, что 50% пациентов, участвовавших в исследовании, смогли успешно возобновить статинотерапию [20]. Тем не менее непереносимость статинов остается одной из основных причин их недостаточного применения и недостижения рекомендованных целевых уровней ХС ЛНП [7].

После многих лет использования статинов было признано, что они повышают риск развития сахар-

ного диабета (СД). В метаанализе 13 испытаний с участием более 90 000 человек в период наблюдения было отмечено увеличение заболеваемости СД на 9% среди пациентов, получавших терапию статинами [21]. Был сделан вывод, что наиболее вероятно ускорение развития СД на фоне статинотерапии происходит у предрасположенных лиц. У пациентов без факторов риска СД лечение статинами, по-видимому, не увеличивает риск развития этого заболевания.

Несмотря на то что FDA обязало предупреждать о вызываемой статинами когнитивной дисфункции, рандомизированные клинические исследования не выявили существенной связи между приемом статинов и развитием когнитивных нарушений [22].

Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии повышенного риска кровоизлияния в мозг при применении статинов в группах первичной профилактики инсульта. Возрастное увеличение риска в группах вторичной профилактики инсульта возможно, но абсолютный риск очень мал, а польза от снижения общего числа инсультов и других сосудистых событий обычно перевешивает этот риск [23].

В исследованиях показано, что патологические изменения печеночных тестов у пациентов, принимающих статины, бывают редко. Повышение уровня трансаминаз при терапии статинами зависит от дозы: гипертрансаминаземия чаще встречается при использовании высоких доз. Перед началом терапии статинами и после изменения дозировки рекомендуется определить показатели функции печени. Рутинный мониторинг печеночных тестов у пациентов, получающих статины, в настоящее время более не рекомендуется.

Если печеночные пробы все же получены во время лечения статинами, не следует чрезмерно беспокоиться по поводу умеренно повышенного уровня трансаминаз (менее трех верхних границ нормы). Если уровень трансаминаз превышает верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 3 раза, анализ следует повторить. В случае сохранения гипертрансаминаземии на уровне более трех ВГН терапию статинами следует прекратить и провести обследование пациента для уточнения возможных причин этого явления [24].

В исследованиях частота развития печеночной недостаточности у пациентов, принимающих статины, очень похожа на наблюдаемую в общей популяции частоту: ~1 случай на миллион пациенто-лет [25]. Таким образом, серьезные повреждения печени при статинотерапии редки. Не оправдано применение статинов при заболеваниях печени в период активности в случае выраженного (>3 ВГН) повышения уровня трансаминаз [24].

Статины противопоказаны беременным и кормящим. У женщин детородного возраста отмена препаратов этой группы должна предшествовать отмене контрацептива [23].

На результаты статинотерапии, согласно данным генно-кандидатных исследований и полногеномных анализов ассоциаций, могут оказывать влияние варианты нуклеотидной последовательности («полиморфизмы») многочисленных генов (апопротеинов, сортилина, холестеринавого транспортера, митохондриальных ферментов, АТФ-зависимых кассетных переносчиков, ферментов биосинтеза коэнзима Q, представителей кинезинов и др.) [26]. Некоторые из обозначенных проблем может решить внедрение в практику новых гиполипидемических препаратов с другими механизмом действия и иной фармакокинетикой. При этом новые лекарства не обязательно должны стать альтернативой статинам во всех клинических ситуациях.

ЭЗЕТИМИБ

Источником холестерина в кишечнике выступает потребляемая пища, но главным образом – желчные кислоты. Эзетимиб предотвращает всасывание холестерина из кишечника, блокируя белок Niemann-Pick C1-like 1, что влечет за собой снижение доставки холестерина в печень, уменьшение содержания холестерина в печени и увеличение экспрессии рецепторов ХС ЛНП. Эзетимиб используется в качестве дополнения к терапии статинами, так как он эффективно самостоятельно снижает уровень ХС ЛНП на 15–20%, как это наблюдается при соответствующей диетотерапии, и до 65% – в комбинации со статинами. Рекомендуется принимать одну таблетку эзетимиба (10 мг/сут) во время еды или между приемами пищи. Возможные нежелательные реакции препарата включают головную боль и/или диарею ($\geq 1\%$), миалгию и/или повышение результатов функциональных печеночных проб (0,1–1%) и реакции гиперчувствительности (сыпь, ангионевротический отек) или миопатию (<0,1%) [27–29].

Эзетимиб не обладает значительным ингибирующим или индуцирующим действием на изоферменты цитохрома P450, что объясняет ограниченное число его лекарственных взаимодействий. Не требуется коррекции дозы препарат у пациентов с хроническими заболеваниями почек или легкой печеночной дисфункцией (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью). Безопасность применения эзетимиба при беременности и кормлении грудью не ясна [30].

В исследовании IMPROVE-IT с участием 18 144 пациентов, перенесших острый коронарный синдром в течение 10 дней до включения в исследование, которые были рандомизированы для лечения комбинацией симвастатина (40 мг) и эзетимиба (10 мг) или симвастатина (40 мг) и плацебо, частота событий (оценка по методу Каплана–Мейера) для первичной конечной точки

(совокупность сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, требующей повторной госпитализации, коронарной реваскуляризации (≥ 30 дней после рандомизации) или нефатального инсульта) через 7 лет составила 32,7% в группе симвастатина–эзетимиба по сравнению с 34,7% в группе монотерапии симвастатином (разница абсолютного риска 2,0 процентных пункта; отношение рисков (ОР) 0,936; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,89–0,99; $p=0,016$) [29].

ИНГИБИТОРЫ PCSK9

Пропотеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – это сериновая протеаза, экспрессируемая в основном в печени, которая нацелена на рецептор ЛНП. Она способствует лизосомно-опосредованной деградации рецепторов, тем самым уменьшая их рециркуляцию и снижая скорость удаления циркулирующих частиц ЛНП с последующим увеличением концентрации ХС ЛНП в крови. Поэтому снижение уровня PCSK9 оказывает благоприятное воздействие на уровень ХС ЛНП [7, 31, 32].

Моноклональные антитела против PCSK9

Были разработаны два человеческих моноклональных антитела против PCSK9 (PCSK9 mAbs), алирокумаб и эволокумаб, которые широко используются в качестве терапевтического средства у пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском в дополнение к диете, максимально переносимой дозе статинов с эзетимибом или без него или даже самостоятельно при непереносимости иных видов гиполипидемической терапии. Было показано, что PCSK9 mAbs стабильно снижают уровень ХС ЛНП до 60%. Также было установлено, что они снижают уровень апопротеина В на 40–50%, липопротеина (а) – на 30–40% и триглицеридов – на 8–10%, а также повышают уровень ХС ЛВП на 8–10% и апопротеина А1 – на 4–5% [33, 34]. Практически, между этими препаратами нет значимых различий, как и нет исследований с их прямым сравнением.

Алирокумаб выпускается в одноразовых дозах 75 или 150 мг в одноразовой заправленной шприц-ручке или шприце. Рекомендуются начальная доза препарата составляет 75 мг, которую вводят подкожно 1 раз в 2 нед. Альтернативная начальная доза алирокумаба – 300 мг 1 раз в 4 нед. В настоящее время не существует педиатрической дозировки этого препарата.

Эволокумаб производится в дозировках 140 и 420 мг/3,5 мл. Для взрослых и детей в возрасте 10 лет и старше с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией доза препарата составляет 140 мг каждые 2 нед или 420 мг 1 раз в месяц, вводимых

подкожно. Для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией дозировка равна 420 мг подкожно 1 раз в месяц, но может быть увеличена до 420 мг каждые 2 нед, если клинически значимый ответ не достигнут в течение 12 нед.

Побочные реакции PCSK9 mAbs включают реакции в месте инъекции и назофарингит. При их использовании не было отмечено гепатотоксичности, мышечных симптомов или повышения уровня мышечных ферментов, повышенного риска когнитивных нарушений, а также клинически значимых лекарственных взаимодействий [35, 36].

Два многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных исследования продемонстрировали снижение частоты неблагоприятных исходов на фоне терапии PCSK9 mAbs.

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES приняли участие 18 924 пациента с острым коронарным синдромом и уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ мг/дл на максимально переносимой дозе статинов. Алирокумаб снизил первичную конечную точку (совокупность смерти от ишемической болезни сердца и ишемического инсульта, нефатального острого инфаркта миокарда, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей госпитализации), а также смертность от любых причин на 15% за средний период наблюдения 2,8 года [35].

В исследовании FOURIER были включены 27 564 пациента с атеросклеротическим ССЗ стабильного течения и дополнительными факторами риска. Лечение эволокумабом позволило снизить первичную конечную точку исследования (совокупность сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии) на 15% в течение среднего периода наблюдения 2,2 года [36]. Результаты обоих исследований показали низкую частоту нежелательных явлений на фоне применения ингибиторов PCSK9 без каких-либо различий в подгруппах.

Субанализ исследования ODYSSEY OUTCOMES продемонстрировал, что клиническая польза алирокумаба тем выше, чем выше уровень сердечно-сосудистого риска пациента, включая наличие таких факторов, как высокий исходный уровень ХС ЛНП ($>2,6$ ммоль/л) [35], многососудистое поражение и СД [37, 38]. Кроме того, исследовавшийся препарат оказался клинически эффективным в виде монотерапии для снижения уровня холестерина [39].

Субанализ исследования FOURIER подтвердил более выраженное снижение относительного риска неблагоприятных событий при использовании эволокумаба у пациентов с недавним инфарктом миокарда (<2 лет), у больных с двумя и более предшествующими инфарктами, а также у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла по сравнению с пациентами без такового [40].

Недавно были опубликованы данные длительного наблюдения. Результаты исследования FOURIER-OLE свидетельствуют, что долгосрочное снижение уровня ХС ЛНП с помощью эволокумаба ассоциируется с устойчиво низкой частотой неблагоприятных событий в течение периода более 8 лет и дальнейшим снижением числа сердечно-сосудистых событий, по сравнению с отсроченным началом лечения [41].

Также было установлено, что PCSK9 mAbs оказывают влияние на атеросклеротический процесс. В исследовании Glagov 968 пациентов с ишемической болезнью сердца получали эволокумаб или плацебо в течение 76 нед. Для определения объема коронарной атеромы им была выполнена серия внутрисосудистых ультразвуковых исследований. Лечение эволокумабом ассоциировалось со снижением уровня ХС ЛНП (0,9 против 2,4 ммоль/л в группе плацебо), уменьшением объема атеромы ($-0,95$ против $+0,05\%$) и значительно большей долей больных с регрессией бляшек (64,3 против 47,3%) [42]. Комбинация статинов с эволокумабом в исследовании HYUGENS сопровождалась благоприятными изменениями в виде стабилизации и регрессии коронарного атеросклероза [43]. В исследовании PACMAN-AMI применение алирокумаба 150 мг (раз в две недели) в течение 24 ч после чрескожного коронарного вмешательства по поводу острого инфаркта миокарда в дополнение к розувастатину в высокой дозе привело к большему снижению бремени атеросклероза на 52-й неделе в не инфаркт-ассоциированных коронарных артериях [44]. Аналогичные эффекты были описаны в отношении бляшек в сонных артериях [45, 46].

Малые интерферирующие РНК (миРНК)

Использование миРНК представляет собой еще одну стратегию снижения уровня PCSK9. Эти двухцепочечные РНК блокируют экспрессию определенных генов с комплементарными нуклеотидными последовательностями, избирательно блокируя трансляцию комплементарных целевых матричных РНК. Инклизирин представляет собой синтетическую миРНК длительного действия, конъюгированную с GalNac3 (N-ацетил галактозамин), вводимую подкожно. Данный комплекс связывается с асиалогликопротеиновым рецептором гепатоцитов, в результате чего происходит поглощение инклизирана и подавление выработки печеночного PCSK9, что приводит к увеличению количества рецепторов ЛНП в мембранах гепатоцитов и последующему снижению уровня циркулирующего ХС ЛНП [47].

Исследования инклизирана I–II фазы проводились в 2014–2018 гг., III фазы – в 2017–2019 гг. Препарат был разрешен к применению в США и Европе в 2020 и 2021 гг. соответственно, в России – в 2022 г. Эффективность и безопасность инклизир-

рана была изучена в популяциях с установленным высоким риском развития атеросклеротических ССЗ или семейной гиперхолестеринемией в ходе международной программы ORION [48–50].

Показано, что инклизирин обеспечивает устойчивое снижение уровня ХС ЛНП на 60% в течение 18 мес наблюдения без каких-либо нежелательных реакций, связанных с воспалением или иммунной активацией, а также побочных эффектов со стороны печени, почек или мышц. Кроме того, при нарушении функции почек не требуется коррекция дозы препарата [48–50].

Важнейшим вопросом доказательной базы является влияние инклизирана на твердые конечные точки. Предварительные результаты ORION-4 свидетельствуют о потенциальной клинической пользе в виде снижения частоты комбинированной конечной точки, включая большие сердечно-сосудистые события (ОР 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,94) [51, 52]. В стадии изучения также находится вопрос о возможности применения инклизирана у больных, которым не требуются высокие дозы статинов для достижения целевого уровня ХС ЛНП (ORION-PREVENT-2) [53]. Кроме того, предстоит решить вопрос: в каком возрасте необходимо начинать терапию инклизираном у детей с генетически доказанной гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии [54].

Применение инклизирана предполагает нечастое, удобное введение дважды в год, что должно улучшить комплаентность и приверженность пациентов к липидснижающей терапии. Одно из основных ограничений в использовании анти-PCSK9 агентов — их высокая стоимость. В большинстве стран, в том числе в России, их применение ограничено пациентами с высоким/очень высоким риском, требует предварительного разрешения в соответствии с местными условиями льготного обеспечения [55, 56].

БЕМПЕДОЕВАЯ КИСЛОТА

Активированная бемпедоевая кислота (БК) конкурентно ингибирует аденозинтрифосфатцитратлиазу, что вызывает снижение уровня ацетил-КоА и подавление синтеза холестерина на более раннем этапе, чем ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы [5]. Кроме того, активация АМФ-активируемой протеинкиназы приводит к ингибирующему фосфорилированию ГМГ-КоА-редуктазы и снижению выработки провоспалительных цитокинов и хемокинов в макрофагах [57, 58]. Однако в человеческой клетке, по-видимому, актуален только первый механизм [59].

Из особенностей фармакодинамики важное значение имеет необходимость активации бемпедоевой кислоты после поступления в организм путем этерификации микросомальной ацил-КоА

синтетазой длинноцепочечных жирных кислот. Требуемая для этого изоформа фермента экспрессируется тканеспецифично и отсутствует, например, в скелетных миоцитах. Таким образом, данное пролекарство не активируется в скелетных мышцах, что сопровождается меньшей частотой неблагоприятных мышечных симптомов, чем при терапии статинами [60].

К настоящему времени краткосрочные исследования показали эффективность БК в снижении уровня ХС ЛНП и относительную безопасность. В первом исследовании второй фазы, которое длилось 12 нед и включало 177 пациентов, уровень ХС ЛНП значительно снизился в среднем на 18, 25 и 27% на фоне применения БК в дозе 40, 80 и 120 мг соответственно наряду с уменьшением уровня других атерогенных биомаркеров — апопротеина В, ХС не-ЛВП и частиц ЛНП. В другом исследовании эффективность БК в дозах 120 и 180 мг или плацебо в дополнение к продолжающейся терапии статинами оценивали у 134 пациентов в течение 12 нед. Препарат снизил уровень ХС ЛНП на 24% больше, чем плацебо (-4,2%); также было отмечено относительно более значительное снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка, аполипопротеина В, ХС не-ЛВП и общего холестерина. Существенного влияния БК на уровень ХС ЛВП и триглицеридов не наблюдалось. В случаях нежелательных мышечных симптомов количество прекращений приема препарата и количество тестов на безопасность в совокупности было аналогично плацебо [61].

В исследовании CLEAR Harmony были включены 2230 пациентов с атеросклеротическими ССЗ и/или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с уровнем ХС ЛНП >70 мг/дл на фоне лечения максимально переносимой дозой статинов, рандомизированных для приема БК (180 мг) или плацебо. Оценка через 12 нед показала, что средний уровень ХС ЛНП снизился на 18,1% по сравнению с плацебо [62]. В исследовании CLEAR Serenity, 24-недельном рандомизированном исследовании третьей фазы, 345 пациентов с непереносимостью статинов были рандомизированы для приема БК или плацебо. На 12-й неделе в группе, получавшей БК, было отмечено значительное уменьшение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем (-21,4%) и меньшая частота миалгии по сравнению с плацебо (4,7 против 7,2% соответственно) без существенных изменений уровня ХС ЛВП и триглицеридов [63].

Эффективность и безопасность БК в комбинации с эзетимибом изучалась в исследовании CLEAR Tranquilly, в которое вошли 269 участников с непереносимостью статинов. После 4-недельного приема эзетимиба 10 мг пациенты были рандомизированы для дополнительного приема БК (180 мг) или плацебо в течение 12 нед. БК снизила

уровень ХС ЛНП на 28,5% по сравнению с плацебо. Комбинация была признана безопасной и эффективной без существенных различий с плацебо по частоте и структуре побочных эффектов [64].

К наиболее частым нежелательным явлениям, связанным с терапией БК, относятся инфекции мочевыводящих путей (4,5%), снижение скорости клубочковой фильтрации (0,7%), головная боль (2,8%), гиперурикемия (2,1%) и подагра (1,4%) [65]. С другой стороны, применение БК ассоциировалось со снижением риска развития или обострения СД [66].

Первое рандомизированное исследование по изучению влияния БК на сердечно-сосудистые события у пациентов с непереносимостью статинов, предрасположенных к ССЗ или имеющих ССЗ с участием 13 970 пациентов (CLEAR Outcomes) продемонстрировало, что применение БК снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [67].

Таким образом, БК является полезным дополнением к терапии, снижающей уровень ХС ЛНП, в частности у пациентов, принимающих статины или эзетимиб, или с непереносимостью статинов, когда уровень ХС ЛНП остается выше целевого. Место и особенности применения БК в режимах липидснижающей терапии будут уточнены после получения результатов текущих исследований влияния на сердечно-сосудистые исходы.

ПРОБЛЕМЫ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

С началом постстатиновой эры и внедрением в практику инновационных препаратов возрастает тревога по поводу увеличения расходов на здравоохранение. Опубликованные данные свидетельствуют о росте расходов на фармацевтику, в том числе в области липидологии, почти вдвое за последние несколько лет в экономически развитых странах [68]. Безусловно, связанные с такой терапией затраты следует оценивать в контексте спасенных жизней, предотвращенных сердечно-сосудистых катастроф и госпитализаций, процедур и вмешательств. Однако нельзя не признать, что отсутствие ощутимой пользы от используемых ресурсов не оправдывает их применения. Для того чтобы ожидаемая ценность перешла в фактическую, препарат должен применяться не только корректно, но и длительно, а это означает, что пациент должен быть полностью и безусловно привержен лечению [69].

Лечение такого бессимптомного состояния, как дислипидемия, представляет собой сложную задачу по обеспечению оптимальной приверженности терапии [70]. Широкая распространенность несоблюдения режима лечения является доказанным фактом. В исследованиях с длительным периодом наблюдения приверженность долгосрочной тера-

пии оказалась низкой и со временем продолжала снижаться. Поэтому врачи осознают, что многие, если не большинство пациентов, не будут принимать назначенные им лекарства или будут нарушать рекомендованную схему приема [71].

Поскольку результаты лечения напрямую связаны с отношением пациента к терапии, приверженность должна быть первым фактором, который оценивает врач, когда клинические цели не достигнуты. Ни один препарат, даже если он эффективен, не может работать, если пациент его не принимает. По мнению многих медицинских работников, понятие «приверженность лечению», в отличие от словосочетания «соблюдение рекомендаций», подразумевает, что план лечения основан на договоренности врача и пациента о том, что пациент осознанно соблюдает предписанный режим лечения, а врач этому содействует [72].

Наиболее разумным решением проблемы неприверженности представляется формирование своего рода альянса врача и пациента. Задача такого альянса — добиться удовлетворенности пациента общением с лечащим врачом в виде достижения необходимого уровня информированности о рисках, которые несет дислипидемия, целях и важности терапии, потенциальных факторах неприверженности. При этом необходимо применять четкие и доступные формулировки, проверять фактическое понимание и усвоение пациентом предоставленной информации, согласовывать план лечения и проверять приверженность терапии при динамическом наблюдении [73].

Особую актуальность проблема приверженности приобретает в связи с обновлением подхода к липидснижающей терапии.

ОБНОВЛЕНИЕ ПАРАДИГМЫ РЕЖИМОВ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Сегодня мы констатируем, что необходимость достижения относительно низких целевых уровней ХС ЛНП у пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском на фоне появления новых мощных препаратов привела к изменению режимов коррекции дислипидемии как в первичной, так и вторичной профилактике. Это стало очевидным после выхода в свет не только соответствующих актуальных рекомендаций профессиональных сообществ во всем мире [5, 6], но и в связи с публикацией экспертного консенсуса о роли нестатиновой терапии для снижения уровня ХС ЛНП в управлении риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [74].

Наиболее важным стало то, насколько эффективно, безопасно и быстро происходит снижение уровня ХС ЛНП, а не то, каким образом это достигается. Допустимо использование любого доступного препарата или их комбинации в рамках реко-

мендованных в настоящее время режимов снижения уровня липидов, если это позволяет достичь целевого уровня ХС ЛНП.

Как это наблюдается в лечении иной сердечно-сосудистой патологии, например гипертонической болезни, при терапии дислипидемии предпочтительна ранняя (на старте) комбинированная терапия. Это позволяет избежать ненужных шагов и быстрее достичь целевых уровней липидов с меньшим количеством побочных эффектов. Можно констатировать постепенный переход от высокоинтенсивной монотерапии статинами для всех к интенсивной терапии статинами в сочетании с эзетимибом. При этом фиксированная комбинация препаратов в одной таблетке лучше с точки зрения приверженности.

Раннее применение комбинаций с ингибиторами PCSK9 также будет находить все больше показаний в свете новых данных рандомизированных исследований о клинической пользе, безопасности и эффективности относительно низкого уровня ХС ЛНП. Как известно, дополнительный анализ результатов исследования FOURIER продемонстрировал статистически значимое снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных высокими рисками при снижении ХС ЛНП <0,5 и <1,3 ммоль/л [36].

В клинических рекомендациях Минздрава России, утвержденных в 2023 г., в частности указано, что у больных очень высокого риска со значительно повышенным уровнем ХС ЛНП (>4,0 ммоль/л)

рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле. А вот комбинацию статина в максимально переносимой дозе с эзетимибом и ингибитором PCSK9 (алирокумабом, эволокумабом или инклизаном) рекомендуется рассмотреть на старте лечения у больных экстремального или очень высокого риска с уровнем ХС ЛНП >5,0 ммоль/л [6].

В России в настоящее время доступны фиксированные комбинации эзетимиба с симвастатином, аторвастатином, розувастатином и бемпедоевой кислотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия возможности достижения рекомендуемых целевых уровней ХС ЛНП были расширены. Благоприятное воздействие на атеросклеротический процесс и сердечно-сосудистые исходы, а также относительная безопасность новых лекарственных препаратов и режимов их применения документально подтверждены в рандомизированных клинических испытаниях. У больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска со значительно повышенным уровнем ХС ЛНП рекомендуется рассматривать возможность раннего применения комбинаций липидснижающих препаратов, в том числе на старте лечения. При этом преимущественно обладают фиксированные комбинации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization. 2010. URL: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ (date of access – 01.05.2023).
2. Ridker P.M. LDL cholesterol: Controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014; 384(9943): 607–17. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61009-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61009-6).
3. Sabatine M.S., Wiviott S.D., Im K. et al. Efficacy and safety of further lowering of low-density lipoprotein cholesterol in patients starting with very low levels: A meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(9): 823–28. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2258>.
4. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111–88. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
5. Visseren F.L.J., Mach F., Smulderst Y.M. с соавт. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(7): 191–288. [Visseren F.L.J., Mach F., Smulderst Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(7): 191–288. (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5155>. EDN: VQDNIK.
6. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2023. [Lipid metabolism disorders. Clinical recommendations of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 2023 (In Russ.)]
7. Kosmas C.E., Pantou D., Sourlas A. et al. New and emerging lipid-modifying drugs to lower LDL cholesterol. *Drugs Context*. 2021; 10: 2021–8–3. <https://dx.doi.org/10.7573/dic.2021-8-3>.
8. Ballantyne C.M., Andrews T.C., Hsia J.A. et al.; ACCESS Study Group. Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol*. 2001; 88(3): 265–69. [https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(01\)01638-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(01)01638-1).
9. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C. et al.; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther*. 2004; 26(9): 1388–99. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.09.006>.
10. Stein E.A., Lane M., Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 1998; 81(4A): 66B–69B. [https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00041-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00041-1).
11. van Capelleveen J.C., van der Valk F.M., Stroes E.S. Current therapies for lowering lipoprotein [a]. *J Lipid Res*. 2016; 57(9): 1612–18. <https://dx.doi.org/10.1194/jlr.R053066>.

12. Adams S.P., Tsang M., Wright J.M. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(3): CD008226. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008226.pub3>.
13. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol.* 2005; 16(6): 624–29. <https://dx.doi.org/10.1097/01.mol.0000191913.16321.60>.
14. Joshi P.H., Jacobson T.A. Therapeutic options to further lower C-reactive protein for patients on statin treatment. *Curr Atheroscler Rep.* 2010; 12(1): 34–42. <https://dx.doi.org/10.1007/s11883-009-0075-x>.
15. Sirtori C.R. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014; 88: 3–11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2014.03.002>.
16. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Jan; 17(1): 25–37. doi: 10.1080/14740338.2018.1394455.
17. Awad K., Serban M.C., Penson P. et al.; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol.* 2017; 11(4): 972–85.e9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.001>.
18. Kellick K.A., Bottorff M., Toth P.P. The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3 Suppl): S30–46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.010>.
19. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24(10): 1057–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.05.009>.
20. Krishnamurthy A., Bradley C., Ascunze R., Kim S.M. SAMSON and the nocebo effect: Management of statin intolerance. *Curr Cardiol Rep.* 2022; 24(9): 1101–8. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-022-01729-x>.
21. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010; 375(9716): 735–42. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6).
22. Rojas-Fernandez C.H., Goldstein L.B., Levey A.I. The National Lipid Association's Safety Task Force. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3 Suppl): S5–16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.013>.
23. Newman C.B., Preiss D., Tobert J.A. American Heart Association Clinical Lipidology, Lipoprotein, Metabolism and Thrombosis Committee, a Joint Committee of the Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; and Stroke Council. Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39(2): e38–e81. <https://dx.doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>.
24. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A.; The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014 May-Jun; 8(3 Suppl): S47–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.011>.
25. Russo M.W., Scobey M., Bonkovsky H.L. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis.* 2009; 29(4): 412–22. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1240010>.
26. Nikolic D., Banach M., Chianetta R. et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future. *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19(5): 601–15. <https://dx.doi.org/10.1080/14740338.2020.1747431>.
27. Kosoglou T., Statkevich P., Johnson-Levonas A.O. et al. Ezetimibe: A review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(5): 467–94. <https://dx.doi.org/10.2165/00003088-200544050-00002>.
28. Vavlukis M., Vavlukis A. Adding ezetimibe to statin therapy: Latest evidence and clinical implications. *Drugs Context.* 2018; 7: 212534. <https://dx.doi.org/10.7573/dic.212534>.
29. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372(25): 2387–97. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
30. Ezetimibe (Zetia) Use During Pregnancy. URL: [Drugs.com](https://www.drugs.com). Archived from the original on 05 May 2023. Retrieved 05 May 2023 [date of access – 01.05.2023].
31. Stoekenbroek R.M., Lambert G., Cariou B., Hovingh G.K. Inhibiting PCSK9 – Biology beyond LDL control. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 15(1): 52–62. <https://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0110-5>.
32. Kosmas C.E., DeJesus E.. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: An emerging chapter in the field of clinical lipidology. *Enliven Clin Cardiol Res.* 2015; 2 :E1. URL: <https://www.enlivenarchive.org/articles/proprotein-convertase-subtilisinkexin-type-9-inhibitors-an-emerging-chapter-in-the-field-of-clinical-lipidology.pdf> [date of access – 01.05.2023].
33. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1500–9. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500858>.
34. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1489–99. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501031>.
35. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018; 379(22): 2097–107. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
36. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(18): 1713–22. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
37. Ray K.K., Colhoun H.M., Szarek M. et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(8): 618–28. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5).
38. Jukema J.W., Szarek M., Zijlstra L.E. et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(9): 1167–76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>.
39. Diaz R., Li Q.H., Bhatt D.L. et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Intensity of statin treatment after acute coronary syndrome, residual risk, and its modification by alirocumab: Insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2021; 28(1): 33–43. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487320941987>.
40. Gencer B., Mach F., Murphy S.A. et al. Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: A prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(8): 952–57. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0882>.

41. Gaba P., O'Donoghue M.L., Park J.G. et al. Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: An analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*. 2023; 147(16): 1192–203. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399>.
42. Nicholls S.J., Puri R., Anderson T. et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(22): 2373–84. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.
43. Nicholls S.J., Kataoka Y., Nissen S.E. et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022; 15(7): 1308–21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>.
44. Raber L., Ueki Y., Otsuka T. et al; PACMAN-AMI collaborators. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: The PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA*. 2022; 327(18): 1771–81. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.5218>.
45. Sun J., Lepor N.E., Canton G. et al. Serial magnetic resonance imaging detects a rapid reduction in plaque lipid content under PCSK9 inhibition with alirocumab. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021; 37(4): 1–8. <https://dx.doi.org/10.1007/s10554-020-02115-w>.
46. Lepor N.E., Sun J., Canton G. et al. Regression in carotid plaque lipid content and neovasculature with PCSK9 inhibition: A time course study. *Atherosclerosis*. 2021; 327: 31–38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.008>.
47. Khvorova A. Oligonucleotide therapeutics – A new class of cholesterol-lowering drugs. *N Engl J Med*. 2017; 376(1): 4–7. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1614154>.
48. German C.A., Shapiro M.D. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: A new approach to targeting PCSK9. *BioDrugs*. 2020; 34(1): 1–9. <https://dx.doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6>.
49. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D. et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020; 382(16): 1507–19. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
50. Wright R.S., Collins M.G., Stoekenbroek R.M. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, efficacy, and safety of inclisiran: An analysis of the ORION-7 and ORION-1 studies. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(1): 77–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.08.021>.
51. Mercep I., Friscic N., Strikic D., Reiner Z. Advantages and disadvantages of inclisiran: A small interfering ribonucleic acid molecule targeting PCSK9 – A narrative review. *Cardiovasc Ther*. 2022; 2022: 8129513. <https://dx.doi.org/10.1155/2022/8129513>.
52. Ray K.K., Raal F.J., Kallend D.G. et al. ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: A patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023; 44(2): 129–38. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac594>.
53. ClinicalTrials.gov. NCT0503428, study of inclisiran to prevent cardiovascular (CV) events in participants with established cardiovascular disease (VICTORION-2P). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0503428> (date of access – 01.05.2023).
54. Reijman M.D., Schweizer A., Peterson A.L.H. Rationale and design of two trials assessing the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in adolescents with homozygous and heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29(9): 1361–68. <https://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwac025>.
55. Frampton J.E. Inclisiran: A review in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023; 23(2): 219–30. <https://dx.doi.org/10.1007/s40256-023-00568-7>.
56. Сергиенко И.В., Недогода С.В., Верткин А.Л. с соавт. Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2022; (4): 54–61. [Sergienko I.V., Nedogoda S.V., Vertkin A.L. et al. Topical issues of increasing the availability of innovative therapy and of the organization of medical care for patients with atherosclerotic cardiovascular diseases in the Russian Federation. Expert council. Атеросклероз и дислипидемии = Atherosclerosis and Dyslipidemia. 2022; (4): 54–61 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0006>. EDN: CVUPPX.
57. Bilen O., Ballantyne C.M. Bempedoic acid (ETC-1002): An investigational inhibitor of atp citrate lyase. *Curr Atheroscler Rep*. 2016; 18(10): 61. <https://dx.doi.org/10.1007/s11883-016-0611-4>.
58. Filippov S, Pinkosky SL, Lister RJ, Pawloski C. et al. ETC-1002 regulates immune response, leukocyte homing, and adipose tissue inflammation via LKB1-dependent activation of macrophage AMPK. *J Lipid Res*. 2013; 54(8): 2095–108. <https://dx.doi.org/10.1194/jlr.M035212>.
59. Pinkosky S.L., Groot P.H.E., Lalwani N.D., Steinberg G.R. Targeting ATP-citrate lyase in hyperlipidemia and metabolic disorders. *Trends Mol Med*. 2017; 23(11): 1047–63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.09.001>.
60. Sirtori C.R., Yamashita S., Greco M.F. et al. Recent advances in synthetic pharmacotherapies for dyslipidaemias. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(15): 1576–96. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487319845314>.
61. Ballantyne C.M., McKenney J.M., MacDougall D.E. et al. Effect of ETC-1002 on serum low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy. *Am J Cardiol*. 2016; 117(12): 1928–33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.03.043>.
62. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L. et al. CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019; 380(11):1022–32. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>.
63. Jia X., Virani S.S. CLEAR Serenity Trial: More clarity for the future of bempedoic acid in patients unable to take statins? *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(7): e012352. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.012352>.
64. Ballantyne C.M., Banach M., Mancini G.B.J. et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 195–203. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>.
65. Cicero A.F.G., Pontremoli R., Fogacci F. et al. Effect of bempedoic acid on serum uric acid and related outcomes: A systematic review and meta-analysis of the available phase 2 and phase 3 clinical studies. *Drug Saf*. 2020; 43(8): 727–36. <https://dx.doi.org/10.1007/s40264-020-00931-6>.
66. Cicero A.F.G., Fogacci F., Hernandez A.V., Banach M. Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group and the International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of bempedoic acid for the treatment of hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020; 17(7): e1003121. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003121>.
67. Nissen S.E., Lincoff A.M., Brennan D. et al; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2023; 388(15): 1353–64. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>

68. Hudson V. The dyslipidaemia market. *Nat Rev Drug Discov.* 2014; 13(11): 807–8. <https://dx.doi.org/10.1038/nrd4475>.
69. Sampietro T., Sbrana F., Bigazzi F. et al. The incidence of cardiovascular events is largely reduced in patients with maximally tolerated drug therapy and lipoprotein apheresis. A single-center experience. *Atheroscler Suppl.* 2015; 18: 268–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.040>.
70. Osterberg L., Blaschke T. et al. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005; 353(5): 487–97. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra050100>.
71. Sampietro T., Sbrana F., Bigazzi F. et al. The incidence of cardiovascular events is largely reduced in patients with maximally tolerated drug therapy and lipoprotein apheresis. A single-center experience. *Atheroscler Suppl.* 2015; 18: 268–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.040>.
72. Vermeire E., Hearnshaw H., Van Royen P., Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001; 26(5): 331–42. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x>.
73. Sampietro T., Sbrana F., Bigazzi F. et al.; Certi Study Group. Cost-effectiveness study on the use of PCSK9 inhibitors in Tuscany – CERTI Study. *Italiano Dell'Arterioscler.* 2020; 11: 30–47.
74. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M. et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80(14): 1366–418. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006>.

Поступила/Received: 22.01.2022

Принята в печать/Accepted: 22.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Игоревна Боева, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, врач-терапевт ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ. Адрес: 119002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, к. 1. E-mail: box0271@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1816-8309>

Валентин Александрович Кокорин, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 111539, г. Москва, Вешняковская ул., д. 23. E-mail: valentinkokorin@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

Владимир Владимирович Латий, врач-терапевт ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ. Адрес: 119002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, к. 1. E-mail: vv_00@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5317-0543>

ABOUT THE AUTHORS:

Olga I. Bueva, MD, associate professor, professor of the Department of therapy, cardiology and functional diagnostics with the course of nephrology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, general practitioner of Polyclinic No.1 of the Administration of the President of the Russian Federation. Address: 119002, Moscow, 26/28, building 1 Sivtsev Vrazhek Lane. E-mail: box0271@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1816-8309>

Valentin A. Kokorin, MD, associate professor, professor of the Department of hospital therapy named after academician P.E. Lukomsky of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 111539, Moscow, 23 Veshnyakovskaya Str. E-mail: valentinkokorin@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

Vladimir V. Latiy, general practitioner of Polyclinic No.1 of the Administration of the President of the Russian Federation. Address: 119002, Moscow, 26/28, bldg 1 Sivtsev Vrazhek Lane. E-mail: vv_00@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5317-0543>

© Коллектив авторов, 2023

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АМИЛОИДНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ НА ФОНЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ЛЕЙКОЗА

К.И. КЛЯГИНА¹, Т.В. АДАШЕВА¹, Е.А. МЕРШИНА², Е.И. ГОРУЛЕВА^{3,4}, С.В. СЕМОЧКИН^{5,6}, О.О. ЧЕРНЫШЕВА¹,
Н.Б. ШАХРАЙ¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

²Медицинский научно-образовательный центр ФГАУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

³Больница Центросоюза Российской Федерации, г. Москва

⁴Московский медицинский институт «РЕАВИЗ»

⁵Московский научный исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России, г. Москва

⁶ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



Аннотация. В статье представлен клинический случай амилоидной кардиомиопатии, развившейся на фоне Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов. Описаны этапы диагностического поиска, проанализированы причины поздней диагностики заболевания. Дано патогенетическое обоснование механизмов развития плазмоклеточной моноклональной дискразии на фоне Т-клеточного лейкоза. Представленный клинический случай показывает сложность и многоэтапность диагностики амилоидной кардиомиопатии, необходимость быстрой постановки диагноза из-за быстрого прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: амилоидоз, амилоидная кардиомиопатия AL, Т-клеточный лейкоз, лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: К.И. Клягина, Т.В. Адашева, Е.А. Мершина, Е.И. Горюлева, С.В. Семочкин, О.О. Чернышева, Н.Б. Шахрай. Клинический случай амилоидной кардиомиопатии на фоне Т-клеточного лейкоза.

Терапия. 2023; 9(4): 88–97.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.88-97>

A CLINICAL CASE OF AMYLOID CARDIOMYOPATHY IN ASSOCIATION OF T-CELL LEUKEMIA

KLYAGINAK.I.¹, ADASHEVAT.V.¹, MERSHINAE.A.², GORULEVAE.I.^{3,4}, SEMOCHKINS.V.^{5,6}, CHERNYSHEVA O.O.¹,
SHAKHRAI N.B.¹

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

²Medical scientific and educational center of M.V. Lomonosov Moscow State University

³Hospital of the Centrosoyuz of the Russian Federation, Moscow

⁴Moscow Medical Institute «РЕАВИЗ»

⁵P.A. Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – a branch of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

⁶N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. The article presents a clinical case of amyloid cardiomyopathy that developed in the presence of T-cell leukemia from large granular lymphocytes. The stages of diagnostic search are described, the causes of late diagnosis of the disease are analyzed. Pathogenetic substantiation of the mechanisms of development of plasma cell monoclonal dyscrasia against the background of T-cell leukemia is given. The presented clinical case shows the complexity and multi-stage character of the diagnosis of amyloid cardiomyopathy, need for rapid diagnosis due to the rapid progression of the disease.

Key words: amyloidosis, AL amyloid cardiomyopathy, T-cell leukemia, large granular lymphocyte leukemia.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Klyagina K.I., Adasheva T.V., Mershina E.A., Goruleva E.I., Semochkin S.V., Chernysheva O.O., Shakhrai N.B. A clinical case of amyloid cardiomyopathy in association of t-cell leukemia. Therapy. 2023; 9(4): 88–97.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.88-97>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время мы наблюдаем увеличение интереса к проблеме амилоидоза. С 1999 по 2018 г. публикационная активность, посвященная системному амилоидозу, увеличилась в 10 раз. Это связано с определенным прогрессом в диагностических и терапевтических стратегиях, появлением терапевтических вмешательств, способных улучшить прогноз при этом тяжелом заболевании [1].

Самый важный фактор в клинике амилоидоза и в его системных проявлениях – тип белка, входящего в структуру амилоидной субстанции. В настоящее время описано 36 белков-предшественников: транстиретин, аполипопротеин-1, лизоцим, легкие цепи иммуноглобулинов и т.д. Каждый белок имеет определенную тропность к органам и тканям, что и предопределяет многогранность клинической симптоматики [1]. Амилоидоз – это сосудистый диспротеиноз, нарушение белкового обмена с формированием фибриллярного белка, который аккумулируется в органах и тканях. Основные компоненты таких включений – фибриллярные белки (F-компонент), которые плотно связываются с гликопротеидами плазмы (Р-компонент), хондроитинсульфатами тканей, фибрином, иммунными комплексами, в результате чего формируется очень прочное вещество. Амилоидные депозиты влияют на функцию органов не только за счет механической компрессии; проявляется локальная цитотоксичность, свободные радикалы вступают в действие и запускают повреждение и апоптоз клеток [2, 3].

Основные типы амилоидоза сердца – амилоидоз легких цепей иммуноглобулинов (AL) и транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия (ATTR-КМП). Они составляют до 95% случаев амилоидной кардиопатии (АКМП). К редким случаям АКМП относят следующие белки-предшественники: сывороточный амилоид А, аполипопротеин А1 (ААроА1), тяжелые цепи иммуноглобулинов, альфа цепи фибриногена, гельсолин [4, 5].

Таким образом, при подозрении на АКМП в первую очередь необходимо проведение дифференциальной диагностики между ATTR-КМП и AL-КМП [1]. Актуальность поиска новых методов диагностики и терапии связана, с одной стороны, со значительными трудностями при постановке

диагноза, с другой, с высоким уровнем смертности при амилоидной кардиопатии. Медиана выживаемости нелеченных пациентов с AL-амилоидозом с ХСН составляет <6 мес, а с транстиретиновой кардиомиопатией – менее 4 лет [5, 6].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка 3., 60 лет, 24 ноября 2022 г. поступила в терапевтическое отделение Больницы Центросоюза РФ с жалобами на общую слабость, одышку при умеренной физической нагрузке, онемение кистей обеих рук.

Анамнез заболевания: пациентка считает себя больной с ноября 2021 г., когда у нее впервые возникли давящие боли за грудиной и она была госпитализирована в Региональный сосудистый центр (РСЦ).

При электрокардиографии (ЭКГ) – ритм синусовый, неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ), депрессия сегмента ST до 0,5 мм в I, II, AVL, V3–V6. При эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалась склонность к гипокинезии задней стенки левого желудочка (ЛЖ). Уровень высокочувствительного тропонина – 0,303 нг/мл. Пациентке была проведена коронароангиография (КАГ): гемодинамически значимых поражений коронарного русла выявлено не было, тип кровоснабжения правый. В общем анализе крови наблюдалась нейтропения ($0,71 \times 10^9/\text{л}$) и лимфоцитоз ($6,49 \times 10^9/\text{л}$), однако данные изменения интерпретированы не были. Пациентку выписали из РСЦ с диагнозом «инфаркт миокарда без подъема сегмента ST».

В январе 2022 г. больная обращалась к врачу-неврологу с жалобами на онемение пальцев рук, жжение обеих кистей. При ультразвуковой доплерографии артерий верхних конечностей были обнаружены атеросклеротические бляшки без влияния на кровоток. Была выполнена электронейромиография, диагностировано умеренное демиелинизирующее поражение двигательных и сенсорных волокон n.medialis dextra et sinistra, что характерно для синдрома «карпального канала».

В начале августа 2022 г. в связи с изменениями в общем анализе крови (нейтропения и лимфоцитоз) пациентка обращалась к гематологу, ей было рекомендовано проведение стерильной пункции. В миелограмме: малоклеточный полиморф-

ный стернальный пунктат, местами с агрегацией клеток. Заключение гематолога: «лейкемоидная реакция», рекомендовано динамическое наблюдение.

22 августа 2022 г. больная была госпитализирована в одну из московских клиник с жалобами на слабость и выраженную одышку для обследования и уточнения диагноза.

В общем анализе крови: нейтропения – $0,21 \times 10^9/\text{л}$; лимфоцитоз – $5,47 \times 10^9$; N-концевой пропептид натриуретического гормона (B-типа; NT-proBNP) – 4136 пг/мл; высокочувствительный тропонин – 174 нг/л. В остальных лабораторных исследованиях клинически значимых изменений выявлено не было.

Для исключения системных заболеваний был выполнен иммуноблот, где отмечалось незначительное повышение антинуклеарного фактора (HEp-2) – 1:160, тип свечения – ядерное крапчатое.

Данные ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 90 уд/мин. Рубцовые изменения нижней, переднеперегородочной области левого желудочка.

Данные ЭхоКГ: небольшое увеличение объема левого предсердия (ЛП) и правых камер сердца. Небольшая симметричная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Глобальная систолическая функция ЛЖ значительно снижена. Фракция выброса (ФВ) 22%. Отмечается диффузный гипокинез стенок ЛЖ и незначительная асинхронность их сокращения. Снижение ударного и минутного объемов крови. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 32 мм рт.ст., незначительный перикардиальный выпот.

Данные спекл-трекинг эхокардиографии: визуализация удовлетворительная. Форма ЛЖ сферическая. Глобальная систолическая функция резко снижена (ФВ 20–22%). Зон нарушения локальной сократимости миокарда не обнаружено. Отмечается диффузный гипокинез всех стенок ЛЖ. Показатель глобальной продольной систолической деформации (GLS) равномерно резко снижен до 8–6 (норма до 20–22).

Заключение консилиума: диагноз остается неясен. Подозрение на амилоидную кардиомиопатию. Начато обследование по алгоритму диагностики амилоидоза сердца (рис. 1) [7, 8]:

- скintiграфия с 99m-3,3-дифосфоно-1,2-пропанодикарбоновой кислотой/пирофосфатом/гидрометилendifосфонатом и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ): скintiграфических признаков острого повреждения миокарда не выявлено. Накопления радиофармпрепарата в миокарде, характерного для транстретинового амилоидоза (ATTR), не обнаружено (рис. 2);

- количественное определение свободных легких цепей в сыворотке крови и иммунофиксации сыворотки крови и мочи. Заключение: повышен уровень поликлонального иммуноглобулина А (IgA). Концентрация других иммуноглобулинов в норме. Следовая кроглобулинемия. Значительно увеличено количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Методом количественного определения свободных легких цепей (СЛЦ) в сыворотке установлено повышение СЛЦ- κ (482 мкг/мл, нормальные значения 3,3–15,8) и СЛЦ- λ (2620 мкг/мл, нормальные значения – 3,2–28). В моче белок Бенс–Джонса не обнаружен.

Рис. 1. Алгоритм диагностики амилоидоза сердца*

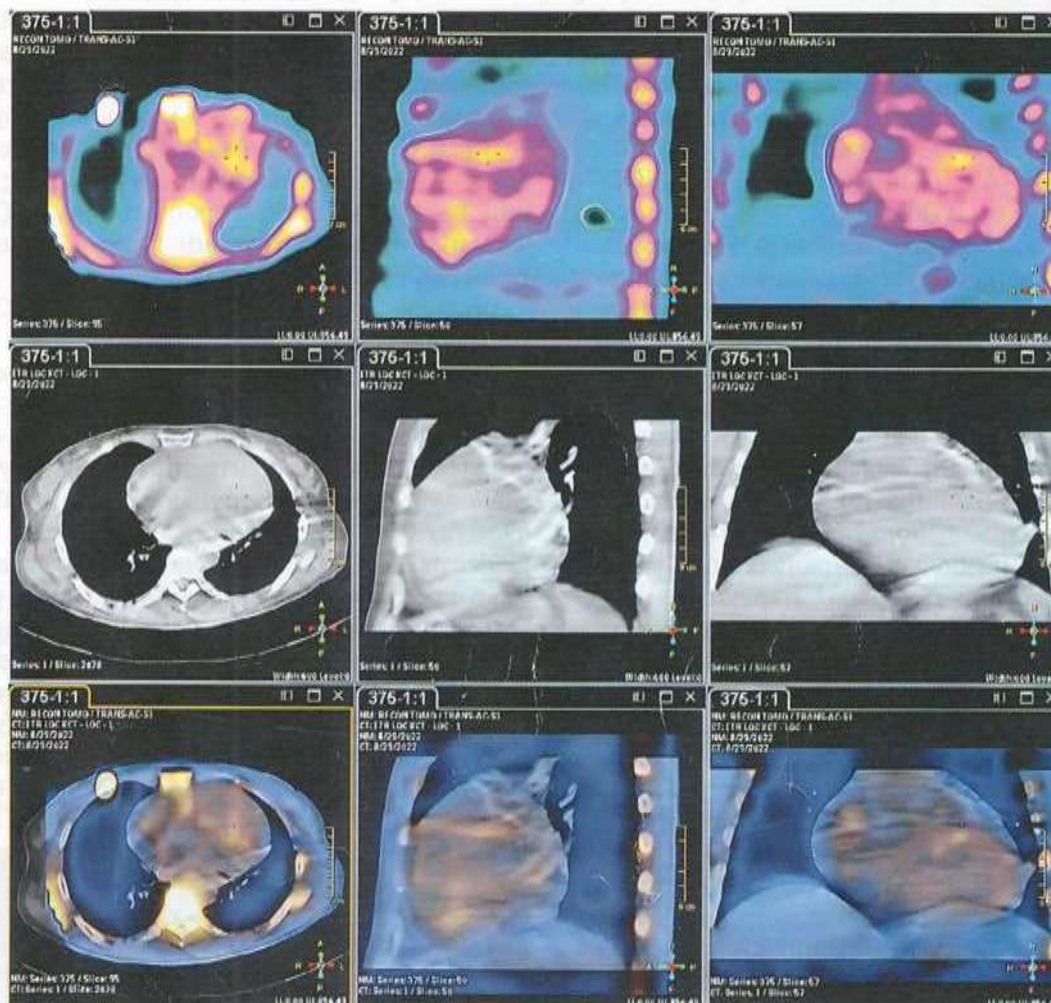
Признаки и симптомы, результаты ЭКГ, ЭхоКГ или МРТ сердца, указывающие на наличие амилоидоза сердца



Примечание: * - адаптировано из [7].

ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Рис. 2. Результаты сцинтиграфии ^{99m}Tc-пирофосфатом у пациентки З.



Примечание: признаков острого повреждения миокарда не выявлено. Накопления радиофармпрепарата в пуле крови. В миокарде накопления радиофармпрепарата, характерного для АТТР-амилоидоза, не выявлено.

Таким образом, АТТР-КМП была исключена. Для подтверждения КМП-АЛ принято решение о проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием гадолинием.

МРТ с гадолинием от 31.08.2022, заключение: общее снижение сократимости миокарда ЛЖ на фоне гипокинеза боковой стенки ЛЖ на всем протяжении, ФВ ЛЖ – 23%. После введения контрастного препарата определяется субэндокардиальное (40–50%) накопление миокардом боковой стенки ЛЖ в базальном сегменте, субэндокардиальное (до 30%) накопление миокардом боковой стенки в среднем и апикальном сегментах, миокардом верхушки ЛЖ с частичным переходом на миокард апикального сегмента нижней стенки, субэндокардиальное (до 20%) накопление миокардом нижней стенки в среднем сегменте. Признаков гиперемии миокарда ЛЖ в раннюю фазу контрастирования не выявлено. Данных в пользу отека

миокарда ЛЖ не получено. Тромбов в полостях желудочков не выявлено. В полости перикарда определяется повышенное количество жидкости толщиной слоя до 15 мм. Заключение: картина характерна для очагового-рубцового поражения миокарда ЛЖ ишемического характера нижнебоковой локализации. Снижение сократимости ЛЖ. Гидроперикард.

При отрицательном результате МРТ сердца с гадолинием вероятность амилоидоза низкая, однако было принято решение провести экстракардиальное гистологическое исследование – колоноскопию с биопсией из тонкой и толстой кишки. При исследовании биопсийного материала при окраске Конго красным амилоид не обнаружен.

Таким образом, диагноз амилоидоза подтвержден не был.

При цитологическом исследовании мазков периферической крови отчетливо визуализировались несколько популяций лимфоидных клеток,

включая лимфоциты небольшого и среднего размера с округлой и неправильной формами ядер с грубым конденсированным хроматином (29%), более крупные активированные лимфоциты (10%) и большие гранулярные лимфоциты (61%). Преобладающая часть атипичных лимфоидных клеток были CD3+, CD2+, CD5+, CD8+, CD16+, CD57±, CD45RA+, TCRαβ+ и CD4-, CD56, CD7-, CD25-, CD10-, CD30-, TCRγδ-. Консультация гематолога: указанный клеточный иммунофенотип более соответствует Т-клеточному лейкозу/лимфоме из больших гранулярных лимфоцитов. Было рекомендовано дополнительно выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфатических узлов и трепанбиопсию подвздошной кости.

В период с августа по ноябрь 2022 г. пациентка дважды госпитализировалась в Республиканскую клиническую больницу по месту жительства с диагнозом «кардиомиопатия. Т-клеточный лейкоз/лимфома из больших гранулярных лимфоцитов с поражением сердца? Нарушения ритма сердца: одиночная наджелудочковая экстрасистолия. Желудочковая экстрасистолия (IVB градация по Лауну), неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ с низкой ФВ (27%), функциональный класс (ФК) IV. Сердечная астма. Гидроперикард. Двусторонний гидроторакс».

Проводилось лечение: бисопролол 1,25 мг, эмпаглифозин 10 мг, валсартан + сакубитрил 25 мг, клопидогрел 75 мг, ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид 75 мг, розувастатин 20 мг.

Анамнез жизни: в 2020 г. пациентке было выполнено оперативное лечение по поводу желчнокаменной болезни — холецистэктомия. Семейный анамнез не отягощен. Вредных привычек не имеет. Аллергоанамнез не отягощен.

Результаты первичного осмотра в Больнице Центросоюза РФ от 24.11.2022: состояние средней тяжести, сознание ясное. Внешних проявлений застойной сердечной недостаточности нет. Отмечается выраженная слабость. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20/мин, SpO₂ 98%. Тоны сердца приглушены, аритмичные за счет экстрасистолии, патологических шумов нет. Пульс 90 уд/мин, удовлетворительного наполнения, аритмичный, экстрасистолия. Артериальное давление (АД): склонность к гипотонии, на правой руке АД 100/60 мм рт.ст., на левой — 110/70 мм рт.ст. При осмотре остальных органов и систем клинических значимых изменений не выявлено.

Результаты лабораторно-инструментального обследования

Общий анализ крови от 24.11.2022: гемоглобин — 137 г/л; эритроциты — 5,19 млн/мкл; лейкоциты — 4,07 тыс/мкл; тромбоциты — 272 тыс/мкл;

нейтрофилы — 12%; лимфоциты — 76%; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 40 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 24.11.2022: аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 113 Ед/л; аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 37 Ед/л; креатинин — 57 мкмоль/л; глюкоза — 4,6 ммоль/л; альбумин — 37,3 г/л; бета-глобулины — 15,3 г/л; гамма-глобулины — 19,0 г/л, слияние β и γ фракций; тропонин I — 1919 нг/л; тиреотропный гормон (ТТГ) — 4,31 мЕд/л; трийодтиронин (Т3) — 2,3 пмоль/л; тироксин (Т4) — 12,18 пмоль/л.

Антитела к миокарду от 24.11.2022: IgG 1:640, миофибриллярный тип.

Общий анализ мочи от 24.11.2022: цвет желтый, прозрачность неполная, плотность — 1030, протеинурия — 30 мг/дл, лейкоцитурия — 8–10 в поле зрения. Концентрация белка в суточной моче — 95,3 мг/л. Суточная экскреция белка — 67 мг/сут.

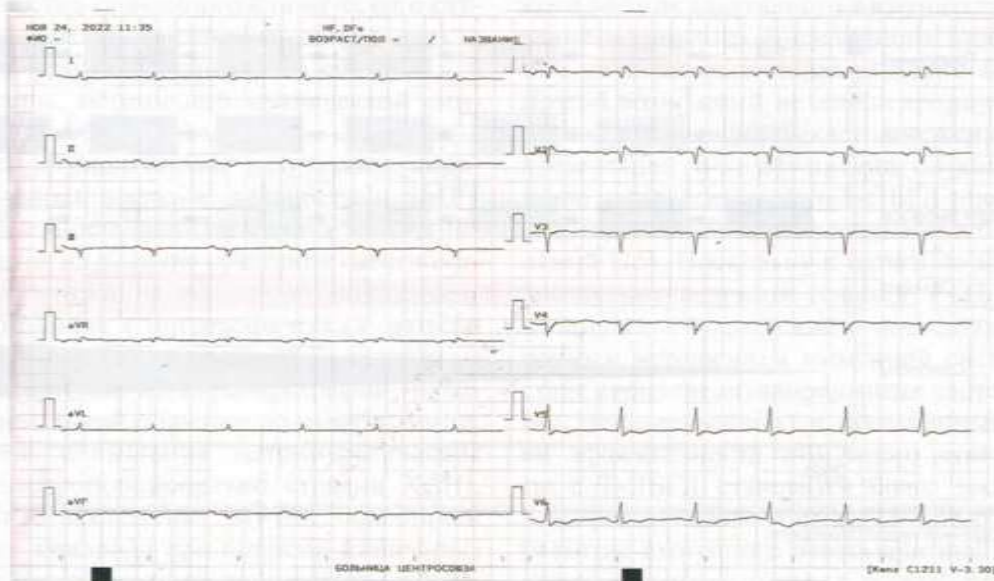
ЭКГ от 24.11.2022: ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 уд/мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (ПВ ЛНПГ). Признаки нарушения внутрижелудочковой проводимости. Атриовентрикулярная (AV) блокада I-й степени. Рубцовые изменения по передней перегородочной верхушечной области и нижней стенке миокарда ЛЖ, вольтаж снижен (рис. 3).

Рентгенография органов грудной клетки, УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости, почек от 25.11.2022: без клинически значимых изменений.

ЭхоКГ от 24.11.2022: расширение ЛП, правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ). Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, гипертрофии ПЖ не выявлено, возможно, повышение эхогенности миокарда. Фракция выброса ЛЖ снижена (29%), ФВ ПЖ сохранена на фоне диффузного гипокинеза и парадоксального движения межжелудочковой перегородки (МЖП). Аннулодилатация кольца трехстворчатого клапана с формированием недостаточности клапана тяжелой степени, остальные клапаны существенно не изменены, недостаточность митрального клапана легкой степени. СДЛА не повышено. Незначительный гидроперикард без признаков сдавления камер сердца (рис. 4).

С целью верификации лейкоза/лимфомы пациентке была проведена трепанбиопсия костного мозга из подвздошной кости. Заключение: в трепан-биоптате морфологическая картина при учете клинических данных требует иммуногистохимического исключения Т-клеточного лейкоза/лимфомы. При проведении иммуногистохимического исследования — иммунофенотип с учетом предоставленных данных проточной цитометрии, лимфоцитогаммы, гемограммы свидетельствует

Рис. 3. Электрокардиограмма пациентки 3.



Примечание: ритм синусовый, правильный. Частота сердечных сокращений 68 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена резко влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки нарушения внутрисердечной проводимости. Атриовентрикулярная (AV) блокада 1-й степени. Рубцовые изменения по передней-перегородочной-верхушечной области и нижней стенке миокарда левого желудочка. Вольтаж снижен.

Рис. 4. Результаты эхокардиографии у пациентки 3.



Примечание: расширение левого предсердия (1). Эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (2). Повышение эхогенности миокарда. Незначительный гидроперикард (3).

в пользу Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов в виду выявления скоплений, в том числе интрасинусоидальных, Т-клеток, коэкспрессирующих CD3+, CD5+, CD8+, CD16+. Таким образом, соблюдены 2 основных и 1 дополнительный диагностические критерии, что, согласно WHO IARC Haematolymphoid Tumours (5th ed.) от 2022 г., является достаточным основанием для выставления диагноза Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов (Т-LGLL).

Анализ клиничко-анамнестических данных и лабораторно-инструментальных обследований

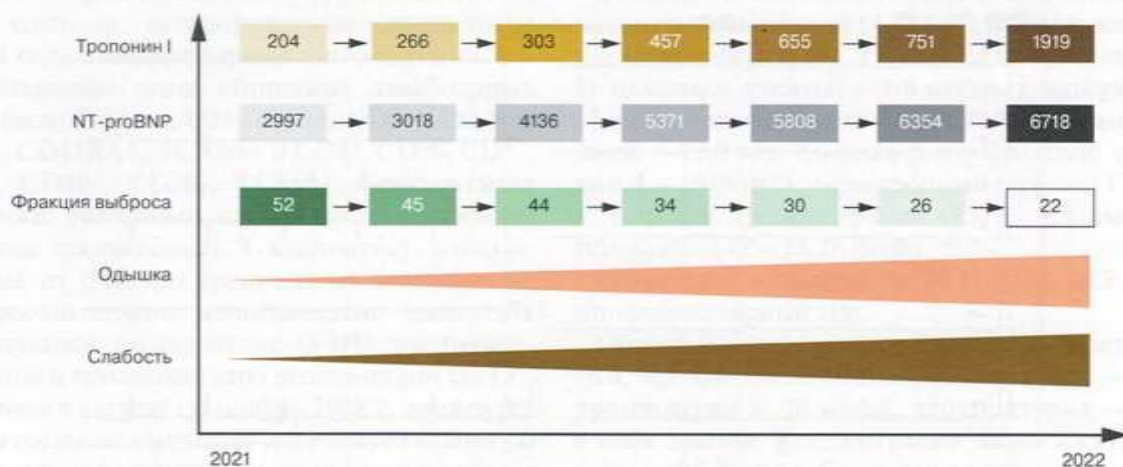
свидетельствовал в пользу наличия у пациентки амилоидной кардиомиопатии:

- ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (29%);
- интактные коронарные артерии (коронарография дважды);
- отсутствие анамнеза гипертонической болезни при наличии гипертрофии миокарда;
- низковольтажная ЭКГ;
- повышение высокочувствительного тропонина, NT-proBNP диспропорционально степени ХСН;
- избыточная секреция СЛЦ- κ и СЛЦ- λ при иммунохимическом исследовании крови.

На рисунке 5 представлена динамика клинического состояния пациентки, уровней высокочувствительного тропонина, NT-proBNP и ФВ.

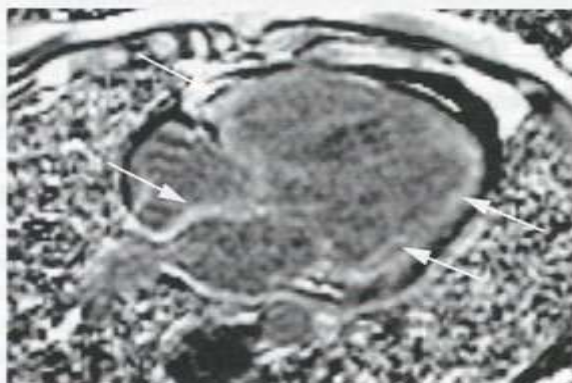
Вместе с тем результаты МРТ с внутривенным контрастированием противоречили вышеназванному диагнозу, в связи с чем было принято решение проконсультироваться насчет МРТ от 31.08.2022 в отделении лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова. Заключение: умеренная дилатация полости ЛЖ со значительным снижением его сократимости. Протяженная зона субэндокардиального контрастирования миокарда боковой стенки ЛЖ, миокарда ПЖ, предсердий, клапанных структур. Умеренный гидроперикард. Паттерн отсроченного контрастирования не характерен для рубцового или поствоспалительного поражения миокарда. МР-картина в первую

Рис. 5. Схематическое представление прогрессирования клиники амилоидной кардиомиопатии



Примечание: увеличение высокочувствительного тропонина, натрийуретического пептида. Снижение фракции выброса. Нарастание клиники сердечной недостаточности.

Рис. 6. Данные магнитно-резонансной томографии сердца с внутривенным контрастированием у пациентки 3.



Примечание: протяженные зоны субэндокардиального контрастирования боковой стенки и области верхушки левого желудочка, миокарда правого желудочка, стенок предсердий, клапанных структур.

очередь позволяет думать об амилоидозе сердца (рис. 6).

Таким образом был подтвержден диагноз амилоидной кардиомиопатии. Особенностью данного клинического случая было возникновение AL-амилоидоза, предполагающего наличие патологического клона секретирующих плазматических клеток, у пациентки со зрелой Т-клеточной опухолью, что представляет собой достаточно редкую, но описанную в литературе ситуацию [9]. Представленный случай обсуждался в гематологическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена. Совместно был сформулирован диагноз, и выработана дальнейшая терапевтическая тактика.

Заключительный клинический диагноз: Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов. Амилоидная кардиомиопатия AL. Недостаточность

трикуспидального клапана тяжелой степени. Недостаточность митрального клапана легкой степени. ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ от 24.11.2022 – 29%) НК 2А, ФК II по НУНА. Нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии. Синдром карпального канала. Субклинический гипотиреоз.

Пациентка выписалась из Больницы Центросоюза РФ со следующими рекомендациями:

- метотрексат 20 мг внутрь или внутримышечно 1 раз/нед длительно с последующей оценкой ответа по снижению секреции СЛЦ и количества лимфоцитов крови. Предполагалось, что последовательное подавление лейкоэмического Т-клеточного клона опосредованно будет влиять на целевую популяцию секретирующих плазматических клеток. В дальнейшем, при улучшении состояния пациентки, возможно обсуждение химиотерапии, направленной на эрадикацию клона плазматических клеток;
- доксициклин 100 мг 2 раза/сут длительно (по данным одного исследования, этот антибиотик опосредует разрушение амилоида) [10];
- эмпаглифлозин 10 мг утром;
- бисопролол 2,5 мг утром;
- спиронолактон 25 мг утром;
- торасемид 5 мг утром.

В соответствии с алгоритмом диагностики амилоидной кардиомиопатии в случае отсутствия гистологического подтверждения амилоидоза экстракардиальной локализации необходимо проведение эндомикардиальной биопсии. В нашем клиническом случае выполнение данного исследования невозможно из-за тяжести состояния пациентки и прогрессировании сердечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

К особенностям описанного клинического случая следует отнести критически долгий путь к правильному диагнозу, что можно объяснить, с одной стороны, нетипичной клинической симптоматикой в дебюте заболевания, с другой – переоценкой отрицательных результатов высокотехнологичных методов диагностики (МРТ сердца с гадолинием, гистологическое исследование). Несмотря на наличие сочетания патогномичных клинических и лабораторно-инструментальных признаков (гипертрофический паттерн ЭхоКГ при низковольтажной ЭКГ, интактные коронарные артерии по коронарографии, наличие моноклональной секреции по иммунохимии, значительное повышение натрийуретических пептидов диспропорционально степени ХСН), отрицательное заключение МРТ с гадолинием и отсутствие амилоида при биопсии кишечника исключило своевременную диагностику заболевания.

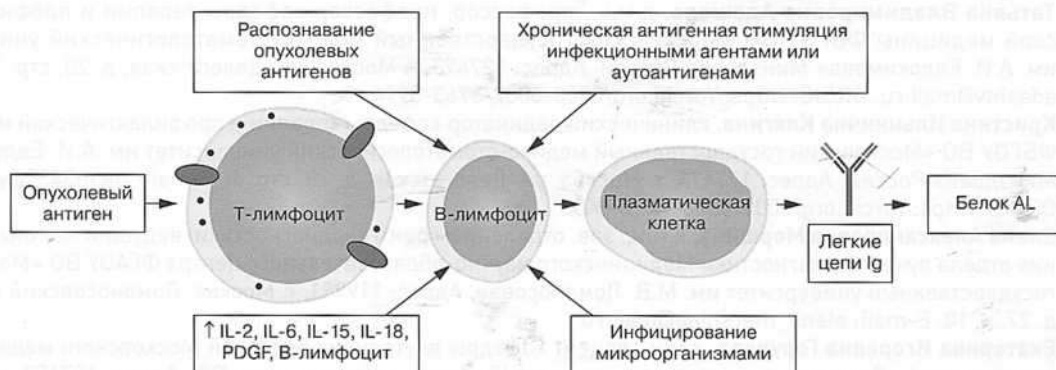
Еще одним диагностическим диссонансом является наличие моноклональной секреции у пациентки с Т-клеточным лейкозом. На сегодняшний день в литературе описаны единичные случаи развития амилоидоза на фоне лимфопролиферативных заболеваний Т-клеточного звена (рис. 7) [11, 12]. Одним из механизмов формирования отложений амилоида при Т-клеточном лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов (Т-ЛБГЛ) может выступать активация минорного В-клеточного клона либо посредством хронической антигенной стимуляции, либо в результате воздействия иммунных медиаторов, в частности цитокинов.

Хроническая антигенная стимуляция инфекционными агентами или аутоантигенами рассматривается в качестве иницирующего события в патогенезе Т-ЛБГЛ, приводящего к поликлональной экспансии лимфоцитов [13]. Однако,

поскольку В-лимфоциты осуществляют распознавание и презентацию антигенов, а также являются звеном адаптивного иммунитета, формирование минорного В-клеточного пула возможно еще на начальных этапах развития Т-ЛБГЛ [14]. Другой возможный механизм хронической антигенной стимуляции В-клеток – распознавание и презентация В-лимфоцитами опухолевых антигенов прогрессирующего Т-ЛБГЛ с последующим формированием противоопухолевого иммунного ответа [15]. Поскольку к одним из иммунопатологических аспектов течения Т-ЛБГЛ относят хроническое воспаление с последующим постепенным истощением иммунной системы вследствие апоптоза активированных клеточных пулов (не злокачественных) и постепенным снижением эффективности иммунного ответа, пациенты с Т-ЛБГЛ становятся более восприимчивы к инфекционным агентам [16]. Как следствие, развитие иммунного ответа при инфицировании микроорганизмами также может способствовать пролиферации минорного В-клеточного клона на фоне прогрессирующего Т-ЛБГЛ.

В то же время опухолевая прогрессия сопровождается формированием специфического опухолевого микроокружения. В случае Т-ЛБГЛ на этапе поликлональной экспансии лимфоцитов формируется опухолевая «ниша», характеризующаяся локальным увеличением концентрации провоспалительных медиаторов – интерлейкина 6 (ИЛ-6), ИЛ-15, ИЛ-2 [16]. Кроме того, активация Т-лимфоцитов в процессе противоопухолевого иммунного ответа также сопровождается секрецией ряда цитокинов (в том числе ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-18) [17]. Указанные иммунные медиаторы, в частности ИЛ-6, способствуют привлечению в очаг поражения иммунокомпетентных клеток и активации В-лимфоцитов, что опосредованно может способствовать пролиферации В-клеточного клона с последующей инициацией классического механизма развития амилоидоза.

Рис. 7. Механизм моноклональной секреции на фоне Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассмотренный клинический случай показывает нам трудности диагностики амилоидной кардиомиопатии. Своевременно

поставленный диагноз амилоидоза сердца крайне важен, так как AL-кардиомиопатия является заболеванием с крайне низким уровнем продолжительности жизни из-за быстрого прогрессирования сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терещенко С.Н., Жиров И. В., Моисеева О.М. с соавт. Практические рекомендации по диагностике транстретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив*. 2022; 94(4): 584–595. [Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Moiseeva O.M. et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2022; 94(4): 584–595 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201465>. EDN: DYWRZY.
2. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2018: Recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018; 25(4): 215–19. <https://dx.doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>.
3. Лысенко Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. с соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29(1): 13–24. [Lysenko L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020; 29(1): 13–24 (In Russ.)]. EDN: UCEZAB.
4. Al-Sergani H., Mourad W., Tabbaa R. Amyloid heart disease. *New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management*. *Tex Heart Inst J*. 2005; 32(2): 178–84.
5. Donnelly J.P., Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84(12 Suppl 3): 12–26. <https://dx.doi.org/10.3949/ccjm.84.s3.02>.
6. Siddiqi O.K., Ruberg F.L. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018; 28(1): 10–21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.004>.
7. Garcia-Pavia P., Rapezzi C., Adler Y. et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021; 42(16): 1554–68. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>.
8. 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): 3599–726. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
9. Sidiqi M.H., Aljama M.A., Viswanatha D.S., Dingli D. T-cell large granular lymphocytic leukemia and plasma cell disorders. *Haematologica*. 2019; 104(3): e108–10. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.204099>.
10. D'Souza A., Szabo A., Flynn K.E. et al. Adjuvant doxycycline to enhance anti-amyloid effects: Results from the dual phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2020; 23: 100361. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100361>.
11. Aita H., Nakamura S., Kurahara K. et al. Primary small-bowel adult T-cell leukemia/lymphoma with gastric AL amyloidosis. *Endoscopy*. 2014; 46 Suppl 1 UCTN: E613–14. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390757>.
12. Gibson J.F., Kapur L., Sokhn J. et al. A fatal case of primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma complicated by HLH and cardiac amyloidosis. *Clin Case Reports*. 2015; 3(1): 34–38. <https://dx.doi.org/10.1002/ccr3.142>.
13. Barila G., Calabretto G., Teramo A. et al. T cell large granular lymphocyte leukemia and chronic NK lymphocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019; 32(3): 207–16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2019.06.006>.
14. Rastogi I., Jeon D., Moseman J.E. et al. Role of B cells as antigen presenting cells. *Front Immunol*. 2022; 13: 954936. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.954936>.
15. Wennhold K., Thelen M., Lehmann J. et al. Cd86 antigen-presenting b cells are increased in cancer, localize in tertiary lymphoid structures, and induce specific t-cell responses. *Cancer Immunol Res*. 2021; 9(9): 1098–108. <https://dx.doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0949>.
16. Calabretto G., Teramo A., Barila G. et al. Neutropenia and large granular lymphocyte leukemia: From pathogenesis to therapeutic options. *Cells*. 2021; 10(10): 2800. <https://dx.doi.org/10.3390/cells10102800>.
17. Xia L., Oyang L., Lin J. et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response. *Mol Cancer*. 2021; 20(1): 28. <https://dx.doi.org/10.1186/s12943-021-01316-8>.

Поступила/Received: 19.12.2022

Принята в печать/Accepted: 19.05.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Татьяна Владимировна Адашева, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: adashtv@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3763-8994>

Кристина Ильинична Клягина, клинический ординатор кафедры терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: mcm3439@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7219-6403>

Елена Александровна Мершина, к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики, ведущий научный сотрудник отдела лучевой диагностики Медицинского научно-образовательного центра ФГАУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 10. E-mail: elena_mershina@mail.ru

Екатерина Игоревна Горулева, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Московского медицинского университета «Реавиз», зав. отделением терапии Больницы Центросоюза РФ. Адрес: 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39. E-mail: ekaterina.gorulyova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-7937>

Сергей Вячеславович Семочкин, д.м.н., зав. группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга Московского научного исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Ольга Олеговна Чернышева, студентка 6 курса лечебного факультета ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: chernishevaoo@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4712-1240>

Наталья Борисовна Шахрай, к.м.н., доцент кафедры терапии и профилактической медицины ФБГОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: nholodkova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-1064>

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana V. Adasheva, MD, professor, professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: adashtv@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3763-8994

Kristina I. Klyagina, clinical resident of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: mcm3439@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7219-6403>

Elena A. Merzhina, PhD in Medical Sciences, head of the Department of X-ray diagnostics, leading researcher at the Department of radiation diagnostics of the Medical scientific and educational center of M.V. Lomonosov Moscow State University. Address: 119991 Moscow, 27/10 Lomonosovskiy Avenue. E-mail: elena_merzhina@mail.ru

Ekaterina I. Goruleva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of internal diseases of the Moscow medical university «Reaviz», head of the therapy Department of the Hospital of the Centrosoyuz of the Russian Federation. Address: 107150, Moscow, 39 Losinoostrovskaya Str. E-mail: ekaterina.gorulyova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7536-7937>

Sergey V. Semochkin, MD, head of the group of high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation of P.A. Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology – a branch of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia, professor of the Department of oncology, hematology and radiation therapy of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125284, Moscow, 3 2nd Botkinsky Drive. E-mail: semochkin_sv@rsmu.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8129-8114>

Olga O. Chernysheva, 6th year student of the Faculty of general medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: chernishevaoo@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4712-1240>

Natalya B. Shakhrai, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. E-mail: nholodkova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-1064>

©Е.Ю. Пономарева, Д.С. Седов, 2023

ЛЕВОСТОРОННИЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ПАЦИЕНТА, ПОЛУЧАЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Е.Ю. ПОНОМАРЕВА, Д.С. СЕДОВ

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России



Аннотация. Представленное в статье клиническое наблюдение демонстрирует развитие инфекционного эндокардита митрального клапана у пациента, получающего лечение программным гемодиализом и дважды перенесшего COVID-19. Обсуждаются особенности диагностики и течения, клиническая картина, осложнения, возможности терапевтического и кардиохирургического лечения, аспекты диализной терапии, исход рассмотренного заболевания.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, сердечно-сосудистые заболевания, программный гемодиализ, гемодиофильтрация, COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.Ю. Пономарева, Д.С. Седов. Левосторонний инфекционный эндокардит у пациента, получающего лечение программным гемодиализом.

Терапия. 2023; 9(4): 98–102.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.98-102>

LEFT-SIDED INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN A PATIENT RECEIVING PROGRAM HEMODIALYSIS TREATMENT

PONOMAREVA E.YU., SEDOV D.S.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Presented in the article clinical observation demonstrates the development of mitral valve infectious endocarditis in a patient receiving program hemodialysis treatment and having had COVID-19 twice. Peculiarities of diagnosis and clinical course, clinical picture, complications, possibilities of therapeutic and cardiac surgical treatment, aspects of dialysis therapy, and the outcome of the disease are discussed.

Key words: infectious endocarditis, cardiovascular diseases, program hemodialysis, hemodiafiltration, COVID-19.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Ponomareva E.Yu., Sedov D.S. Left-sided infectious endocarditis in a patient receiving program hemodialysis treatment.

Therapy. 2023; 9(4): 98–102.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.98-102>

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания – наиболее частые причины смерти в диализной популяции пациентов [1]. Программные

методы диализа (on-line-гемодиофильтрация (ГДФ), гемодиализ, перитонеальный диализ являются инвазивными медицинскими процедурами и связаны с увеличением риска бактериемии и инфекционного эндокардита (ИЭ) [2]. К возник-

новению ИЭ у пациентов на программном гемодиализе (ПГД) предрасполагают неадекватный диализ, дегенеративные изменения клапанов сердца и их кальцификация [2], имплантируемые центральные венозные и перманентные диализные катетеры [2–4], частые пункции артериовенозной фистулы или сосудистого протеза, способствующие бактериемии, коморбидность, иммуносупрессия и хроническое воспаление, обусловленные уремией [4].

ИЭ на ПГД, встречающаяся у 2–8% пациентов [3–5], относится к патологии, связанной с длительным медицинским уходом [6], и характеризуется высокой летальностью (до 30%) [2, 4]. ИЭ у пациентов на ПГД вызывается преимущественно грамположительной флорой (*S. aureus*, коагулазонегативный стафилококк, *S. epidermidis* и *E. faecalis*) [3, 4].

Ниже представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее развитие ИЭ митрального клапана у пациента, получающего ПГД методом on-line-ГДФ. В данном случае сочетание левостороннего ИЭ с эмболическим синдромом и коронавирусной инфекцией имело относительно благоприятный исход.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент N., мужчина 59 лет, получает ПГД методом on-line-ГДФ в течение 28 мес.

Данные анамнеза: в апреле 2020 г. пациент был госпитализирован с тяжелым течением коронавирусной инфекции (на 7-е сутки фебрильной лихорадки объем поражения легких соответствовал КТ 2–3, сатурация гемоглобина составляла 92%, тест на COVID-19 был положительный). При обследовании у него была впервые обнаружена уремия (сывороточный уровень мочевины – 39 ммоль/л, креатинина – 1240 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI – 4 мл/мин). Размеры почек (D и S) составили 82×35 и 83×31 мм, паренхимы почек – 13 и 12 мм. С целью дифференциальной диагностики с острым повреждением почек в рамках COVID-19 была проведена нефробиопсия, выявлен гломерулосклероз. Диагностирована хроническая болезнь почек (ХБП) 5Д стадии. Выяснить генез первичной нефропатии не представилось возможным: в анамнезе пациента отсутствовали артериальная гипертензия, сахарный диабет, мочевого синдром и т.п.

ПГД был начат в стационаре через перманентный диализный катетер во внутренней яремной вене, **после излечения от COVID-19 продолжен амбулаторно**. Переносимость ПГД была удовлетворительной, однако параметров адекватности диализа пациент периодически не достигал по причине ограничения скорости кровотока по перманентному диализному катетеру. Несмотря на прием фос-

фатсвязывающих препаратов, отмечалась постоянная умеренная гиперфосфатемия (> 2 ммоль/л). **Перманентный катетер был эксплантирован больному в марте 2021 г.** после формирования артериовенозной фистулы области левой локтевой ямки, и в дальнейшем ПГД проводился через нее.

В мае 2021 г. при плановом эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании у пациента были выявлены умеренная эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, неспецифические дегенеративные изменения клапанов сердца и аорты, незначительная митральная и аортальная регургитация при сохраненной фракции выброса и нормальных размерах полостей сердца.

В сентябре 2022 г. пациент отметил повышение температуры тела до 39 °С с ознобом, выраженную общую слабость, боль в суставах, появление одышки при минимальной физической нагрузке, эпизод нарушения сознания и дезориентации в пространстве и времени, в связи с чем был госпитализирован.

За несколько недель до госпитализации пациенту производилась экстракция кариозных зубов с целью дальнейшего протезирования в рамках подготовки к трансплантации почки. В анамнезе имелась аллергическая реакция на антибактериальные препараты группы цефалоспоринов.

Данные осмотра: кожные покровы цвета «кофе с молоком», сухие, «+» симптом Лукина–Либмана (единичные петехии на переходной конъюнктиве нижнего века справа), кариозные зубы. Температура тела 37,0 °С, частота сердечных сокращений 78 уд./мин, ритм правильный, артериальное давление 140/80 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, при аускультации сердца выслушивается систолический шум в проекции митрального клапана, проводящийся в подмышечную область. Частота дыхательных движений 20/мин, в легких жесткое дыхание, хрипов нет. При пальпации определяются умеренные гепатомегалия и спленомегалия, подтвержденные при компьютерной томографии (выполнена по рекомендации кардиохирурга для исключения абсцесса селезенки).

При дополнительном обследовании были выявлены признаки системного воспалительного процесса: высокие уровни прокальцитонина, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), ферритина (2499 нг/мл, N 30–400 нг/мл) и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Значения и динамика лабораторных показателей пациента представлены в таблице.

При посеве крови на стерильность была однократно выделена культура *S. aureus* (MRSA, чувствительный к ванкомицину и левофлоксацину).

По данным трансторакальной ЭхоКГ определялись вегетации на задней створке митрального клапана размером 2,5×1,9 см (рис. 1), тяжелая митральная недостаточность, легочная гипертен-

Таблица. Динамика лабораторных показателей пациента N с инфекционным эндокардитом на программном диализе

Лабораторный показатель	В день поступления	7-е сутки	12-е сутки	20-е сутки	45-е сутки
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,93	2,68	2,35	2,88	3,27
Гемоглобин, г/л (N 100–120)	98	84	74	91	102
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	101	180	136	103	129
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5	6,1	3,17	3,8	4,9
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	29	41	46	44	33
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л (N 0–5)	235,5	70,7	37,8	58,6	11
Прокальцитонин, нг/мл (N <0,1)	10,1	1,5	0,63	1,5	0,637
Интактный паратгормон, пг/мл (N 130–585)	385	–	–	–	554
Фосфор, ммоль/л (N 1,13–1,78)	2	–	–	–	2,67
Общий кальций, ммоль/л (N 2,1–2,4)	2,32	–	–	–	2,22

Примечание: в первой колонке в скобках указаны нормы лабораторных показателей для диализных пациентов.

Рис. 1. Вегетация на задней створке митрального клапана при трансторакальной эхокардиографии у пациента N.



зия III ст. При рентгенографии органов грудной клетки были обнаружены умеренно выраженные застойные явления в легких.

Через несколько дней от момента госпитализации у пациента наблюдалось появление очаговой мозговой симптоматики в виде появления асимметрии лица, сглаженности правой носогубной складки, опущения правого угла рта, дизартрии, девиации языка. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) были выявлены признаки инфаркта мозга в бассейне корковых ветвей правой среднечерепной артерии (ПСМА), лакунарные инфаркты мозга в бассейне левой среднечерепной артерии (ЛСМА) и в вертебробазиллярном бассейне (ВББ). Рецидив нарушений мозгового кровообращения был отмечен через неделю от первого эпизода в виде нарастания симптомов неврологического дефицита и появления гипестезии правой верхней конечности.

Таким образом, у пациента имелись диагностические критерии, соответствующие определенному ИЭ с локализацией на митральном клапа-

не, а именно большой диагностический DUKE-критерий (флотирующая структура на митральном клапане, тяжелая степень регургитации) и 4 малых: фебрильная лихорадка, наличие предрасполагающего фактора в виде пункций АВФ во время диализа, сосудистые феномены: микробная эмболия в сосуды головного мозга по данным МРТ – инфаркты мозга в бассейнах ПСМА и ЛСМА и ВББ, а также однократное выделение из крови культуры *S. aureus*.

Пациенту была назначена антибактериальная терапия с учетом возбудителя и аллергии на цефалоспорины в анамнезе: левофлоксацин 1 г/сут внутривенно в течение 10 дней и ванкомицин 2 г/сут внутривенно с эффектом в виде нормализации температуры, снижения уровней прокальцитонина и вчСРБ. Была продолжена коррекция анемии препаратами трехвалентного железа. На 17-й день у пациента развился инфаркт головного мозга, вероятно, кардиоэмболического генеза, в связи с чем он оказался в отделении реанимации (рис. 2).

На 20-й день у пациента были отмечены рецидив лихорадки до 37,5 °С и повышение уровня воспалительных маркеров (табл.). После выполнения ПЦР-теста на COVID-19, который оказался положительным, к лечению был добавлен ремдесвир 100 мг/сут. При ЭхоКГ, проведенной на 24-й день,

Рис. 2. Слева - опущение правого угла рта у пациента N, при осмотре. Справа - кардиоэмболический лакунарный инфаркт головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии



в основании задней створки митрального клапана определялась гиперэхогенная структура с анэхогенным центром $d=1,85 \times 1,37$ см, предположительно указывавшая на абсцесс створки клапана (рис. 3).

Рис. 3. Абсцесс задней створки митрального клапана у пациента N. по данным трансторакальной эхокардиографии



На фоне присоединения коронавирусной инфекции в течение нескольких дней у пациента наблюдалось нарастание тревоги, появление психомоторного возбуждения и агрессии. По результатам консультации психиатра были диагностированы органическое тревожное расстройство, органическое заболевание головного мозга сложного генеза. На 31-й день при контрольной ЭхоКГ существенной динамики данных не наблюдалось. Пациент подписал отказ от госпитализации и был выписан на амбулаторный этап с рекомендациями.

На амбулаторном этапе у пациента развился кандидоз ротовой полости, купированный назначением флуконазола. На 13-й день после выписки на фоне приема двух антибиотиков (моксифлоксацин + клиндамицин) была отмечена острая аллергическая реакция по типу генерализованной крапивницы (рис. 4А), которая была купирована кратковременным назначением преднизолона и антигистаминных средств в течение 5 сут (рис. 4Б). Антибактериальные препараты были отменены. Самочувствие пациента оставалось относительно удовлетворительным.

По данным контрольной ЭхоКГ, размеры абсцесса задней створки митрального клапана остались прежними. Кардиохирургом было рекомендовано оперативное лечение (показания – внутрисердечный абсцесс, эмболия сосудов мозга), от которого пациент категорически отказался. При очередном лабораторном контроле отмечалось дальнейшее снижение маркеров системной воспалительной реакции (см. табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение ИЭ у наблюдавшегося пациента соответствует всем описанным в литературе особенностям «диализного» ИЭ: проблемы сосудистого доступа в качестве источника бактериемии, стафилококковая этиология (со свойственными этому возбудителю быстрым темпом развития клапанной деструкции и формирования порока), исходные дегенеративные изменения клапанов на фоне кальциево-фосфорных нарушений, обусловленных гиперпаратиреозом при уремии.

Отдельного обсуждения заслуживают «входные» ворота для инфекции при ИЭ. В представленном наблюдении в качестве источника бактериемии следует рассматривать пункции артериовенозной фистулы и экстракции кариозных зубов. Согласно результатам недавно опубликованного исследования, не установлено существенного повышения риска развития ИЭ у пациентов на ПГД вследствие стоматологических вмешательств; напротив, санация полости рта у диализных пациентов рекомендована и должна проводиться без излишних опасений [7]. О вероятной роли повторных пункций артериовенозной фистулы как источника бактериемии свидетельствуют выявление *S. aureus* по результатам анализа крови на гемокультуру, быстрый темп развития клапанного порока и формирование внутрисердечного абсцесса, характерные для указанного возбудителя.

Типичным осложнением левостороннего ИЭ стал кардиоэмболический инфаркт головного мозга. К особенностям описанного случая следует отнести дважды перенесенную пациентом на протяжении короткого периода времени коронавирусную инфекцию: до развития ИЭ и в разгар заболевания. Взаимосвязи ИЭ и COVID-19 еще предстоит изучить в деталях. Однако, согласно имеющимся публикациям, очевидны неблагоприятные аспекты такого сочетания вирусной и бактериальной инфекций, к которым следует отнести иммуносупрессию,

Рис. 4. А – аллергическая реакция по типу крапивницы у пациента N. на фоне антибактериальной терапии (моксифлоксацин + клиндамицин); Б – купирование кожных изменений на фоне проводимой терапии



в том числе из-за компонентов терапии COVID-19 [8], коагулопатии и висцеральные поражения, присущие обоим заболеваниям [8, 9], несвоевременную диагностику ИЭ в период пандемии COVID-19 [9]. Несмотря на серьезный неблагоприятный профиль коморбидности (хроническая болезнь почек 5 ст., диализ, COVID-19), а также ограничения лечения (недостаточность антибактериальной терапии из-за поливалентной аллергии, отказ от кардиохирургического лечения при наличии показаний), исход ИЭ у пациента оказался относительно благоприятным, хотя при этом сохраняется высокий риск рецидива клапанной инфекции.

Таким образом, пациенты, получающие лечение ПГД, относятся к группе высокого риска развития ИЭ. Наличие лихорадки неясного генеза у диализных пациентов диктует необходимость включения в диагностический план ИЭ и раннего проведения ЭхоКГ. При назначении антибактериальной терапии ИЭ на ПГД необходимо учитывать режим диализа и помнить о необходимости коррекции доз лекарственных препаратов. Междисциплинарное взаимодействие при ведении пациентов с ИЭ на диализе предполагает обязательное участие нефролога в составе «команды ИЭ».



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bhandari S.K., Zhou H., Shaw S.F. et al. Causes of death in end-stage kidney disease: Comparison between the United States Renal Data System and a Large Integrated Health Care System. *Am J Nephrol.* 2022; 53(1): 32–40. <https://dx.doi.org/10.1159/000520466>.
2. Sadeghi M., Behdad S., Shahsanaei F. Infective endocarditis and its short and long-term prognosis in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2021; 46(3): 100680. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100680>.
3. Bhatia N., Agrawal S., Garg A. et al. Trends and outcomes of infective endocarditis in patients on dialysis. *Clin Cardiol.* 2017; 40(7): 423–29. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.22688>.
4. Pericas J.M., Llopis J., Jimenez-Exposito M.J. et al. Infective endocarditis in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77(13): 1629–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.014>.
5. Yang A., Tan C., Daneman N. et al. Clinical and echocardiographic predictors of embolism in infective endocarditis: Systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25(2): 178–87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.08.010>.
6. Демин А.А., Кобалава Ж.Д., Скопин И.И. с соавт. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27(10): 113–192. [Demin A.A., Kobalava Zh.D., Skopin I.I. et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. *Clinical guidelines 2021. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27(10): 113–192 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5233>. EDN: DCXUXV.
7. Yu I.C., Chang S.H., Hong H.H. et al. The risk of endocarditis in hemodialysis patients who have undergone invasive dental treatment: A cohort case-control analysis of the Taiwan National Health Insurance Database. *Clin Oral Investig.* 2023; 27(1): 203–11. <https://dx.doi.org/10.1007/s00784-022-04711-7>.
8. Котова Е.О., Писарюк А.С., Кобалава Ж.Д. с соавт. Инфекционный эндокардит и COVID-19: анализ влияния инфицирования SARS-CoV-2 на особенности диагностики, течения, прогноз. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28(1): 28–42. [Kotova E., Pisaryuk A., Kobalava Z. et al. Infective endocarditis and COVID-19: Analysis of the SARS-Cov-19 infection impact on diagnostic features, course, prognosis. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2023; 28(1): 28–42 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5229>. EDN: FHVYGL.
9. Пономарева Е.Ю., Кошелева Н.А. Сочетание инфекционного эндокардита и инфекции COVID-19 у молодой пациентки. *Архив внутренней медицины.* 2021; 11(4): 297–302. [Ponomareva E.Yu., Kosheleva N.A. Combination of infective endocarditis and COVID-19 infection in a young patient. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2021; 11(4): 297–302 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-297-302>. EDN: JZQQTW.

Поступила/Received: 07.12.2022

Принята в печать/Accepted: 07.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елена Юрьевна Пономарева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: ponomareva_elenal@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>

Дмитрий Сергеевич Седов, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: dr.dmitrii.sedov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2260-0958>

ABOUT THE AUTHORS:

Elena Yu. Ponomareva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: ponomareva_elenal@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>

Dmitry S. Sedov, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bolshaya Kazachya Str. E-mail: dr.dmitrii.sedov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2260-0958>

© Коллектив авторов, 2023

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Г.Е. РОЙТБЕРГ^{1, 2}, А.В. АРДАШЕВ³, Е.Г. ЖЕЛЯКОВ¹, Н.В. КОНДРАТОВА^{1, 2}, Л.К. МЕРЗЯВКО¹, Н.К. ПОНЬКИНА², И.Д. СЛАСТНИКОВА², Д.В. СОКОЛОВ¹

¹АО «Медицина» [Клиника академика Ройтберга], г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³Медицинский научно-образовательный центр ФГАУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва



Аннотация. Во всем мире распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) увеличивается с каждым годом, представляя собой серьезную медико-социальную проблему. Лекарственные препараты позволяют бороться с симптоматикой ХСН и улучшать прогноз у пациентов, однако зачастую использование исключительно медикаментозной терапии может быть недостаточным. Современные подходы к лечению ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ), кроме медикаментозной терапии, также включают использование различных электрофизиологических методов: имплантацию кардиоресинхронизирующих устройств, кардиовертеров-дефибрилляторов, интервенционное лечение аритмий. В статье представлен анализ клинического случая успешного лечения коморбидного пациента с тяжелой ХСНнФВ с применением оптимальной медикаментозной терапии, а также таких интервенционных кардиохирургических вмешательств, как имплантирование кардиоресинхронизирующего устройства с функцией дефибриллятора и радиочастотная абляция аритмогенных зон в сердце.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, кардиоресинхронизирующая терапия, имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, радиочастотная абляция, желудочковая тахикардия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Г.Е. Ройтберг, А.В. Ардашев, Е.Г. Желяков, Н.В. Кондратова, Л.К. Мерзьякко, Н.К. Понькина, И.Д. Сластникова, Д.В. Соколов. Современные возможности лечения пациента с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. Терапия. 2023; 9(4): 103–111.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.103-111>

MODERN OPPORTUNITIES FOR TREATMENT OF PATIENT HAVING CHRONIC HEART FAILURE WITH LOW EJECTION FRACTION

ROITBERG G.E.^{1, 2}, ARDASHEV A.V.³, ZHELYAKOV E.G.¹, KONDRATOVA N.V.^{1, 2}, MERZYAVKO L.K.¹, PONKINA N.K.², SLASTNIKOVA I.D.², SOKOLOV D.V.¹

¹JSC «Meditsina» (Clinic of Academician Roitberg), Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

³Medical scientific and educational center of M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Abstract. Worldwide, the prevalence of chronic heart failure (CHF) is increasing every year, representing a serious medical and social problem. Medicinal drugs can help manage the symptoms of CHF and improve the prognosis in patients, but often the use of drug therapy alone may not be enough. Modern approaches to the treatment of CHF with low ejection fraction (CHF_nEF), in addition to drug therapy, also include the

use of various electrophysiological methods: implantation of cardioresynchronizing devices, cardioverter defibrillators, interventional treatment of arrhythmias. Article presents an analysis of a clinical case of successful treatment of a comorbid patient with severe CHFrEF using optimal drug therapy, as well as such interventional cardiac surgical interventions as implantation of a cardioresynchronization device with defibrillator function and radiofrequency ablation of arrhythmogenic heart zones.

Key words: chronic heart failure with low ejection fraction, cardioresynchronization therapy, implantable cardioverter-defibrillator, radiofrequency ablation, ventricular tachycardia.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Roitberg G.E., Ardashev A.V., Zhelyakov E.G., Kondratova N.V., Merzyavko L.K., Ponkina N.K., Slastnikova I.D., Sokolov D.V. Modern opportunities for treatment of patient having chronic heart failure with low ejection fraction.

Therapy. 2023; 9(4): 103–111.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.103-111>

ВВЕДЕНИЕ

В развитых странах примерно 1–2% взрослого населения страдает хронической сердечной недостаточностью (ХСН), около 50% случаев которого приходится на ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ). В России отмечается более высокая распространенность ХСН, составляющая в общей популяции 7%, а средняя годовая смертность среди больных ХСН с клинически выраженной симптоматикой достигает 12% [1, 2].

В последние два десятилетия существенно изменились подходы к лечению пациентов с ХСНнФВ: разработан алгоритм ведения больных, определены основные классы лекарственных средств для оптимальной медикаментозной терапии, уточнены показания к электрофизиологическим методам, таким как сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), имплантация кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), интервенционное лечение аритмий, применяемым в дополнение к фармакотерапии [1, 3].

Представляем описание клинического примера успешного ведения больного ХСНнФВ, лечение которого проводилось с применением современных возможностей медикаментозной терапии и интервенционных кардиохирургических вмешательств.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Л., 1961 г.р., наблюдается в клинике «Медицина» с 2018 г. Из анамнеза известно, что в 1999 г. в возрасте 38 лет на фоне ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа больной перенес инфаркт миокарда с развитием полной блокады левой ножки пучка Гиса и аневризмы передней стенки левого желудочка (ЛЖ). В 2000 г. у него была выявлена проксимальная окклюзия передней межжелудочковой артерии и выполнена резекция аневризмы ЛЖ. В последующие 10 лет пациент не отмечал симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы. Принимал гипотензивную, сахароснижающую терапию, также под наблюдением диетолога пациенту проводилось снижение массы тела с временным эффектом.

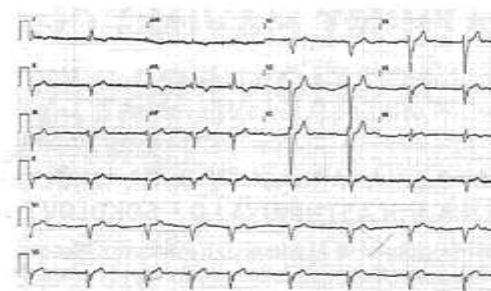
В 2011 г. у больного впервые появились клинические проявления сердечной недостаточности (одышка и снижение переносимости физической нагрузки), зарегистрирована постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП). В последующие годы симптомы прогрессировали, и больной неоднократно проходил стационарное лечение в связи с декомпенсацией ХСН с кратковременным улучшением.

В 2018 г. при обследовании в клинике АО «Медицина» у пациента при осмотре были выявлены ожирение 2-й степени (индекс массы тела 38 кг/м²), цианоз губ, частота дыхания 20/мин, жесткое дыхание в легких, аритмичный пульс 58 уд/мин, артериальное давление 130/80 мм рт. ст., асцит, увеличение печени, отеки голеней.

На электрокардиограмме (ЭКГ) были зарегистрированы нормосистолическая ФП со средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) около 60/мин, полная блокада левой ножки пучка Гиса (QRS 150 мс) с преимущественным поражением передней ветви, рубцовые изменения миокарда ЛЖ переднебоковой локализации (рис. 1).

При эхокардиографии (табл.) были выявлены умеренная (2-й степени) относительная митральная и трикуспидальная недостаточность, значительная

Рис. 1. Электрокардиограмма пациента Л. от 2018 г.



Комментарий: нормосистолическая форма фибрилляции предсердий (частота сердечных сокращений 60/мин). Полная блокада левой ножки пучка Гиса (QRS 150 мс) с преимущественным поражением передней ветви. Рубцовые изменения миокарда левого желудочка переднебоковой локализации.

Таблица. Динамика показателей эхокардиографии пациента Л.

Дата	Показатели эхокардиографии						
	КСР ЛЖ, см	КДР ЛЖ, см	ЛП, см	ПП площадь, см ²	ПЖ, см	ФВ, % (по Симпсону)	СДЛА, мм рт.ст.
15.03.2018	5,8	6,9	5,1	31	3,5	34	58
06.03.2020	6,2	7,2	5,9	34	4,3	29	56
07.03.2020	Имплантация СРТ-Д						
16.06.2020	5,9	7,0	5,2	31	3,6	32	58
06.04.2022	5,9	6,9	5,3	26	3,2	36	51
24.03.2023	5,7	6,8	5,3	26	3,2	35	48

Примечание: КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ФВ – фракция выброса; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СРТ-Д – кардиоресинхронизирующее устройство, совмещенное с кардиовертером-дефибриллятором.

дилатация всех камер сердца: левое предсердие (ЛП) – 5,1 см; ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР) – 7,0 см, конечный систолический размер (КСР) – 6,0 см; правое предсердие (площадь) – 31 см²; правый желудочек (ПЖ) – 3,5 см. Нижняя полая вена не коллабирует. Глобальная сократимость миокарда резко снижена (ФВ 34%). Локальная сократимость миокарда нарушена: акинез межжелудочковой перегородки и апикальных сегментов, гипокинез передних средних сегментов. Имелись признаки легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии 60 мм рт.ст.), следы жидкости в перикарде.

При Холтеровском мониторинге ЭКГ (ХМ ЭКГ) была зарегистрирована постоянная форма нормосистолической ФП (средняя частота сердечных сокращений 67 уд/мин), редкая желудочковая экстрасистолия (166 за сутки), 263 эпизода асистолии свыше 2 с. (максимальный интервал R–R 2,9 с).

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости выявлены признаки асцита, выраженной гепатомегалии, диффузных изменений печени по типу жирового гепатоза.

Таким образом, в связи с резистентной, не поддающейся лечению традиционной фармакологической терапией на протяжении длительного периода времени СН III функционального класса по NYHA, а также в виду наличия морфофункциональных критериев, обнаруженных по результатам обследования пациента (низкая фракция выброса ЛЖ <35%, полная блокада левой ножки пучка Гиса, QRS=150 мс, нормосистолическая форма постоянной ФП), были определены показания I класса к проведению сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Однако в данную госпитализацию больной отказался от СРТ и продолжил скорректированную медикаментозную терапию ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, сердечными гликозидами, петлевыми диуретиками, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, антикоагулянтами, статинами, сахароснижающими препаратами – агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1).

Первый этап интервенционного лечения – имплантация кардиоресинхронизирующего устройства, совмещенного с кардиовертером-дефибриллятором (СРТ-Д),

для лечения ХСН и первичной профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС)

После выписки из стационара проведение лекарственной терапии на амбулаторном этапе продолжало оставаться малоэффективным. За период 1,5 лет больной 3 раза находился на стационарном лечении с декомпенсацией ХСН. В марте 2020 г. при эхокардиографии (ЭхоКГ) было отмечено дальнейшее расширение всех полостей сердца со снижением ФВ до 29% (см. табл.).

Наконец, в марте 2020 г. после получения согласия пациенту была проведена имплантация СРТ-Д с целью коррекции рефрактерной ХСН и профилактики ВСС. Дополнительно к проводимой терапии был добавлен амиодарон.

В течение последующих 3 мес пациент отмечал уменьшение слабости и одышки, улучшение переносимости физической нагрузки, что свидетельствовало об уменьшении функционального ХСН до второго. На ЭхоКГ в этот же период (16.06.2020) наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения размеров левых и правых отделов сердца (см. табл.). Однако субъективно больной стал отмечать появление перебоев в области сердца, сопровождавшихся головокружением, общей слабостью, гипотензией; однократно наблюдался синкопальный эпизод. При ХМ ЭКГ была зарегистрирована мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ № 1; рис. 2).

При экстренном тестировании имплантированного устройства было выявлено 83 эпизода ЖТ с длиной цикла 400 мс, соответствующих по длине цикла (ДЦ) ЖТ, зарегистрированной при ХМ ЭКГ. В 68 из 83 эпизодов ЖТ № 1 была купирована антитахикардической стимуляцией (АТС), в 15 случаях – шоковым разрядом имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). При одном из эпизодов ЖТ срабатывание кардиовертера-дефибриллятора (на фоне насыщения пациента амиодароном) привело к купированию как ЖТ, так и к восстановлению синусового ритма в предсердиях (прекращение ФП) на непродолжительный срок (несколько суток; рис. 3).

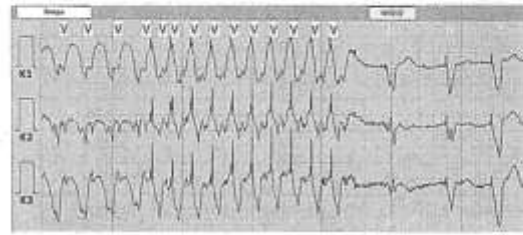
Таким образом, на фоне коррекции явлений СН и улучшения функционального класса ХСН на первый план в клинике у пациента драматично вышел арит-

Рис. 2. Желудочковая тахикардия №1, зарегистрированная у пациента Л. при холтеровском мониторинге электрокардиографии в 2020 г.

2.1. Панель 2А

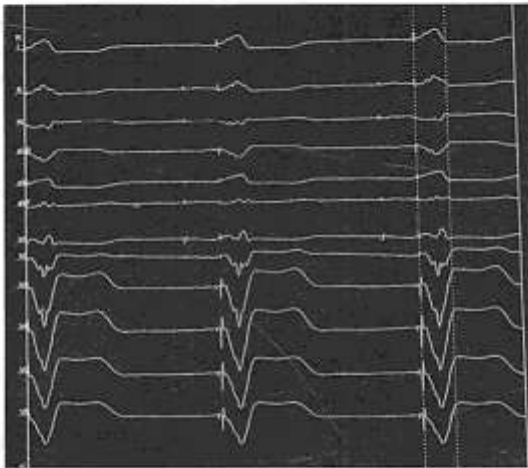


2.1. Панель 2Б



Комментарий: 2.1., панель 2А – возникновение желудочковой тахикардии (ЖТ №1); рис 2.2. панель 2Б – купирование желудочковой тахикардии методом антитахикардической стимуляции.

Рис. 3. 12 отведений поверхностной электрокардиограммы на фоне трехкамерной стимуляции сердца после восстановления синусового ритма у пациента Л. Ширина комплекса QRS 140 мс (исходная длительность QRS-150 мс)



мический синдром, связанный с рецидивированием ишемической (постинфарктной) устойчивой ЖТ. Адекватное программирование параметров как АТС, так и КВ (шоковой кардиоверсии) с СРТ-Д позволило обеспечить эффективный контроль над ЖТ и предотвратить ВСС.

Второй этап интервенционного лечения – радиочастотная катетерная абляция ЖТ № 1

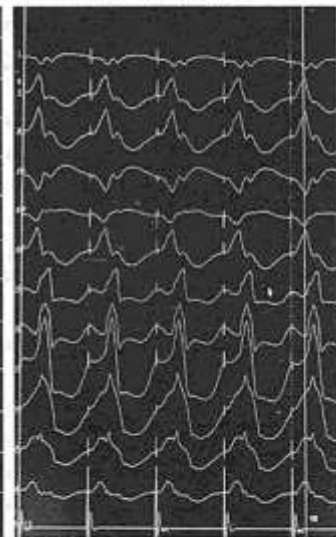
После дообследования пациента и исключения потенциально корригируемого характера аритмического синдрома (дестабилизация течения ишемической болезни сердца, дисфункции щитовидной железы, скрытый миокардит) в июне 2020 г. пациенту была проведена РЧА ЖТ № 1 (рис. 4). Следует отметить, что в ходе эндокардиального электрофизиологического исследования (эндоЭФИ) нам не удалось индуцировать клиническую ЖТ, что, вероятно, могло быть обусловлено хорошим эффектом на фоне продолжающегося приема амиодарона. Тем не менее нами была выполнена РЧА субстрата клинической ЖТ (ЖТ № 1) на основании данных сравнения морфологии желудочковых комплексов ЖТ № 1 в 12 отведениях поверх-

Рис. 4. 12 отведений поверхностной электрокардиограммы на фоне клинической желудочковой экстрасистолии (рис. 4.1. панель А) и стимуляционного картирования клинической желудочковой тахикардии №1 (рис. 4.2. панель Б) в области свободной стенки миокарда, ближе к заднебоковым отделам, на границе базальной и средней трети левого желудочка

Рис. 4.1. Панель А



Рис. 4.2. Панель Б



Комментарий: желудочковая тахикардия №1 характеризует вертикальная электрическая ось сердца, морфология желудочковых комплексов QRS по типу блокады правой ножки пучка Гиса, переходная зона – V6, длительность QRS – 170 мс, длина цикла желудочковой тахикардии №1, зарегистрированной в клинике, – 400 мс. Обратите внимание (рис. 4.2., панель Б), что конфигурация желудочковых комплексов на фоне стимуляции с длиной цикла 400 мс близка по морфологии к спонтанной желудочковой экстрасистолии (рис.4.1., панель А) во всех 12 отведениях.

ностной ЭКГ на фоне спонтанной клинической ЖТ с результатами стимуляционного и субстратного 3-D эндокардиального картирования.

Третий этап интервенционного лечения – РЧА хронической формы ФП

Согласно современным рекомендациям по лечению ФП [4], проведение РЧА при этом заболевании относится к показаниям 2А класса. Однако, у пациентов

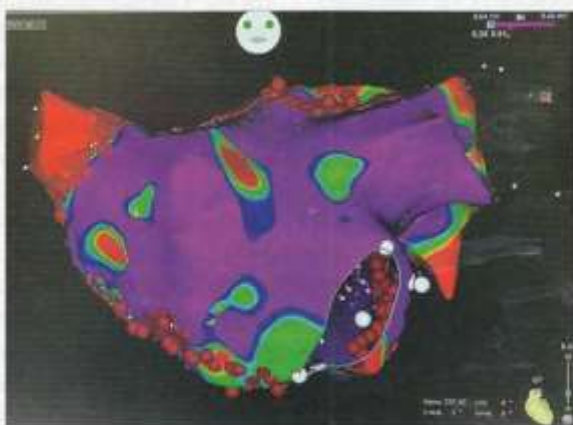
с выраженной ХСН со сниженной сократительной функцией миокарда ЛЖ стратегия поддержания синусового ритма предпочтительна и ассоциируется со снижением общей смертности [5]. В связи с этим в июле 2020 г. пациенту была предложена и после получения согласия выполнена РЧА хронической ФП (рис. 5).

Четвертый этап интервенционного лечения – РЧА желудочковой тахикардии (№ 2 и 3)

Вплоть до ноября 2020 г. по данным амбулаторного динамического наблюдения и результатам тестирования имплантированного устройства ЖТ у пациента не рецидивировала, сохранялся стойкий синусовый ритм (СР).

В ноябре 2020 г. пациент отметил частое срабатывание устройства. При тестировании устройства было выявлено 20 эпизодов ЖТ, различные по длине цикла: ЖТ № 2 с ДЦ 480 мс и с ДЦ 270 мс (ЖТ № 3), которые были купированы АТС (в 15 случаях) и шоковыми разрядами с устройства (в 5 случаях). Больному повторно было предложено и после получения согласия проведено эндоЭФИ, в ходе которого были выявлены желудочковые тахикардии двух морфологических классов, отличные от ЖТ № 1. Одна из них была непродолжительной (до 30 с), пациент ее субъективно не узнавал, она была субстратно-обусловлена циркуляцией цикла re-entry по периметру послеоперационного рубца ранее проведенной аневризмэктомии от 2011 г. (ЖТ № 2 с ДЦ 480 мс; рис. 6), которая ранее не выявлялась ни по данным интеррогации устройства, ни при регистрации ЭКГ или ХМ ЭКГ. Третья ЖТ – re-entry BBVR-ЖТ с вовлечением в цикл циркуляции импульса ножек пучка Гиса (т.н. Bundle Branch re-entry) (ЖТ № 3 с ДЦ 270 мс) – являлась клинически доминирующей, так как была устойчивой, приводила к воспроизведению клинической симптоматики на операционном столе (рис. 7).

Рис. 5. Трехмерная амплитудная реконструкция левого предсердия (вид спереди), выполненная пациенту Л. с помощью системы нефлюороскопического картирования во время проведения радиочастотной абляции фибрилляции предсердий



Комментарий: коричневыми точками отмечены участки нанесения РЧ-аппликаций.

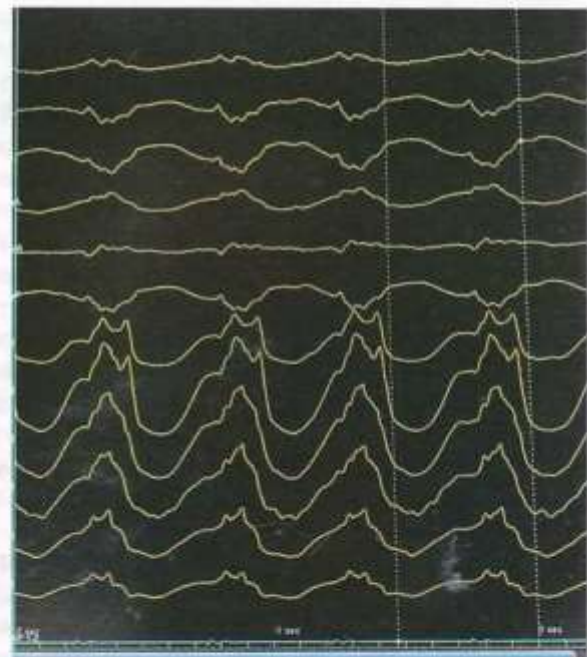
Пациенту была проведена успешная РЧА ЖТ № 2, а при попытке РЧА ЖТ № 3 в области правой ножки пучка Гиса произошла трансформация ЖТ № 3 в фибрилляцию желудочков, которая была купирована управляемым нами шоковым разрядом с имплантированного устройства.

В течение последующих 2,5 лет наблюдения у пациента отсутствовали эпизоды устойчивой ЖТ, сохранялся синусовый ритм, он не госпитализировался.

К весне 2022 г. самочувствие пациента значительно улучшилось и соответствовало функциональному классу 1–2 по NYHA: значительно уменьшилась одышка, улучшилась переносимость физических нагрузок. Пациент не отмечал ни головокружений, ни синкопальных состояний, не было эпизодов ни срабатывания устройства, ни шоковых разрядов СРТ-Д; лекарственную терапию принимал регулярно. Под наблюдением эндокринолога пациент соблюдал диету, продолжал принимать антидиабетические препараты (аГПП-1 с последующей заменой на ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа дапаглифлозин). Индекс массы тела снизился с 38 до 33 кг/м², гликированный Hb в динамике не превышал 7,5%.

В апреле 2022 г. было проведено плановое обследование больного. При тестировании СРТ-Д был отмечен 100% уровень бивентрикулярной стимуляции в

Рис. 6. 12 отведений поверхностной электрокардиограммы во время желудочковой тахикардии №2 (горизонтальная электрическая ось сердца, конфигурация QRS по типу блокады правой ножки пучка Гиса, длительность QRS – 196 мс, переходная зона V6, длина цикла тахикардии 490 мс)



Комментарий: анализ конфигурации электрокардиограммы и результаты эндокардиального картирования свидетельствует о локализации зоны «выхода» в области свободной стенки левого желудочка.

Рис. 7. Устойчивая желудочковая тахикардия №3, обусловленная циркуляцией фронта возбуждения по ножкам пучка Гиса (bundle branch re-entry)

Рис 7.1. Панель А

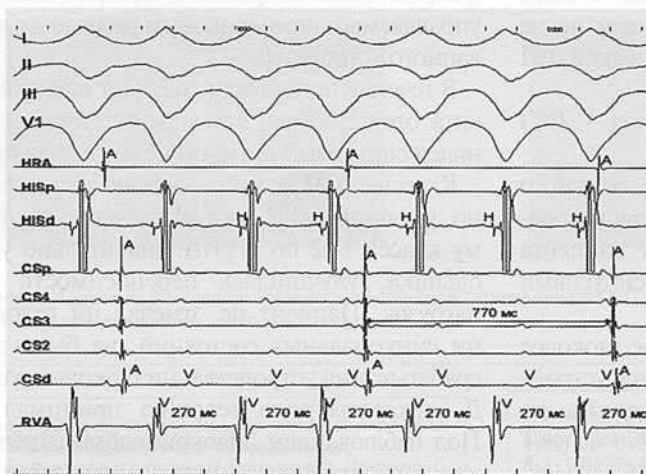
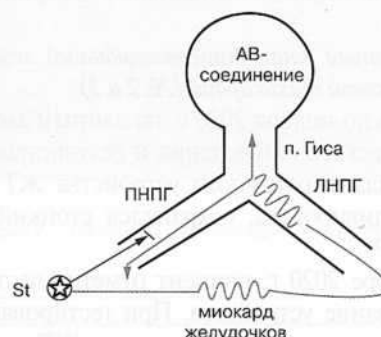


Рис 7.2. Панель Б



Комментарий: рис 7.1., панель А: сверху вниз представлены I, II, III и V1 отведения поверхностной электрокардиограммы, внутрисердечные эндограммы из верхнелатеральных отделов правого предсердия (HRA), области пучка Гиса (HISp, HISd), коронарного синуса (CSp, CS4, CS2, CSd), верхушки правого желудочка (RVA). В ходе эндокардиального электрофизиологического исследования методом программированной электрокардиостимуляции желудочков индуцирована желудочковая тахикардия с длиной цикла 270 мс, морфологией комплекса QRS по типу блокады правой ножки пучка Гиса и отклонением электрической оси сердца влево. Каждому спайку активации желудочков (V) на каналах регистрации (HIS) предшествует спайк, отражающий электрическую активность пучка Гиса (H). Наблюдается ВА диссоциация (величина интервала А–А в предсердиях составляет 770 мс). Эта желудочковая тахикардия была верифицирована пациентом на момент индукции как клинически значимая, привела к развитию головокружения и предобморочного состояния, расценивалась нами как основанная клиническая. В пользу данного предположения был и тот факт, что длина цикла тахикардии составляла 270 мс, что соответствовало длине цикла всех эпизодов желудочковой тахикардии при регистрации с устройства.

Рис. 7.2., панель Б: представлена схема, иллюстрирующая формирование феномена ре-энтри по ножкам пучка Гиса: в ходе программированной электрокардиостимуляции из правого желудочка сердца (показано St и звездочкой) при достижении ретроградного эффективного рефрактерного периода (ЭРП) правой ножки пучка Гиса (ПНПГ), величина которого превышает ЭРП миокарда желудочков, возникает ретроградный блок проведения по ПНПГ. Так как, значения ЭРП миокарда желудочков ниже, чем ЭРП ПНПГ, то миокард желудочков, а точнее межжелудочковой перегородки, сохраняет свою возбудимость, и волна деполяризации из области миокарда правого желудочка медленно распространяется по межжелудочковой перегородке, затем поднимается вверх ретроградно по левой ножке пучка Гиса (ЛНПГ) и достигает пучка Гиса (п. Гиса). За это время ПНПГ успевает восстановить свою возбудимость и захватывается уже антероградным фронтом деполяризации. На ЭКГ это проявляется желудочковой тахикардией с морфологией блокады ЛНПГ [13].

режиме DDDR. Эпизоды ФП, ЖТ не регистрировались. При проведении ЭхоКГ ФВ составляла 34–36%, систолическое давление в легочной артерии – 51 мм рт.ст. У пациента сохранялись признаки ХСН II функционального класса.

К моменту написания статьи (март 2023 г.) пациент продолжает наблюдаться в клинике. Его состояние стабильное, нарушений ритма не отмечает. Показаний для госпитализации нет. По данным ЭхоКГ (24.03.2023), ФВ составляет 35%, систолическое давление в легочной артерии – 48 мм рт. ст. (см. табл.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Главные задачи в лечении пациентов с ХСН – улучшение прогноза жизни пациента, уменьшение симптоматики заболевания, снижение количества госпитализаций и связанное с этим улучшение качества жизни. В настоящее время определены лекарственные препараты, снижающие смертность и число госпитализаций, которые составляют основу оптимальной медикаментозной терапии при ХСНФВ: ингибито-

ры АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II/ валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона [1]. Также в последнее время доказано положительное влияние на прогноз ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа – глифлозинов [6, 7]. При этом, однако, не всегда удается добиться желаемых результатов только с помощью лекарственных средств. Представленный вашему вниманию больной длительное время получал оптимальную фармакотерапию, но, очевидно, ее клиническая эффективность оставалась недостаточной. В связи с этим нами было принято решение дополнить медикаментозное лечение электрофизиологическими методами.

При ХСНФВ происходит электрическая и механическая десинхронизация в работе сердца, что, в частности, отражается на ЭКГ нарушениями внутрисердечной проводимости. В конечном итоге это приводит к блокадам проведения по системе Гиса-Пуркинье, зачастую по системе левой ножке пучка Гиса (ЛНПГ), что сопровождается увеличением ширины комплекса QRS. Имплантирование устройств СРТ служит методом устранения сердечной десинхронизации путем

нормализации внутрисердечного (как внутрижелудочкового, так и межжелудочкового) проведения, а при возможности сохранить синусовый ритм таким пациентам удается наладить и предсердно-желудочковую ресинхронизацию. Опыт применения СРТ у пациентов с СНнФВ демонстрирует улучшение целого ряда морфофункциональных характеристик работы сердца, уменьшает симптомы СН, улучшает их самочувствие, повышает качество жизни, а также снижает морбидность и смертность при соблюдении правильного отбора больных [8].

У нашего пациента имелись показания для проведения СРТ 1-го класса, а после имплантации СРТ-устройства достаточно быстро было достигнуто улучшение самочувствия и уменьшение симптоматики ХСН до уровня 2 функционального класса по NYHA и, как следствие, стабилизация общего состояния.

Следует отметить, что эффективность СРТ зависит от многих факторов. Один из важнейших среди них – обеспечение стойкой бивентрикулярной стимуляции (выше 90–95% работы сердца), что относительно легко достигается на фоне пульс-урежающей терапии при синусовом ритме. У пациентов с ФП высокий процент бивентрикулярной стимуляции при СРТ достигается значительно сложнее, но такое возможно либо в случаях жесткого контроля ЧСС при катетерной деструкции АВ-соединения, либо на фоне восстановления и поддержания синусового ритма и путем контроля атриовентрикулярного проведения медикаментозными методами [3]. После непродолжительного эпизода восстановления синусового ритма (при насыщении амиодароном) на фоне кардиоверсии устройства по поводу ЖТ № 1, для нас стала очевидной возможность его стойкого возврата на синусовый ритм. Нами было выполнено дополнительное инвазивное вмешательство (РЧА ФП) для дальнейшего сохранения ритма и обеспечения более эффективной работы имплантированного устройства.

Таким образом, мы использовали все доступные нам ресурсы из перечня комбинированного лечения как с использованием медикаментозных, так и интервенционных методов.

После клинического улучшения и уменьшения функционального класса ХСН на фоне постоянной кардиоресинхронизирующей стимуляции на первый план вышли проблемы, связанные с актуализацией аритмического синдрома ввиду часто рецидивирующей ЖТ № 1, для купирования которой понадобились в том числе шоковые разряды с устройства. Подобный сценарий течения заболевания согласуется с известными представлениями о том, что пациенты с терминальной ХСН чаще всего погибают на фоне прогрессирования ХСН, в то время как желудочковые аритмии чаще становятся причиной смерти пациентов со 2–3 функциональным классом ХСН по NYHA [9]. Фактически улучшение проявлений СН у нашего пациента предсказуемо привело к трансформации варианта клинического течения заболевания на «арит-

мический», к чему мы были готовы, исходно отдавая себе отчет в том, что имплантируем устройство такого класса терминальному пациенту с СН.

По литературным данным, подобные, зачастую фатальные для пациентов желудочковые нарушения ритма носят название «электрический шторм». Согласно общепринятому определению, это 3 и более эпизодов ЖТ и/или фибрилляции желудочков, регистрируемых у больного за период 24 ч, верифицированных любым доступным методом. Такого рода события возникают у 10–20% пациентов с ранее имплантированными ИКД. При этом известно, что только 20% шоковых разрядов являются адекватными и в полной мере выполняют спасительную функцию для жизни пациента, а остальные – неадекватными [10]. Возникновение неадекватных/неэффективных срабатываний связано с возможными ошибками в распознавании аритмии, а также ввиду неоправданных срабатываний при нежизнеугрожающих нарушениях ритма сердца, таких как любые суправентрикулярные тахикардии (прежде всего ФП), и на фоне коротких/непродолжительных (до 30 с) эпизодов ЖТ [11]. Неоднократные шоковые разряды зачастую вызывают не только снижение качества жизни пациента, вплоть до развития депрессивных состояний, но и дальнейшее прогрессирование ХСН вследствие развития повреждения кардиомиоцитов по типу электропорации; в конечном счете это обуславливает худшие характеристики выживаемости у таких пациентов вопреки проводимому дорогостоящему лечению и увеличивает их смертность [11–13]. Уже первый подобный эпизод является прогностически неблагоприятным для жизни больного и требует жесткого контроля над аритмией всеми доступными средствами, в том числе и методом РЧА ЖТ по 2А классу показаний.

Для снижения риска подобных событий, уменьшения оправданных эпизодов срабатывания устройства и сокращения количества шоковых разрядов в особенности, применяют лекарственную антиаритмическую терапию и/или РЧА желудочковых нарушений ритма. Кроме этого, понимание и последующая верификация природы желудочковой аритмии (в нашем случае – re-entry) возможна зачастую только по результатам эндоЭФИ. Такой подход позволил нам умело использовать различные режимы АТС, что, в свою очередь, будет способствовать большей продолжительности «жизни» батареи устройства и сделает практически незаметными для пациента эпизоды срабатывания устройства в режиме АТС.

Трансформация характера течения желудочковых нарушений ритма, а именно появление ЖТ № 2 и клинически ведущей ЖТ № 3 с циркулирующей импульса по ножкам пучка Гиса (см. рис 7, панель Б), скорее, закономерно у пациента с кардиомегалией. Как известно, впервые в истории ВВВР была описана группой Akhtar М. у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [14]. На протяжении длительного времени ВВВР считалась патогномоничной для

таких больных, обуславливая озлокачествление течения ДКМП и их гибель на фоне высокоскоростной ЖТ. Следует отметить, что своевременная грамотная эндокардиальная диагностика такой аритмии позволила нам взять и ее под контроль, выполнив относительно несложную эндокардиальную РЧ-деструкцию ПНПГ. Ход процедуры осложнился трансформацией в фибрилляцию желудочков на фоне РЧ-воздействия, что потребовало шокового разряда с имплантируемого устройства (т.е. эндокардиальной кардиоверсии) мощностью 30 Дж в виду неэффективности предшествующих наружных попыток мощностью до 350 Дж у пациента с индексом массы тела 37 кг/м².

Последующий продолжительный период наблюдения за пациентом доказал правильность нашей тактики комбинированного, комплексного, в том числе и неотложного подхода к лечению объективно крайне тяжелого для курации пациента с терминальной СНнФВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае ведения пациента с тяжелой, рефрактерной к медикамен-

тозной терапии СНнФВ была достигнута стабилизация состояния, произошло улучшение качества жизни, значительно уменьшились проявления СН и сократилось количество госпитализаций до минимума.

Успех был достигнут за счет дополнения медикаментозной терапии имплантацией СРТ-Д-устройства и проведения трех сессий РЧА по поводу двух ведущих в разное время и разных по своей природе ЖТ и обеспечения стойкого контроля за синусовым ритмом методом РЧА длительно персистирующей/хронической ФП. После установки имплантируемого устройства удалось добиться его эффективной работы, обеспечив высокий процент бивентрикулярной стимуляции, а также безотлагательно (дважды в разные периоды времени) решить проблему возникшего электрического шторма.

Положительный клинический результат был достигнут благодаря применению современных подходов, включающих совместную работу мультидисциплинарной команды специалистов, оптимальную медикаментозную терапию в комбинации с интервенционными аритмологическими методами лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 311–374. [2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 311–374 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. EDN: LJGGQV.
2. Кокорин В.А., Боева О.И. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка: есть ли свет в конце туннеля? *Терапия*. 2021; 7(5): 103–111. [Kokorin V.A., Boeva O.I. Treatment of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: is there a light at the end of the tunnel? *Terapiya = Therapy*. 2021; 7(5): 103–111 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.103-111>. EDN: XZMWIT.
3. 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(7): 289–370. [2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(7): 289–370 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5159>. EDN: UTOLNY.
4. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(7): 190–260. [2020 clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7): 190–260 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>. EDN: FUZAAD.
5. Chamberlain A.M., Redfield M.M., Alonso A. et al. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: A community study. *Circ Heart Fail*. 2011; 4(6): 740–46. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962688>.
6. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 1995–2008. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
7. Maddox T.M., Januzzi J.L., Allen L.A. et al. 2021 update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(6): 772–810. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.022>.
8. Бокерия Л.А., Неминущий Н.М., Постол А.С. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы в повышении эффективности метода. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018; 7(3): 102–116. [Bokeria L.A., Neminushchiy N.M., Postol A.S. Cardiac resynchronization therapy. Indications and novel approaches to the improvement of its efficiency. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018; 7(3): 102–116 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116>. EDN: VBHZKZ.
9. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Внезапная сердечная смерть. М.: Медпрактика-М. 2015; 704 с. [Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Ardashev A.V. Sudden cardiac death. Moscow: Medpraktika-M. 2015; 704 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-98803-349-3.
10. Proietti R., Sagone A. Electrical storm: Incidence, prognosis and therapy. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2011; 11(2): 34–42.
11. Постол А.С., Выговский А.Б., Неминущий Н.М. ИКД-терапия на современном этапе: возможности в снижении неадекватных шоков. Медицинский альманах. 2018; (1): 88–95. [Postol A.S., Vygovsky A.B., Neminushchiy N.M. ICD therapy at the present stage: opportunities to reduce inadequate shocks. *Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac*. 2018; (1): 88–95 (In Russ.)]. EDN: YWNRKZ.
12. алибуллин И.В., Лебедева Н.Б. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в профилактике внезапной сердечной смерти: современные рекомендации по применению и реальная клиническая практика [обзор литературы]. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022; 21(1): 183–196. [Talibullin I.V., Lebedeva N.B. Implantable cardioverter-defibrillators in the prevention of sudden cardiac death: current recommendations for use and real clinical practice (literature review). *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2022; 21(1): 183–196 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-183-196>. EDN: CSKUZE.

13. Ардашев А.В. Клиническая аритмология. Том 3. М.: Медпрактика-М. 2021; 429 с. [Ardashev A.V. Clinical arrhythmology. Vol. 3. Moscow: Medpraktika-M. 2021; 429 pp [In Russ.]]. ISBN: 978-5-98803-449-0.
14. Blanck Z., Akhtar M. Ventricular tachycardia due to sustained bundle branch reentry: Diagnostic and therapeutic considerations. Clin Cardiol. 1993; 16(8): 619-22. <https://dx.doi.org/10.1002/clc.4960160812>.

Поступила/Received: 17.12.2022

Принята в печать/Accepted: 17.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Григорий Ефимович Ройтберг, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета ДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель АО «Медицина» [Клиника академика Ройтберга]. Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10. E-mail: contact@medicina.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Андрей Вячеславович Ардашев, д.м.н., профессор, Медицинский научно-образовательный центр ФГАОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Адрес: 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 53. E-mail: ardashev@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1908-9802>

Евгений Геннадьевич Желяков, к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета ДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 143442, Московская область, ГО Красногорск, пос. Отрадное, влд. 2, стр. 1А. E-mail: zheleu@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1865-8102>

Наталья Владимировна Кондратова, д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета ДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, зав. стационаром АО «Медицина» [Клиника академика Ройтберга]. Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10. E-mail: kondratova@medicina.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2421-0558>

Лариса Константиновна Мерзьяк, врач функциональной диагностики АО «Медицина» [Клиника академика Ройтберга]. Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10. E-mail: larisa.konst@gmail.com

Наталья Кирилловна Понькина, ординатор кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета ДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10. E-mail: bauhaus33@yandex.ru

Ирина Дмитриевна Слестникова, к.м.н., доцент кафедры терапии, общей врачебной практики и ядерной медицины факультета ДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10. E-mail: slastid@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4076-2849>

Денис Владимирович Соколов, к.м.н., врач-кардиолог АО «Медицина» [Клиника академика Ройтберга]. Адрес: 125047, г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, д. 10. E-mail: sokolovdv@medicina.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5120-4594>

ABOUT THE AUTHORS:

Grigory E. Roitberg, MD, professor, academician of RAS, head of the Department of therapy, general medical practice and nuclear medicine of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of JSC «Meditsina» [Clinic of Academician Roitberg]. Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane. E-mail: contact@medicina.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0514-9114>

Andrey V. Ardashev, MD, professor, Medical Scientific and Educational Center of M.V. Lomonosov Moscow State University. Address: 119234, Moscow, 1/53 Leninskiye Gory Str. E-mail: ardashev@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1908-9802>

Evgeniy G. Zhelyakov, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of cardiovascular surgery of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 143442, Moscow region, Krasnogorsk, pos. Otradnoe, ow. 2, bld.1A. E-mail: zheleu@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1865-8102>

Natalya V. Kondratova, MD, professor of RAS, professor of the Department of therapy, general medical practice and nuclear medicine of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of hospital of JSC «Meditsina» [Clinic of Academician Roitberg]. Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane. E-mail: kondratova@medicina.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2421-0558>

Larisa K. Merzyavko, doctor of functional diagnostics at JSC «Meditsina» [Clinic of Academician Roitberg]. Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane. E-mail: larisa.konst@gmail.com

Natalya K. Ponkina, resident of the Department of therapy, general medical practice and nuclear medicine of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane. E-mail: bauhaus33@yandex.ru

Irina D. Slastnikova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy, general medical practice and nuclear medicine of the Faculty of additional professional education, N.I. Pirogov Russian National Research University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane. E-mail: slastid@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4076-2849>

Denis V. Sokolov, PhD in Medical Sciences, cardiologist at JSC «Meditsina» [Clinic of Academician Roitberg]. Address: 125047, Moscow, 10 2nd Tverskoy-Yamskoy Lane. E-mail: sokolovdv@medicina.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5120-4594>

© Коллектив авторов, 2023

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСКОРТИКАЛЬНОЙ СОСУДИСТОЙ СЕТИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Л.Е. КОРНИЛОВА¹, Е.Л. СОКОВ¹, С.В. ДЛИН², В.В. УРАЗОВ¹, А.А. КОРНИЛОВА³, М.Ю. АРТАМОНОВ⁴, П.Е. СОКОВ³

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²Клиника лечения позвоночника и суставов доктора Длин, г. Москва

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы»

⁴MJA Research and Development Inc, Ист-Страудсбург, США



Аннотация. Более чем у 50% людей с сахарным диабетом (СД) развивается дистальная симметричная диабетическая полинейропатия (ДСДПНП), которая проявляется хроническим нейропатическим болевым синдромом в голенях и стопах, чувствительными, вегетативными, реже – двигательными нарушениями или комбинацией синдромов. Экспериментальные и клинические исследования показали, что внутрикостно вливаемая жидкость из губчатого вещества кости поступает в глубокую, поверхностную венозные системы, распространяется как в проксимальном направлении, так и радиально, проникая в мягкие ткани и улучшая в них микроциркуляцию. В статье представлен клинический случай лечения пациентки с ДСДПНП и нейропатическим болевым синдромом с применением внутрикостной терапии в виде капельной инфузии раствора лекарственных средств в губчатое вещество лодыжек. Обсуждаются детали этого способа лечения. Дана информация о внутрикостном сосудистом доступе и юридических аспектах его безопасности. Авторы обосновывают и описывают возможность использования сети транскортикальных капиллярных сосудов для улучшения локальной микроциркуляции и адресного введения лекарственных средств с целью лечения нейропатической боли. Стойкий регресс болевого синдрома в голенях и стопах, улучшение нейрофизиологических показателей дают основание для достижения долгосрочной эффективности лечения таких состояний.

Ключевые слова: дистальная симметричная диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль, транскортикальная сосудистая система, внутрикостные инфузии.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Л.Е. Корнилова, Е.Л. Соков, С.В. Длин, В.В. Уразов, А.А. Корнилова, М.Ю. Артамонов, П.Е. Соков. Использование транскортикальной сосудистой сети длинных костей в лечении нейропатического болевого синдрома при диабетической полинейропатии. Терапия. 2023; 9(4): 112–118.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.112-118>

BONE TRASCORTICAL CAPILLARY VESSELS GRID NETWORK INFUSION USAGE IN THE NEUROPATHIC PAIN TREATMENT IN DIABETIC DISTAL SYMMETRICAL POLYNEUROPATHY

KORNILOVA L.E.¹, SOKOV E.L.¹, DLIN S.V.², URAZOV V.V.¹, KORNILOVA A.A.³, ARTAMONOV M.YU.⁴, SOKOV P.E.³

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²Clinic for the Treatment of the Spine and Joints of Dr. Dlin, Moscow

³City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov of the Department of Healthcare of Moscow

⁴MJA Research and Development Inc, East Stroudsburg, USA

Abstract. The present article demonstrates the clinical case of treatment of distal symmetrical polyneuropathy with intraosseous infusion to the spongy substance of the ankle with solution of drugs. The details of this path of treatment are discussed. Information about intraosseous vascular access and legal security aspects is given. The aim was to evaluate the opportunity of usage transcortical capillary vessel grid network to improve microcirculation and carrying of drugs. Methods of diagnostics a treatment of diabetic polyneuropathy described. The observation of the neurological, somatic, neuropsychological status of a 55-year-old patient with diabetes mellitus and diabetic polyneuropathy with pain reduction, neurophysiological improvement was shown. The significance of the described case gives opportunity of longitudinal efficacy treatment of such conditions.

Key words: transcortical vessel grid network, intraosseous infusions, distal symmetric diabetic polyneuropathy, neuropathic pain,

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kornilova L.E., Sokov E.L., Dlin S.V., Urazov V.V., Kornilova A.A., Artamonov M.Yu., Sokov P.E. Bone transcortical capillary vessels grid network infusion usage in the neuropathic pain treatment in diabetic distal symmetrical polyneuropathy.

Therapy. 2023; 9(4): 112–118.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.112-118>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире отмечается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД). По прогнозам, к 2030 г. распространенность СД в мире увеличится до 7079 человек на 100 000 населения, что отражает продолжающийся рост заболеваемости во всех регионах мира [1]. В России количество пациентов, страдающих СД, составляет не менее 9 млн человек, т.е. около 6% населения [2].

Более чем у 50% людей с СД развивается дистальная симметричная диабетическая полинейропатия (ДСДПНП), которая проявляется хроническим нейропатическим болевым синдромом в голенях и стопах, чувствительными, вегетативными, реже двигательными нарушениями или комбинацией синдромов. Несмотря на развитие медицинской науки, патогенез ДСДПНП до сих пор относительно неизвестен. Поэтому существующие на текущий момент клинические рекомендации часто не позволяют достичь долгосрочной эффективности в процессе ее лечения.

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ДИСТАЛЬНОЙ СИММЕТРИЧНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Считается, что болевой синдром при ДСДПНП связан с поражением преимущественно тонких миелинизированных Аδ- и немиелинизированных С-волокон периферических нервов, а нарушение проприорецепции и моторные проявления заболевания обусловлены дисфункцией преимущественно крупных миелинизированных А-волокон [3].

Развитие микроангиопатии и хронической локальной ишемии в мягких тканях при СД также тесно ассоциировано с возникновением болевого синдрома. Биопсия периферических нервов при ДСДПНП показала уменьшение плотности

базальной мембраны перицитов, торможение роста эндотелиальных клеток и образование артериовенозных шунтов *vasa nervorum*, что свидетельствовало об их ишемическом повреждении [4]. Также было установлено, что хроническая ишемия периферических нервов при СД снижает плотность ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов, которые выполняют нейротрофическую функцию [4].

Таким образом, микроангиопатия признана в качестве отдельного фактора формирования нейропатического болевого синдрома при ДСДПНП. Ее тяжесть коррелирует с нарушением проводимости в периферических нервах [5, 6]. Ишемический окислительный стресс и высвобождение воспалительных цитокинов вызывают одновременное повреждение микроциркуляторного русла как в периферических нервах, так и окружающих мягких тканях [6].

Brownlee M. (2005) [7] предложил объединяющий механизм развития всех диабетических осложнений, выдвинув гипотезу о том, что нервы и микрососуды восприимчивы к гипергликемии из-за общей неспособности сбалансировать внутриклеточный уровень глюкозы. Это в итоге приводит к диабетической нейропатии. Открытие этого восходящего механизма предоставило новые терапевтические мишени и показало, что патогенетические механизмы в нейронах и микрососудах могут быть сходными.

Исследователи из Германии (2019) сообщили об обнаружении ранее неизвестной сети мелких кровеносных сосудов, которые действуют как скрытая система тоннелей внутри кости, помогая крови и иммунным клеткам эффективно и быстро распространяться через капиллярное русло надкостницы, проникая в мышцы, синовиальные оболочки, периферические нервы, кожу. Система микроскопических транскортикальных сосудистых тон-

нелей, минуя гаверсовы каналы, напрямую соединяет систему кровотока (костный мозг) с периферическим кровообращением [8].

Эти данные формируют фундамент новой концепции физиологии кости и костного мозга. Существование микроскопической капиллярной сосудистой сети обеспечивает быструю доставку иммунных и других клеток в кровотоки для защиты организма, а также контролирует гомеостаз и функцию кости [8, 9].

Авторами было выяснено, что анатомические и функциональные изменения капиллярных транскортикальных сосудов (ТКС) имеют значение как в физиологии опорно-двигательного аппарата, так и при различных заболеваниях, в частности артропатиях при СД. Учитывая локализацию ТКС и их количество, авторы предположили, что капиллярные ТКС вносят наибольший вклад в обеспечение кровотока конечности, в то время как артерии и крупные вены играют лишь второстепенную роль [8].

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что внутрикостно вливаемая жидкость из губчатого вещества кости поступает в глубокую и поверхностную венозные системы, распространяется как в проксимальном направлении, так и радиально, проникая в мягкие ткани и улучшая в них микроциркуляцию. Транскортикальные венозные капилляры кости тесно анастомозируют с микроциркуляторным руслом надкостницы, соединительной ткани, мышц, кожи, *vaza nervorum*, *vaza vasorum* и др. [10].

В связи с недостаточной освещенностью в литературе использования локального внутрикостного сосудистого русла и капиллярной транскортикальной сосудистой сети в лечении нейропатического болевого синдрома при дистальной симметричной диабетической полинейропатии представляем нижеприведенное клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Пациентка Ш., 55 лет, поступила в клинику с диагнозом «диабетическая дистальная симметричная диабетическая полинейропатия нижних конечностей с болевым синдромом». При поступлении предъявляла жалобы на стреляющие и ноющие боли в стопах и голенях, жжение и покалывание в стопах, усиливающиеся в ночное время, а также периодически отмечала судороги в икрах по ночам.

Данные анамнеза: пациентка страдает СД 2-го типа в течение 6 лет, болевой синдром беспокоит в течение 5 лет. Принимает метформин (1000 мг 2 раза/сут) и глимеперид (1 мг 2 раза/сут). За полгода, предшествовавшие госпитализации, стала отмечать усиление болей, жжения и покалывания в голенях и стопах. Ранее получала пентоксифил-

лин и витамин В₁₂ 1000 мкг на 200 мл физиологического раствора внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней. Уменьшение болевого синдрома при этом не наблюдалось. Гликемия за месяц до госпитализации составила 5,5–8,0 ммоль/л. Из сопутствующих заболеваний имеют место гипертоническая болезнь, хронический панкреатит.

Данные осмотра: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение гиперстеническое. Рост 152 см, вес 91 кг. Индекс массы тела 39,4 кг/м². Температура тела 36,5 °С. Кожа и слизистые оболочки обычной окраски. Умеренные дистрофические изменения ногтей. Подкожная клетчатка развита избыточно. Лимфатические узлы не увеличены. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания 18/мин. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 79 уд/мин, удовлетворительного наполнения, ритмичный. Артериальное давление (АД) 140/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул, диурез не нарушены.

Неврологический статус: в сознании, ориентирована в месте, времени и собственной личности правильно. Контактна. Речь не нарушена. Менингеальных симптомов нет. Со стороны черепных нервов — без патологии. Мышечная сила в конечностях — 5 баллов. Мышечный тонус не изменен. Рефлексы: с рук симметричные, снижены; брюшные отсутствуют; коленные симметричные, снижены, ахилловы отсутствуют; подошвенные снижены. Патологические рефлексы не наблюдаются. Координаторные пробы (пальце-носовую, пальцеуказательную, пяточно-коленную) выполняет с незначительным мимоподпаданием. В позе Ромберга — легкое пошатывание. При исследовании чувствительности определяются тактильная гипестезия стоп по типу носков, температурная гипестезия дистальных отделов нижних конечностей до уровня коленных суставов, температурная анестезия пальцев стоп, болевая гипестезия дистальных отделов нижних конечностей до уровня коленных суставов. Расстройство вибрационной чувствительности нижних конечностей с двух сторон (большой палец — 5 ЕД, медиальная лодыжка — 5 ЕД по шкале градуированного камертона). Мышечно-суставное чувство в норме. Симптом Ласега — отрицательный с двух сторон. Вегетативная нервная система: умеренные трофические нарушения кожи стоп в виде шелушения, гиперкератоза, расслоения ногтевой пластины. Болевой синдром в стопах на момент госпитализации в целом оценивался в 6 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Отдельные показатели стимулонезависимой боли: жжение — 7 баллов,

стреляющие боли — 8 баллов, ноющие боли — 8 баллов, покалывание — 6 баллов, судороги — 2 балла. Стимулозависимых болей у пациентки не отмечалось. Оценка субъективных проявлений полинейропатии по шкале TSS (Total Symptom Score — общая шкала неврологических симптомов) составила 13,32 балла и характеризовалась как выраженная. Оценка объективных проявлений полинейропатии по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb — Шкала неврологического дефицита в ногах) равнялась 10 баллам из максимально возможных 88. Содержание гликозилированного гемоглобина в крови составляло 7,3%.

По результатам электронейромиографии (ЭНМГ) была выявлена сенсомоторная аксональная полинейропатия. Использовалась повышенная сила тока (до 100 мА по большеберцовому нерву и 60 мА по малоберцовому нерву) и повышенная длительность импульса (до 500 мкс). Амплитуда М-ответа малоберцового нерва в дистальной точке стимуляции составила справа 2,00 мВ, слева — 2,02 мВ (норма 3–5 мВ). Амплитуда М-ответа большеберцового нерва в дистальной точке стимуляции равнялась справа 5,17 мВ, слева — 5,35 мВ (норма 3–10 мВ, однако М-ответы получены при высокой силе тока и длительности стимула, что говорит о патологии). Скорости проведения и латентности М-ответа были в пределах нормы, при этом S-ответ икроножного нерва отсутствовал с двух сторон.

Пациентка получала внутрикостные капельные инфузии раствора пентоксифиллина 5 мл и раствора цианокобаламина 1000 мкг на 200 мл физраствора. Инфузии проводились 1 раз/нед. Всего было выполнено 4 процедуры: в наружные лодыжки, внутренние лодыжки, головки малоберцовых костей, задние верхние подвздошные ости.

Оказание медицинской услуги «внутрикостное введение лекарственных препаратов» проводилось в соответствии Номенклатурой медицинских услуг (новой редакцией), утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 октября 2017 г. № 804н, в редакции Приказа Минздрава России от 5 марта 2020 г. № 148н [11]. Внутрикостно вводились растворы, разрешенные к применению для внутривенного введения. Доза препаратов при внутрикостном введении не отличалась от дозы для внутривенных инъекций [12].

Процедура заключалась в следующем: после подписания информированного согласия, пробы на аллергическую реакцию к лидокаину и измерения АД определялось место внутрикостной инфузии. В выбранном месте после асептической обработки делалась инфильтрация кожи и мягких тканей до надкостницы 2 мл 0,5% раствора лидокаина. По ходу внутримы-

шечной иглы проводилась внутрикостная (спинальная) игла с мандреном, которая вводилась на глубину до 5 мм в губчатую ткань кости. Для проведения внутрикостной инфузии применялись одноразовые спинальные иглы Spinocan® размером 0,9×88 мм/20 G×3 ½ (Германия). Из иглы извлекался мандрен, канюлю соединяли со шприцем с раствором лидокаина 0,5% 3 мл. Правильность расположения конца иглы в губчатом веществе контролировали положительной аспирационной пробой. В шприц набирали 2–3 мл аутологичного костного мозга, в течение 15–20 с проводился гемолиз эритроцитов, и получившуюся смесь в объеме 2 мл вводили болюсно внутрикостно, очень медленно. Это позволяло избежать даже незначительных нейротоксических реакций. Получение ощущения отсутствия сопротивления поршня шприца при введении лекарственной смеси указывало на раскрытие внутрикостных венозных выпускников, транскортикального венозного русла, анестезию внутрикостных рецепторов и нивелировало ощущение болезненности при введении раствора. Шприц отсоединялся от спинальной иглы, к канюле которой присоединялась система для капельного вливания с раствором пентоксифиллина 5 мл и витамином В₁₂ 1000 мкг на 200 мл физраствора. Вливание осуществлялось со скоростью 60 капель в минуту без использования инфузионных насосов. Длительность процедуры составляла от 40 до 60 мин. По окончании вливания игла удалялась, накладывалась асептическая повязка. После 20–30-минутного наблюдения в клинике и контрольного измерения АД в удовлетворительном состоянии пациентка отпускалась домой.

Данные анамнеза: непосредственно после проведенного лечения болевой синдром в стопах у пациентки полностью регрессировал. В целом пациентка оценивала боль по ВАШ в 0 баллов, по всем отдельным характеристикам стимулозависимой боли (жжение, стреляющие боли и т.д.) болевой синдром также соответствовал 0 баллов. Оценка субъективных проявлений полинейропатии по шкале TSS составила 2,0 балла и характеризовалась как низкая. Кроме того, пациентка отмечала значительное улучшение общего самочувствия, у нее нормализовался сон, повысились физическая активность и работоспособность. Важно отметить, что температурная анестезия пальцев стоп сменилась гипестезией, а также улучшилась вибрационная чувствительность на медиальных лодыжках и больших пальцах стоп с обеих сторон с 5 до 6 ЕД. Также наблюдалось уменьшение распространенности болевой гипестезии с уровня коленных до уровня голеностопных суставов. Объективные проявления полинейропатии по шкале NIS-LL снизились на 20% от исходного уровня и составили 8 баллов.

При ЭНМГ признаки сенсомоторной аксональной полинейропатии сохранялись, однако также была выявлена положительная динамика. Использовались повышенная сила тока, однако меньшей силы (до 90 мА по большеберцовому нерву и 50 мА по малоберцовому нерву), и повышенная длительность импульса (до 500 мкс). Амплитуда М-ответа малоберцового нерва в дистальной точке стимуляции составила справа 3,11 мВ, слева — 5,32 мВ. Амплитуда М-ответа большеберцового нерва в дистальной точке стимуляции составила справа 5,74 мВ, слева — 5,47 мВ. Скорости проведения и латентности М-ответа были в пределах нормы. При этом появился S-ответ икроного нерва, амплитуда которого равнялась 3,2 мкВ справа и 3,1 мкВ слева. Скорости проведения импульса и латентности S-ответа были нормальными.

Через 1 мес после лечения оценка отдельных характеристик стимулонезависимой боли по ВАШ была следующей: жжение — 0 баллов, стреляющие боли — 2 балла, ноющие боли — 2 балла, покалывание — 2 балла, судороги — 0 баллов. Важно отметить, что улучшение чувствительности, достигнутое в результате лечения, сохранялось. Кроме того, вибрационная чувствительность на медиальных лодыжках продолжала улучшаться и составила 7 ЕД. Оценка субъективных проявлений полинейропатии по шкале TSS составила 2,00 балла, объективных проявлений полинейропатии по шкале NIS-LL — 8 баллов.

Через 3 мес после лечения оценка отдельных характеристик стимулонезависимой боли по ВАШ была следующей: жжение — 2 балла, стреляющие боли — 3 балла, ноющие боли — 3 балла, покалывание — 3 балла, судороги — 0 баллов. Неврологический статус остался без динамики. Оценка субъективных проявлений полинейропатии по шкале TSS составила 4,66 балла, объективных проявлений полинейропатии по шкале NIS-LL — 8 баллов.

Через 6 мес после лечения оценка отдельных характеристик стимулонезависимой боли по ВАШ была следующей: жжение — 4 балла, стреляющие боли — 3 балла, ноющие боли — 4 балла, покалывание — 3 балла, судороги — 2 балла. Оценка субъективных проявлений полинейропатии по шкале TSS составила 5,66 балла. Отмечалось ухудшение вибрационной чувствительности на больших пальцах стоп до 5 ЕД. Оценка объективных проявлений полинейропатии по шкале NIS-LL соответствовала 10 баллам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенный клинический случай иллюстрирует возможность внутрикостной терапии в лечении нейропатического болевого синдрома у пациентки с ДСДПНП. Восстановление температурной, болевой и вибрационной чувствительности в

ногах, улучшение проведения по периферическим нервам и появление S-ответа на электронейромиограмме после курса лечения, а также длительное сохранение полученного эффекта в условиях продолжающегося нарушения углеводного обмена свидетельствуют об эффективности данного метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обезболивание является неоптимальной стратегией для людей с болевой формой ДСДПНП. Традиционная фармакотерапия включает применение противосудорожных препаратов, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклических антидепрессантов, опиоидов и местных анальгетиков [14].

Боль при ДСДПНП в значительной степени связана с изменениями тонких волокон и микросудистой дисфункцией. Наш клинический случай убедительно демонстрирует эффективность внутрикостной терапии у пациентки с нейропатическим болевым синдромом в нижних конечностях.

По нашему мнению, адресное введение пентоксифиллина, обладающего ангиопротекторными, антиагрегантными, вазодилатирующими свойствами, в периферические костные образования нижних конечностей у пациентов с ДСДПНП эффективно. Внутрикостное введение лекарственных препаратов в дистальные костные структуры нижних конечностей активизирует дренажную функцию кости. Это приводит к улучшению микроциркуляции в нижних конечностях как в капиллярных транскортикальных сосудистых тоннелях, венах кости, так и в сосудах надкостницы, соединительной ткани, мышцах, периферических нервах, коже. Одновременное внутрикостное введение водорастворимого витамина В₁₂ оказывает благоприятное влияние на функцию нервной системы в виде улучшения синтеза миелиновой оболочки и уменьшения дегенерации эпидермальных нервных волокон.

В отличие от введения в периферическую вену, внутрикостное введение лекарственных средств приводит к тому, что они действуют более эффективно вследствие отсутствия необходимости преодоления гистогематических фильтров. Клинически это проявляется регрессом болевого синдрома, чувствительных, вегетативных, трофических и двигательных нарушений [12, 13]. Внутрикостное введение в периферические костные образования позволяет лекарственным препаратам более длительное время и в более высокой концентрации воздействовать на патологический процесс, вызывая существенную коррекцию основных патогенетических механизмов повреждения периферических нервов при СД. Эти данные подтверждаются и другими авторами [10].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования патогенеза боли при ДСДПП, которые могут пролить свет на порядок изменений периферических нервных волокон, микроциркуляторного

русла и других структур нервной системы, выявив, какой механизм, возможно, является наиболее распространенным и может быть использован терапевтически [6].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K. et al. Epidemiology of type 2 diabetes – Global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10(1): 107–11. <https://dx.doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>.
2. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. с соавт. Эпидемиология диабета в России: что изменилось за десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019; 91(10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: What has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019; 91(10): 4–13 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>. EDN: BHBUBI.
3. Hartemann A., Attal N., Bouhassira D. et al.; Working Group on the Diabetic Foot from the French-speaking Society of Diabetology. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabetes Metab*. 2011; 37(5): 377–88. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2011.06.003>.
4. Smith S., Normahani P., Lane T. et al. Pathogenesis of distal symmetrical polyneuropathy in diabetes. *Life (Basel)*. 2022; 12(7): 1074. <https://dx.doi.org/10.3390/life12071074>.
5. Zhang Y., Qu M., Yi X. et al. Sensorimotor and pain-related alterations of the gray matter and white matter in type 2 diabetic patients with peripheral neuropathy. *Hum Brain Mapp*. 2020; 41(3): 710–25. <https://dx.doi.org/10.1002/hbm.24834>.
6. Tesfaye S., Sloan G. Involvement of the central nervous system in diabetic distal symmetrical polyneuropathy. *J Xiangya Med*. 2021; 6: 27 <https://dx.doi.org/10.21037/jxym.2020.02.03>.
7. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005; 54(6): 1615–25. <https://dx.doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>.
8. Gruneboom A., Kling L., Christiansen S. et al. Next-generation imaging of the skeletal system and its blood supply. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15(9): 533–49. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-019-0274-y>.
9. Asghar A., Narayan R.K., Kumar A., Naaz S. The transcortical vessel is replacement of cortical capillary or a separate identity in diaphyseal vascularity. *Anat Cell Biol*. 2020; 53(1): 107–10. <https://dx.doi.org/10.5115/acb.19.171>.
10. Беляев А.Н., Рыгин Е.А., Захватов А.Н. с соавт. Системная и региональная антиоксидантная терапия при осложненной диабетической стопе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2007; (11): 46–50. [Beliaev A.N., Rygin E.A., Zakhvatov A.N. et al. System and regional antioxidant therapy by complicated diabetic foot. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2007; (11): 46–50 (In Russ.).] EDN: LESYTD.
11. Номенклатура медицинских услуг (новая редакция). Утверждена приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 октября 2017 года N 804н. Действует с 01.01.2018. В редакции Приказа Минздрава России от 5 марта 2020 года N 148н. [Nomenclature of medical services (new edition). Approved by Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation No. 804n dated October 13, 2017. Valid from 01.01.2018. As amended by the Order of the Ministry of Healthcare of Russia dated March 5, 2020 No. 148n. (In Russ.).]
12. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Нестеров А.И. Дорсопатии по типу Модик и их интракостальная терапия: монография. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2022; 86 с. [Sokov E.L., Kornilova L.E., Nesterov A.I. Dorsopathies of the Modic type and their intraosseous therapy: a monograph. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2022; 86 pp. (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17513/np.538>.
13. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Артиуков О.П. Внутрикостные блокады в лечении симметричной дистальной диабетической полиневропатии. *Терапевтический архив*. 2013; 85(4): 61–65. [Sokov E.L., Kornilova L.E., Artiukov O.P. Intraosseous blocks in the treatment of symmetrical distal diabetic polyneuropathy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2013; 85(4): 61–65 (In Russ.).] EDN: QBDYGT.
14. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 162–73. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0).

Поступила/Received: 24.01.2023

Принята в печать/Accepted: 24.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Людмила Евгеньевна Корнилова, д.м.н., профессор кафедры алгологии и реабилитации Института восточной медицины ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-невролог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61/1. E-mail: 89851007080kle@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8828-0582>

Евгений Леонидович Соков, д.м.н., профессор, руководитель кафедры алгологии и реабилитации Института восточной медицины ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-невролог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2854>

Сергей Владимирович Длин, невролог, остеопат, мануальный терапевт, специалист по превентивной медицине, главный врач и основатель «Клиники лечения позвоночника и суставов доктора Длин». Адрес: 129110, Москва, ул. Гиляровского, д. 51. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9361-2134>

Виктор Васильевич Уразов, зам. декана факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, директор Института восточной медицины ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов». Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0390-3825>

Анастасия Александровна Корнилова, к.м.н., врач-невролог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова д. 61/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-3669>

Михаил Юрьевич Артамонов, к.м.н., директор сети клиник боли MJA Research and Development Inc Ист. Адрес: 18301, США, Пенсильвания, Ист-Страудсбург, Браун стрит, 391. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8666-4398>

Петр Евгеньевич Соков, врач-невролог ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова д. 61/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5128>

ABOUT THE AUTHORS:

Lyudmila E. Kornilova, MD, professor of the Department of algology and rehabilitation of the Institute of oriental medicine, Peoples' Friendship University of Russia, neurologist at City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 117292, Moscow, 61/1 Vavilova Str. E-mail: 89851007080kle@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8828-0582>

Evgeny L. Sokov, MD, professor, head of the Department of algology and rehabilitation of the Institute of oriental medicine, Peoples' Friendship University of Russia, neurologist at City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 117292, Moscow, 61/1 Vavilova Str.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7903-2854>

Sergey V. Dlin, neurologist, osteopath, manual therapist, preventive medicine specialist, chief physician and founder of Clinic for the Treatment of the Spine and Joints of Dr. Dlin. Address: 129110, Moscow, д. 51 Gilyarovskogo Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9361-2134>

Viktor V. Urazov, deputy dean of the Faculty of continuing medical education of the Medical institute, director of the Institute of oriental medicine, Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0390-3825>

Anastasia A. Kornilova, PhD in Medical Sciences, neurologist at City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 117292, Moscow, 61/1 Vavilova Str.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7688-3669>

Mikhail Yu. Artamonov, PhD in Medical Sciences, director of the network of pain clinics MJA Research and Development Inc Ист. Адрес: 18301, USA, Pennsylvania, East Stroudsburg, 391 Brown Str.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8666-4398>

Petr E. Sokov, neurologist at City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 117292, Moscow, 61/1 Vavilova Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2365-5128>

©Н.И. Стуклов, А.А. Гуркина, М.С. Ковальчук, Н.Д. Кислый, 2023

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА: АКТИВАТОРЫ, ИНГИБИТОРЫ, РЕГУЛЯЦИЯ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ

Н.И. СТУКЛОВ, А.А. ГУРКИНА, М.С. КОВАЛЬЧУК, Н.Д. КИСЛЫЙ

Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва



Аннотация. В статье приводятся современные литературные данные о механизмах всасывания железа, активаторах и ингибиторах этого процесса. Авторы анализируют опубликованные данные по изучению регуляции поступления железа в кровь, процессах, стимулирующих и угнетающих его абсорбцию, подробно описывают гепцидин-эритрофероновый механизм контроля метаболизма железа. Отдельно приводятся данные о продуктах питания, пищевых добавках, существующих и проходящих исследование новых лекарственных средствах, изменяющих степень всасывания железа в клетки кишечника, подавляющих и потенцирующих влияние гепцидина. Рассматриваются научные исследования, посвященные новой пероральной форме сукросомального железа, данные о механизмах его всасывания, особенностях использования и результатах биологических и клинических исследований.

Ключевые слова: железо, дефицит железа, обмен железа, абсорбция, всасывание, гепцидин, эритроферрон, ферропортин, сукросомальное железо.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.И. Стуклов, А.А. Гуркина, М.С. Ковальчук, Н.Д. Кислый. Современные представления о механизмах всасывания железа: активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации.

Терапия. 2023; 9(4): 119–129.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.119-129>

MODERN CONCEPTS CONCERNING THE MECHANISMS OF IRON ABSORPTION: ACTIVATORS, INHIBITORS, REGULATION, NEW POSSIBILITIES OF OPTIMIZATION

STUKLOV N.I., GURKINA A.A., KOVALCHUK M.S., KISLY N.D.

Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Abstract. The article presents current literature data on the mechanisms of iron absorption, activators and inhibitors of this process. Authors are analyzing the published data on the study of the regulation of iron entry into the blood, processes that stimulate and inhibit its absorption, describing in details hepcidin-erythroferron mechanism for iron metabolism controlling. Separately, there are provided the data on food products, nutritional supplements, existing and under study new drugs that change the degree of resorption of iron into intestinal cells, suppressing and potentiating the effect of hepcidin. Scientific studies on a new oral form of sucrosomial iron, findings on the mechanisms of its absorption, peculiarities of use, and the results of biological and clinical studies are considered.

Key words: iron, iron deficiency, iron metabolism, absorption, resorption, hepcidin, erythroferron, ferroportin, sucrosomial iron.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Stuklov N.I., Gurkina A.A., Kovalchuk M.S., Kisly N.D. Modern concepts concerning the mechanisms of iron absorption: activators, inhibitors, regulation, new possibilities of optimization.

Therapy. 2023; 9(4): 119–129.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.119-129>

ВВЕДЕНИЕ

Железо (Fe) — незаменимый микроэлемент для роста и здоровья человека, играющий важнейшую роль во многих клеточных метаболических процессах, таких как связывание кислорода молекулами гемоглобина (Hgb) и миоглобина и транспортировка электронов в различных системах цитохромов, клеточное деление, дифференцировка и регуляция экспрессии генов [1]. Дефицит железа (ДЖ) и крайнее его проявление в виде железодефицитной анемии (ЖДА) классифицируются Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как наиболее распространенные нарушения питания в мире: в общей сложности они затрагивают более 3,5 млрд человек [2].

ДЖ приводит к развитию сидеропенического синдрома, характеризующегося снижением выработки энергии, нарушением деления клеток, целостности кожи, ее придатков, слизистых, дисгормональными нарушениями, снижением иммунной защиты за счет нарушения процессов фагоцитоза, хемотаксиса, выработки цитокинов и иммуноглобулинов, нарушением депонирования кислорода в мышцах с нарушением их функции, уменьшением сократительной способности миокарда. С другой стороны, при его избытке в организме образуется большое количество активных форм кислорода (АФК), что влечет за собой повреждение многих клеточных компонентов, таких как липиды, молекулы ДНК и белки. Механизм токсичности железа основан на способности железа отдавать электроны с образованием гидроксильных радикалов посредством реакции Фентона [3]. В связи с указанными обстоятельствами содержание железа в организме жестко регулируется, что обеспечивается функционированием системы эритроферрон—гепцидин.

Рекомендуемое потребление пищевого железа здоровыми мужчинами в странах Западного мира колеблется от 8 до 11 мг/сут, однако в связи с поступлением большего количества мяса и алкоголя, чем у женщин, оно, как правило, превышает «расчетные» показатели. У здоровых женщин репродуктивного возраста рекомендуемое потребление железа выше и варьируется от 15 до 18 мг/сут, что связано с физиологическими потерями его при менструациях и беременности. При этом фактическое потребление железа в этой категории значительно ниже рекомендуемого [4, 5].

Частота возникновения ДЖ и ЖДА в экономически неразвитых странах в несколько раз больше, чем в развитых. Указанные обстоятельства приводят к тому, что почти половина детей и женщин этих регионов страдают анемией. Эта проблема актуальна и для России: так, по данным, полученным нами в конце 2021 г., около 63% женщин от 20 до 45 лет в г. Москве имеют сниженные запасы железа [6].

ВОЗ определяет именно неадекватное потребление и всасывание железа основными причинами его дефицита в мире. Красное мясо служит наиболее важным его источником, так как оно богато гемовым железом, обладающим высокой биодоступностью [1, 7]. Поэтому в слаборазвитых и развивающихся странах дефицит потребления этого микроэлемента связан с диетой, основанной на растительных зерновых продуктах, которая содержит в основном негемовое железо, часто усваиваемое менее чем на 10% [19].

При этом надо понимать, что на частоту ДЖ в различных популяциях влияет не только количество потребляемого железа, но и возраст населения, наличие хронических болезней, предшествующее содержание железа в организме, а также одновременное поступление усилителей и ингибиторов его абсорбции, присутствующих в потребляемой пище согласно особенностям той или иной культуры питания.

МЕХАНИЗМЫ ПОСТУПЛЕНИЯ ЖЕЛЕЗА В СТЕНКУ КИШЕЧНИКА

Всасывание железа с пищей в основном осуществляется через клетки энтероцитов в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки. Пищевое железо может всасываться и усваиваться организмом как в ионном, так и молекулярном состоянии. Этот микроэлемент в пищевых продуктах обычно существует в двух формах: органическое железо, состоящее из высокодоступного гемового железа животных (комплекс гем—железо) и низкодоступного ферритина железа животных и растений; неорганическое железо — негемовое железо, включающее в основном трехвалентное (Fe^{3+}) и очень небольшое количество двухвалентного железа (Fe^{2+}) [4].

Органическое гемовое железо имеет более высокую биодоступность, чем неорганические соли железа, и поглощается в виде интактной молекулы протопорфирина в 3–4 раза эффективнее последних. Гемовое железо присутствует в основном в гемоглобине эритроцитов и миоглобине миоцитов, содержит Fe^{2+} и хорошо абсорбируется именно в неизменной форме [2, 4]. По оценкам исследования, в западных обществах на железо, полученное из источников миоглобина и гемоглобина, приходится 2/3 общих запасов железа у среднего жителя, несмотря на то что составляет только 1/3 железа, которое фактически попадает в организм [8].

Поглощение гема является облегченным процессом: во-первых, гем может поглощаться рецептор-опосредованным эндоцитозом, во-вторых, с помощью переносчиков гема, способных транспортировать его из просвета тонкой кишки непосредственно в цитоплазму клеток кишечника. В качестве последних рассматриваются белок-

носитель гема 1 (HCP-1) и протонно-связанный переносчик фолиевой кислоты (PCFT), а также другие неидентифицированные низкоаффинные импортеры гема. Всасывание гемового железа, как правило, не зависит от действия различных промоторов/ингибиторов в пищевой матрице (за исключением кальция) [8]. При попадании в энтероциты молекулы гема при помощи фермента гемоксигеназы-1 (HO-1) на эндоплазматическом ретикулуме и HO-2 внутри цитоплазматических пузырьков расщепляются с извлечением Fe^{2+} и биливердина с последующим высвобождением первого в цитоплазму. Любое железо, полученное из гема внутри энтероцита, независимо от способа поглощения в конечном итоге присоединяется к пулу лабильного железа и переносится в кровотоки с помощью феропортина 1 (FPN-1) таким же образом, как и другое негемовое железо. Интактный гем также может транспортироваться через базолатеральную мембрану с помощью поверхностного клеточного рецептора для вируса лейкемии кошек (FLVCR), где далее он связывается с циркулирующим гемопексином [9].

Подавляющая часть железа в пищевых продуктах представлено Fe^{3+} , которое химически относительно неактивно. Трехвалентное железо, содержащееся в молекуле ферритина, высвобождается под действием желудочного сока (соляной кислоты и ферментов), а также при приготовлении пищи, переходя из недоступной для всасывания органической формы в доступное неорганическое железо. Fe^{3+} может в неизменной форме поглощаться муцин-бета-3-интегрин-мобилферриновым путем (IMP) [10], но относительное физиологическое и пищевое значение такого механизма в организме человека минимально. Это связано с тем, что трехвалентное железо осаждается в растворах с pH выше 3, тогда как большая часть Fe^{2+} остается растворимой и при нейтральном значении pH (характерном для двенадцатиперстной кишки) [1]. Поэтому нарушение подкисления содержимого кишечника значительно ограничивает его всасывание [11]; это представляет риск для пациентов, перенесших бариатрические операции или имеющих инфекцию *Helicobacter pylori*.

Адекватное поступление свободного Fe^{3+} в энтероциты стенки кишечника осуществляется путем его восстановления до Fe^{2+} , что происходит посредством фермента трехвалентной редуктазы двенадцатиперстной кишки (цитохром b) [4]. Последний процесс представляет собой активный транспорт, так как протекает с затратой энергии, поэтому значительно страдает при уже имеющемся ДЖ, нарушающем функции гемсодержащих белков митохондрий и образование АТФ. Считается, что некоторые белковые молекулы, образующиеся при переваривании пищи, пептиды и аминокислоты, аскорбиновая кислота способствуют всасы-

ванию железа, с одной стороны, восстанавливая Fe^{3+} до Fe^{2+} , а с другой, стабильно удерживая его в таком состоянии [2].

Основное пищевое высоко биодоступное железо, поступающее в организм человека, является высвобожденным из гема Hgb и миоглобина или восстановленным из неорганического трехвалентного двухвалентным железом, которое поглощается энтероцитами посредством белка-переносчика двухвалентных металлов-1 (DMT-1) [4]. Этот механизм осуществляется пассивным транспортом, так как происходит по градиенту концентрации и протекает без затраты АТФ. Вместе с тем он связан с конкурентным всасыванием других двухвалентных металлов, имеющих в пище, таких как кальций, медь, марганец и магний. Критическая роль DMT-1 в процессе всасывания железа в кишечнике была подтверждена ДЖ у мышей со специфической делецией гена DMT-1 и обнаружением того, что наиболее распространенная форма гемохроматоза, наоборот, связана с активацией DMT-1 [12].

Железо, импортируемое в энтероциты, может или накапливаться в них путем связывания с ферритином, или выводится в кровотоки через единственный экспортер железа FPN-1, который присутствует на базолатеральной поверхности энтероцитов [13]. При этом именно общие запасы железа в организме (т.е. непосредственная потребность организма в экзогенном металле) определяют, транспортируется ли железо в кровотоки или остается в энтероцитах.

Обычно в рамках лечения ДЖ используются соли двухвалентного железа для перорального применения, но высокая способность к проникновению в энтероциты одновременно с постоянным ограничением выхода металла в кровь приводят к избыточному накоплению его в клетках кишечника, их быстрой гибели и развитию существенного количества побочных эффектов. Сокращение последних достигается применением лекарственных препаратов, содержащих трехвалентное железо, переносимость которых значительно выше, а частота осложнений не превышает 10–15%. Этот феномен объясняется исключительно низкой абсорбционной способностью данной формы Fe, что требует очень длительных сроков лечения и сопровождается более низкой эффективностью терапии.

Помимо абсорбции в свободной форме, двухвалентное железо довольно легко образует соединения с большим количеством органических молекул, меняющих алгоритмы его всасывания. Трехвалентное железо тоже может абсорбироваться в комплексе с мелкими органическими молекулами, но количество веществ, которые могут хелатировать окисленное железо (Fe^{3+}) значительно меньше, чем восстановленное (Fe^{2+}). Fe^{3+} обычно контактирует и образует комплексы с богатыми кислородом группами, такими как карбоксильные и фосфатные

группы (которые являются жесткими основаниями Льюиса), а Fe^{2+} — с азотсодержащими [14]. При этом в случае с трехвалентным железом, учитывая потерю его растворимости при $pH \geq 3$, для сохранения возможности всасывания в проксимальных отделах тонкой кишки процессы его хелатирования должны проходить только в желудке [1].

Примерно 30% белков пищи содержат в своей структуре ионы металлов или металлоидов и предназначены для их связывания, поэтому их аминокислотный комплекс легко может хелатировать железо. Полипептиды, белки и аминокислоты в комплексе с железом могут абсорбироваться в неизменном виде с помощью связанных с натрием олигопептидных транспортеров (SOPT-1 и SOPT-2), парацеллюлярного пассивного транспорта, трансцеллюлярной пассивной диффузии и транцитоза (эндоцитоза) [15]. Было показано, что как полный спектр аминокислот, так и отдельные аминокислоты способствуют усвоению абсорбции железа. По данным опубликованных исследований, аспарагиновая, глутаминовая кислота и гистидин усиливают поглощение и транспорт железа клеточной линией колоректальной аденокарциномы (CASO-2, монослой линии эпителиальных клеток человека, который поглощает негемовое железо и проявляет свойства поглощения, согласующиеся с наблюдениями *in vivo* у людей и животных), а гистидин, цистеин и лизин усиливают поглощение железа *in vivo* в сегментах двенадцатиперстной кишки крыс [16]. Однако наиболее сильным эффектом, усиливающим всасывание железа, являются ди- и трипептиды, которые имеют более высокую скорость всасывания, чем аминокислоты, и усваиваются легче, чем полипептиды. Таким образом, небольшие пептиды, а также некоторые более крупные пептиды, которые могут быть расщеплены до небольших пептидов, представляются наиболее подходящими субстанциями для использования при разработке новых добавок железа.

Более того, считается, что пептиды и аминокислоты более безопасны, чем другие химические вещества, в тех условиях, в которых они усваиваются и утилизируются [3]. Это связано с тем, что пептиды и аминокислоты с железохелатирующей активностью способны также снижать выработку АФК. Наличие АФК обуславливает неприятный привкус пищи, а также активирует свободнорадикальные реакции в продуктах питания и организме человека [17]. Возможно поэтому, некоторые пептиды или аминокислоты поддерживают качество пищевых продуктов, обладают выраженными антиоксидантными функциями и могут доказанно снижать выработку АФК *in vitro* и *in vivo*, что уменьшает риск ряда заболеваний и в то же время повышает биодоступность железа.

С другой стороны, при хелатировании пищевого железа меняется не только механизм его

всасывания, но и локализация. Если DMT-1 путь преобладает в двенадцатиперстной кишке, то путь, опосредованный рецепторами органических молекул, реализуется на протяжении всего тонкого кишечника. Последнее важно для преодоления гепцидинового барьера, преимущественно локализованного именно в двенадцатиперстной кишке.

Несмотря на множество преимуществ хелатированного железа пищи, у него есть и ряд недостатков: во-первых, выделяющиеся из таких форм ионы железа нежелательно изменяют цвет воды и еды (например, молочные продукты становятся темно-серыми), во-вторых, после длительного хранения продукты и препараты приобретают неприятный вкус, что характерно, к примеру, и для жидкого перорального препарата с сукцинированным казеином железа. Помимо этого, до сих пор не изучены изменения хелатов, происходящие при прохождении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), и нет данных о форме, в которой железо поступает в эпителий тонкой кишки, но при этом известно, что значительная часть железа в хелатах с бисглицином высвобождается уже в желудке при низком pH [18]. Иными словами, необходимы данные о совместимости пептидов, аминокислот и гидролизатов с различными пищевыми матрицами, а также данные об их стабильности при прохождении по ЖКТ и длительном хранении. Кроме того, точные механизмы и их соотношение, с помощью которых хелаты белков способствуют всасыванию железа, остаются неясными, и здесь необходимы дополнительные исследования.

При попадании в эпителиальные клетки кишечника многие интернализуемые хелаты железа, как и молекула гема, катаболизируются с высвобождением Fe^{2+} , которое далее выводится в кровь посредством классического пути через FPN-1, регулируемого содержанием гепцидина. Однако, некоторые хелаты железа, так же, как и часть гема, могут переноситься в немодифицированной молекулярной форме в плазму крови, что позволяет адаптировать абсорбцию этого металла к потребностям организма даже при выраженном уровне воспаления [2].

АКТИВАТОРЫ ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА

Желудочный секрет содержит соляную кислоту, что способствует снижению содержания трехвалентного железа в пище. У лиц с ахлоргидрией добавление соляной кислоты к раствору хлористого железа увеличивало общую абсорбцию железа более чем в 4 раза, но не влияло на абсорбцию гемового железа [19].

Аскорбиновая кислота способствует всасыванию железа за счет образования хелата с Fe^{3+} при кислотном pH желудка, который остается растворимым

и при щелочном pH двенадцатиперстной кишки. Наличие слабой кислоты стабилизирует металл в двухвалентной форме, не позволяя окисляться ему в условиях щелочной среды кишечника, тем самым влияя на абсорбцию железа, высвобождаемого при расщеплении гема. Соль аскорбиновой кислоты способна отдавать электрон, действуя как поглотитель свободных радикалов и тем самым снижая степень окисления железа до Fe^{2+} , которое является самой биодоступной формой для клеток энтероцитов [20]. В связи с этим, Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов определило, что «витамин С способствует увеличению усвоения негемового железа» [21].

Лимонная, яблочная и винная кислота оказывают умеренное стимулирующее действие на всасывание негемового железа [22], одним из механизмов которого также является восстановление Fe^{3+} до Fe^{2+} . Молочная кислота служит эффективным стимулятором всасывания железа, оказывает усиливающее действие на абсорбцию железа, не связанного с гемом, а также прямо и косвенно увеличивает поглощение железа за счет снижения содержания фитатов [23].

Влияние алкоголя (этанола) на уровень железа в организме видится неоднозначным: его можно рассматривать и как активатор, и как ингибитор всасывания. Усиливающее влияние алкоголя на всасывание железа может быть косвенным, основанным на ингибировании синтеза гепцидина в печени. Другой механизм стимуляции всасывания может быть связан с индуцированной алкоголем выработкой желудочного сока [24]. Повышенное потребление алкоголя связано с увеличением содержания ферритина и железа как у мужчин, так и у женщин. У пациентов с наследственным гемохроматозом чрезмерное употребление алкоголя усиливает биохимические и клинические проявления заболевания и, следовательно, повышает риск развития цирроза печени и рака печени [25].

ИНГИБИТОРЫ ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА

Существует два типа медикаментозных ингибиторов выработки соляной кислоты — антагонисты H_2 -гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы. При этом данные группы препаратов снижают всасывание железа как у людей с дефицитом, так и с перегрузкой железом. Антациды могут ингибировать его поглощение из пищи не только путем нейтрализации pH в желудке, но через возможное ингибирование соединениями магния [26].

Фитаты или фитиновая кислота — биоактивные соединения, широко распространенные в растительных продуктах (злаках, и бобовых, масличных культурах и орехах), которые имеют склонность образовывать комплексы с железом, таким обра-

зом препятствуя его всасыванию [27]. Фитаты не могут перевариваться человеческим организмом и не способны всасываться в тонком кишечнике из-за отсутствия эндофитаз. В результате, минералы, хелатированные фитиновой кислотой, теряют свою биодоступность [28]. Полифенолы (фенольные мономеры, танины и дубильные вещества), которых особенно много в чае, кофе, какао, красном вине и некоторых травяных чаях, ингибируют всасывание железа путем комплексного образования с ним хелатов, делая железо менее доступным для всасывания. При этом ингибирующее действие полифенолов на усвоение железа зависит от дозы [4, 29].

Кальций (в больших количествах содержащийся в коровьем молоке и молочных продуктах, шпинате, брокколи, капусте, соевых бобах) существенно ингибирует всасывание железа. Этот эффект зависит от общего количества поступающего кальция, причем этот макроэлемент ингибирует всасывание как гемового, так и негемового железа в одинаковой степени [4].

ПОСТУПЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В КРОВЬ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ

Чтобы предотвратить ДЖ и его избыток в организме, утилизация и потери железа должны быть уравновешены его поглощением. При прохождении через базолатеральную мембрану Fe^{2+} (только в таком виде железо способно выходить из энтероцита в кровь с помощью FPN-1) немедленно окисляется до Fe^{3+} медьсодержащими ферроксидазами энтероцитов и крови, такими как гепестин и церулоплазмин [13]. Полученное трехвалентное железо связывается с растворимым сывороточным белком трансферрином (ТФ), который выступает основным переносчиком железа через кровь. Этот путь поступления железа в кровь является главным и поэтому подлежит постоянному контролю со стороны организма [30].

Системное распределение железа регулируется печеночным гормоноподобным веществом гепцидином (контролирует всасывания из кишечника, высвобождение из депо гепатоцитов и макрофагов селезенки) и зависит от степени потребности в этом микроэлементе организма, значимо отличающейся при гипоксии и воспалении. Синтезированный гепцидин связывается с FPN-1 и приводит к его деградации, интернализации в клетку энтероцита и блоку выхода железа в кровь. Как следствие, железо накапливается внутри энтероцитов двенадцатиперстной кишки, при этом продолжительность жизни этих клеток резко укорачивается до 3–4 дней, а скопившееся в них железо выводится из организма с отмершими клетками [3, 31].

Несколько клеточных путей участвуют в регуляции синтеза гепцидина в печени, включая нор-

мальный/высокий уровень железа, воспаление, активность эритропоэза и гипоксию.

В условиях нормального/высокого содержания железа костный морфогенетический белок 6 (BMP-6) связывается с рецептором BMP (BMP-R) и его корецептором гемоювелином (HJV), активируя комплекс BMP-6/HJV/BMP-R на поверхности гепатоцитов и последующую передачу сигналов к факторам транскрипции SMAD1/5/8, что стимулирует синтез гепцидина. Основным источником BMP-6 служат эндотелиальные клетки печени, которые и регулируют продукцию гепцидина в гепатоцитах [32]. В дополнение к BMP-6, его аналог BMP-2 в эндотелиальных клетках сосудов также играет определенную роль в регуляции синтеза гепцидина железом.

Гепцидин-зависимый обмен железа тоже регулируется кислородом через индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) и HIF-2. В условиях нормоксии происходит гидроксилирование белков HIF-1/2 и их деградация. Анемия вызывает гипоксию, что приводит к инактивации ферментов, метаболизирующих HIF-1 и HIF-2, которые становятся стабильными и перемещаются в ядро. Ядерная транслокация HIF-2 α влечет за собой активацию его генов-мишеней, включая рецепторы к TGF- β 1 (TFR-1) и DMT-1 в энтероцитах, а также ген, кодирующий выработку эритропоэтина (ЭПО) в почках. Этот скоординированный механизм приводит к увеличению продукции ЭПО и активации эритропоэза. Повышение содержания эритробластов костного мозга в ответ на повышение содержания ЭПО увеличивает содержание эритроферрона (ERFE), ингибирующего образование гепцидина в печени. Чем выше активность кроветворения, тем больше клеток эритроидного ростка и количество продуцируемого ими вещества [33].

Напротив, перепроизводство гепцидина при воспалении связано с активацией его гена через связанную с интерлейкином-6 (ИЛ-6) и ИЛ-22, опосредованную передачу сигналов к системе JAK-STAT, и напрямую, через блокирование транскрипции FPN-1. Эти процессы вызывают снижение содержания железа в крови, ограничение доступности трансферринового железа для эритропоэза и уменьшение образования эритроцитов в костном мозге. Снижение содержания железа в условиях воспаления может привести к анемии, известной как анемия хронической болезни (АХБ). Это состояние характеризуется снижением уровня циркулирующего железа и TGF, ростом уровня ферритина [34]. Повышенный уровень гепцидина – важная причина ДЖ в странах Африки к югу от Сахары, где широко распространена субклиническая инфекция, вызванная малярийным плазмодием, и в западных странах, где крайне распространено ожирение. ДЖ также может возникать при генетических мутациях TMPRSS6, вызывающих

активацию гепцидина, несмотря на низкие запасы железа («Железорезистентная железодефицитная анемия, IRIDA») [35].

Наследственные (например, гемоглобинопатии) и приобретенные (например, миелодиспластические синдромы) генетические гематологические заболевания могут быть причиной неэффективного эритропоэза, подавления образования гепцидина, (вероятно, за счет продукции ERFE эритробластами), увеличения абсорбции железа и развития вторичного гемохроматоза. Первичное избыточное накопление железа в организме наиболее часто обусловлено наличием мутаций в гене HFE, которые очень распространены, но имеют низкую пенетрантность. При этом более редкие мутации в HJV, TFR2 и HAMP вызывают более тяжелый фенотип гемохроматоза. Мутации, которые количественно влияют на FPN-1 или ингибируют его расщепление гепцидином, также приводят к перегрузке железом [36].

Таким образом, всасывание железа связано с формой, в которой оно присутствует в пище и лекарственных препаратах, активностью пищеварения, значениями pH в желудке и двенадцатиперстной кишке. Кроме того, оно зависит от состава пищи, потребности организма в экзогенном железе, активности кроветворения, степени гипоксии и воспаления при различных заболеваниях. Большое количество факторов, влияющих на абсорбцию железа, не позволяет с высокой долей вероятности получить одинаковый эффект у различных групп пациентов, использовать у каждого конкретного больного стандартные схемы и лекарственные препараты. Сочетание указанных механизмов регуляции классических способов доставки железа из просвета кишечника в кровь делает практически невозможным прогноз эффективности ответа на тот или иной метод лечения железодефицитных состояний.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЗА ПОСТУПЛЕНИЕМ ЖЕЛЕЗА В КРОВЬ

На данное время есть информация о, по крайней мере, 16 терапевтических препаратах, проходящих клинические испытания и нацеленных на увеличение или уменьшение поступления железа в плазму путем воздействия на ось гепцидин–ферропортин.

Одно из основных современных направлений лекарственного улучшения абсорбции железа – подавление избыточной продукции гепцидина. В настоящее время проходят исследования препарата LDN193189, являющегося ингибитором белков SMAD – регуляторов экспрессии транскрипции гепцидина; он испытывается в качестве нового метода лечения АХБ. Другое направление в этой области – изучение работы комплекса белка PRS-080 и линейного полиэтиленгликоля, связы-

вающего гепцидин и ингибирующего его функцию. Соответствующие исследования проводятся у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Точно так же выполняются исследования препарата NOX-H94 – пегилированного олигонуклеотида L-РНК антигепцидина, который инактивирует гепцидин после их связывания (работы проводятся при анемии экспериментальных моделей воспаления). Следующий перспективный препарат – LY2787106, который представляет собой нейтрализующее гепцидин моноклональное антитело, уже показавшее свою безопасность и эффективность у больных АХБ, связанной с раком. Другой препарат, снижающий экспрессию гепцидина – LY3113593, гуманизированное моноклональное антитело к BMP-6, которое ингибирует канонический путь транскрипции гепцидина и проходит испытания при ХБП. TP-0184, ингибитор киназы рецептора ALK-2, также блокирует транскрипцию гепцидина, управляемую BMP/SMAD; в настоящее время он проходит клинические испытания для лечения анемии при солидных опухолях. Силтуксимаб и антитела к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб), используемые сейчас для лечения пациентов с ревматоидным артритом, раком и болезнью Кастлемана, также могут оказывать действие на метаболизм железа [37].

Вторым направлением ингибирования оси гепцидин-ферропортин является попытка подавления реакции FPN-1 на нейтрализующее действие

гепцидина. Так, LY2928057, гуманизированное антитело к FPN-1, которое стабилизирует его на клеточной поверхности, защищая от деградации, вызванной гепцидином, продемонстрировало положительный эффект в плане прироста уровня железа (но не Hgb) в исследовании фазы I у пациентов с нефрогенной анемией.

Также исследуются возможности избирательного подавления абсорбции железа при гемохроматозе. Например, синтетический полноразмерный гепцидин LJPC-401 уже прошел фазу II клинических исследований, тогда как другой представитель этой группы, PTG-300, представляющий собой миметик гепцидина, проходит клинические испытания у больных β -талассемией. В настоящее время разработаны, по крайней мере, 2 молекулы, способные подавлять мРНК TMPRSS6: IONIS-TMPRSS6-LRX (конъюгированная с лигандом молекула TMPRSS6) и SLN124 – (конъюгированная молекула GalNac siRNA) показали доклиническую активность на моделях талассемии в ряде клинических исследований.

Помимо агентов, действующих на гепцидин, изучается молекула VIT-2763, которая является низкомолекулярным ингибитором FPN-1 (уже завершены клинические испытания фазы I). Ловушки лиганда рецептора активина (сотатерцепт, луспатерцепт) обладают доклинической и клинической активностью при заболеваниях с неэффективным

СидерАЛ[®] ФОРТЕ

пирофосфат железа (III)
в сукросоме

Единственное
Сукросомальное[®] железо
в России!



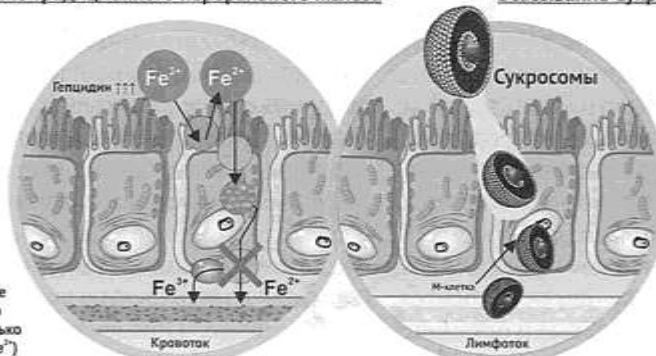
Гепцидин-независимый механизм всасывания

Всасывание традиционного перорального железа

Всасывание Сукросомального[®] железа

- Ферроредуктаза
- DMT (транспортер двухвалентных металлов)
- Ферритин-Fe²⁺
- Ферропортин
- Феррооксидаза

Традиционное пероральное железо всасывается только в 12-перстной кишке и только в двухвалентной форме (Fe²⁺)



Сукросомальное[®] железо всасывается на протяжении всего тонкого кишечника.

Сукросома²:

- Проникает внутрь М-клетки (эндоцитоз) в неизменном виде
- Транспортируется в лимфатическую систему, а затем в кровеносное русло, конечной точкой этого пути является печень
- Распадается в печени с высвобождением железа

Всасывание Сукросомального[®] железа не зависит от уровня гепцидина, который при сопутствующих воспалительных процессах тормозит всасывание традиционного перорального железа в кишечнике²

СидерАЛ[®] Форте обеспечивает высокую биодоступность железа и быстрое повышение гемоглобина у пациентов с железodefицитной анемией, в том числе беременных, благодаря сукросомальной нанотехнологии

¹ S. Gómez-Ramírez, E. Brili, G. Tarantino and M. Muñoz. Sucrosomals[®] Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. Pharmaceuticals 2018, 11, 97
² Michela Asperti et al. Sucrosomals[®] Iron Supplementation in Mice: Effects on Blood Parameters, Hepcidin and Inflammation. Nutrients 2018, 10, 1349

Официальный дистрибьютор:
АО «Медиклар» +7 (495) 921-25-15

эритропозом, которые также косвенно противодействует подавлению синтеза гепцидина [37, 38].

НОВЫЕ МЕТОДЫ ОПТИМИЗАЦИИ АБСОРБЦИИ ЖЕЛЕЗА

Преобладающее количество железа поступает в кровь через энтероциты, при этом в случае ограничений со стороны эритроферрон-гепцидиновой системы, оно накапливается в них и выводится со слущенным эпителием. Только небольшое количество железа может поступать в кровь, минуя гепцидиновую регуляцию в виде хелатных комплексов и в составе гема через парацеллюлярный путь, однако это количество крайне недостаточно для полноценного обеспечения потребностей организма.

В современных условиях отсутствия возможности регулярно получать необходимые продукты питания, наличия большого количества воспалительных и инфекционных заболеваний, широко распространенных в человеческой популяции, нет возможности должным образом обеспечивать требуемое содержание железа в организме. Один из возможных вариантов решения этой проблемы — использование новой сукросомальной технологии.

Сукросомальное железо (Sucrosomial® Iron, SI) — инновационный пероральный препарат железа, в котором железо пирофосфат защищен фосфолипидным бислоем и сукресторным матриксом (сукросомой). К основным фармакологическим особенностям и преимуществам этой формы относятся его устойчивость от разрушения в ЖКТ, отсутствие контакта железа со слизистой и уникальный механизм всасывания через параклеточные и трансклеточные пути с помощью микроскладчатых клеток пейеровых бляшек (М-клеток), расположенных на всем протяжении тонкого кишечника. Это обеспечивает SI крайне высокую биодоступность и отличную переносимость при прохождении по ЖКТ. Из главных особенностей данной формы железа можно выделить независимость от регуляторного влияния гепцидина. Это связано с тем, что при выходе из М-клеток SI попадает в кровь не через ферропортиновые ворота, а через лимфатическую систему. Анализ имеющихся фактических данных подтверждает, что пероральный прием железа в форме SI является обоснованным вариантом лечения ДЖ, который более эффективен и лучше переносится, чем классические пероральные солевые и органические препараты железа [39].

На сегодняшний день в исследованиях *in vitro* было установлено, что SI в основном поглощается в виде везикулоподобной структуры, минуя обычный путь всасывания железа. Благодаря такому поведению в ЖКТ, SI по сравнению с обычными солями железа хорошо переносится и обладает высокой биодоступностью. Присутствие сукрестора придает SI свойства резистентности к действию

желудочного сока, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro*: при различных временах переваривания (от 30 до 120 мин) выделение трехвалентного железа из SI было очень низким (<5%) по сравнению с таковым у препарата железа, не содержащего сукрестора (75–85%).

Присутствие фосфолипидов и сукресторного матрикса позволяет пирофосфату железа в SI всасываться через параклеточные и трансклеточные пути. Эксперименты *in vitro* с использованием 3D-модели ткани человека (MatTek EpiIntestinal) подтвердили наличие везикулоподобных структур во время всасывания SI в кишечнике и отличную кинетику его всасывания по сравнению с сульфатом и бисглицинатом железа. В тканях, обработанных SI, наблюдалось большее увеличение концентрации железа в базолатеральном отделе ($2,7 \pm 1,7$ г/мг белка) по сравнению с образцами, обработанными сульфатом ($1,3 \pm 1,1$ г/мг белка) и бисглицинатом железа ($1,6 \pm 1,1$ г/мг белка), что указывает на эндцитоз-опосредованное клеточное поглощение, и было подтверждено методом трансмиссионной электронной микроскопии [40].

В экспериментах *ex vivo* с использованием изолята кишечника крысы и меченного флуоресцеином SI, было выявлено, что после прохождения через М-клетки SI поглощается CD68+ макрофагами, т.е. не требует участия TF в первичном транспорте в клеточные депо [40].

При работе с клеточной культурой CACO-2 получены данные, которые показывают, что введение SI увеличивает накопление ферритина в 3 раза по сравнению с сульфатом железа и в 3,5 раза по сравнению с фосфолипидами, содержащими пирофосфат железа. Кроме того, эксперименты *in vitro* по сравнению SI с различными солями железа показывают, что обработка SI значимо увеличивает концентрацию ферритина в клетках CACO-2 в сопоставлении с последними [41].

Экспериментальные данные были подтверждены исследованиями *in vivo*, в которых были достигнуты существенные клинические результаты. У поросят 4-недельный курс перорального введения SI привел к значительному увеличению концентрации Hgb по сравнению с животными, получавшими декстран железа. У мышей с анемией, получавших железо через зонд в течение 2 и 4 нед, введение SI привело к повышению уровня Hgb и уровня железа в организме. Примечательно, что эффективность SI была продемонстрирована и при некоторых клинических состояниях, при которых всасывание классических форм перорального железа резко снижается (например, при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, последствиях бариатрической операции, АХБ, IRIDA) [42].

При использовании SI по сравнению с другими формами железа не возникает адаптационной и воспалительной гипергепцидинемии, ограничивающей его

всасывание, что позволяет сохранять высокую биодоступность для тканей организма весь период терапии. При этом у мышей, получавших SI в концентрации 1 мг/кг/сут, наблюдалось статистически незначимое увеличение мРНК гепцидина в печени и уровня гепцидина в сыворотке крови; оба этих параметра были значительно повышены у животных, получавших ту же дозу сульфата железа. При этом параллельно сульфат железа индуцировал экспрессию двух маркеров воспаления, супрессора цитокиновой сигнализации 3 и С-реактивного белка (СРБ), в то время как SI такого воздействия не оказывал [42]. В связи с этим даже было высказано предположение, что фосфолипидные двухслойные носители могут также проявлять противовоспалительные свойства.

Благодаря указанным свойствам SI в настоящее время с успехом применяется для коррекции ДЖ в различных клинических ситуациях. Проведены исследования по профилактике и лечению анемии при гинекологических заболеваниях, во время беременности и послеродовом периоде, где показана более высокая эффективность SI и низкая частота его побочных эффектов по сравнению с классическими препаратами железа [43]. У онкологических пациентов с анемией на фоне химиотерапии или без нее было продемонстрировано, что пероральный SI (30–60 мг/сут в течение 2–6 мес) повышает уровень Hgb с очень небольшим количеством нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Эти результаты можно рассматривать как уникальные, поскольку классические пероральные препараты железа практически не работают и поэтому редко рекомендуются больным с активным опухолевым процессом [44, 45]. У больных с клинически выраженными формами воспалительных заболеваний кишечника, после бариатрических операций и в других группах гастроэнтерологических пациентов также выявлена очень хорошая переносимость и схожая эффективность SI по сравнению с парентеральными препаратами железа, которые в этих когортах больных являются более предпочтительными в связи с плохой переносимостью классических пероральных средств [46]. У нефрологических больных, где стандартом коррекции ДЖ признаны внутривенные препараты железа, тоже доказана значимая эффективность SI [47]. К настоящему времени уже выполнены исследования и опубликованы результаты эффективного

и безопасного использования SI при хронической сердечной недостаточности: они свидетельствуют о позитивной роли препарата не только в приросте показателей красной крови, но и в успешном лечении основного заболевания [48].

Общепризнанным фактом стало то, что среди различных препаратов железа, протестированных в этих популяциях пациентов, SI показал высокую эффективность и безопасность в коррекции состояний, связанных с ДЖ, особенно при заболеваниях, протекающих с активным системным воспалением и высокими значениями СРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время открыто и изучено множество механизмов всасывания железа, большое количество ингибиторов и активаторов его абсорбции. Становятся понятными взаимосвязи между различными формами железа и пищевыми продуктами, лекарственными препаратами. Изучены взаимодействия системного воспаления, гипоксии, недостатка и перегрузки железом, вопросы, связанные с недостаточным поступлением этого микроэлемента и его повышенным накоплением, разрабатываются методы влияния на регуляторные механизмы его абсорбции. Активно изучаются и проходят клинические испытания препараты, меняющие тропность организма к железу.

Несмотря на огромные теоретические и практические достижения в области исследования метаболизма железа, до последнего времени не были решены проблемы адекватного его поступления в сочетании с хорошей переносимостью, что не позволяло проводить эффективное лечение состояний, связанных с ДЖ: ЖДА, АХБ, АХБ в сочетании с ЖДА. Однако появление новых передовых технологий, связанных с исследованиями SI, в настоящее время позволило успешно решать вопросы гепцидин-независимого транспорта железа, доказать возможность эффективного и безопасного лечения анемий, обусловленных ДЖ, с использованием перорального пути введения. Применение SI доказало свою эффективность при таких сложных анемиях, как «раковая анемия», анемия при хронической почечной и сердечной недостаточности, анемия, связанная с хроническими заболеваниями женской репродуктивной системы, беременностью, различными заболеваниями ЖКТ.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piskin E., Cianciosi D., Gulec S. et al. Iron absorption: Factors, limitations, and improvement methods. ACS Omega. 2022; 7(24): 20441–56. <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.2c01833>.
2. Li Y., Jiang H., Huang G. Protein hydrolysates as promoters of non-haem iron absorption. Nutrients. 2017; 9(6): 609. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9060609>.
3. Koleini N., Geier J., Ardehali H. Ironing out mechanisms of iron homeostasis and disorders of iron deficiency. J Clin Invest. 2021; 131(11): e148671. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI148671>.
4. Milman N.T. A review of nutrients and compounds, which promote or inhibit intestinal iron absorption: making a platform for dietary measures that can reduce iron uptake in patients with genetic haemochromatosis. J Nutr Metab. 2020; 2020: 7373498. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/7373498>.

5. Institute of Medicine and Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper; iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academic Press, Washington, DC, USA. 2001. <http://dx.doi.org/10.17226/10026>.
6. Стуков Н.И., Ших Е.В. Дефицит железа у женщин репродуктивного возраста: современный взгляд на проблему. Частота встречаемости в московской популяции. Фармакология & фармакотерапия. 2022; (4): 16–20. [Stuklov N.I., Shih E.V. Iron deficiency in women of reproductive age: a modern view on the problem. Frequency in the Moscow population. Farmakologiya & farmakoterapiya = Pharmacology & Pharmacotherapy. 2022; (4): 16–20 [In Russ.]]. http://dx.doi.org/10.46393/27132129_2022_4_16. EDN: VZNZQQ.
7. Czerwonka M., Tokarz A. Iron in red meat—friend or foe. Meat Sci. 2017; 123: 157–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.09.012>.
8. Pineda O. Iron bis-glycine chelate competes for the non heme-iron absorption pathway. Am J Clin Nutr. 2003; 78(3): 495–96. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/78.3.495>.
9. Przybyszewska J., Zekanowska E. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract. Prz Gastroenterol. 2014; 9(4): 208–13. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674F>
10. Conrad M.E., Umbreit J.N. Pathways of iron absorption. Blood Cells Mol Dis. 2002; 29(3): 336–55. <http://dx.doi.org/10.1006/bcmd.2002.0564>
11. Jacobs A., Miles P.M. Role of gastric secretion in iron absorption. Gut. 1969; 10(3): 226–29. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.10.3.226>
12. Shawkil A., Anthony S.R., Nose Y. et al. Intestinal DMT1 is critical for iron absorption in the mouse but is not required for the absorption of copper or manganese. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2015; 309(8): G635–47. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00160.2015>.
13. Gao G., Li J., Zhang Y., Chang Y.Z. Cellular iron metabolism and regulation. Adv Exp Med Biol. 2019; 1173: 21–32. https://dx.doi.org/10.1007/978-981-13-9589-5_2.
14. Zachariou M., Hearn M.T.W. Protein selectivity in immobilized metal affinity chromatography based on the surface accessibility of aspartic and glutamic acid residues. J Protein Chem. 1995; 14(6): 41–430. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01888136>.
15. Vij R., Reddi S., Kapila S., Kapila R. Transepithelial transport of milk derived bioactive peptide VLPVPQK. Food Chem. 2016; 190: 681–88. <https://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.121>.
16. Van Campen D. Enhancement of iron absorption from ligated segments of rat intestine by histidine, cysteine, and lysine: Effects of removing ionizing groups and of stereoisomerism. J Nutr. 1973; 103(1): 139–142. <https://dx.doi.org/10.1093/jn/103.1.139>.
17. Delgado M.C.O., Galleano M., Anon M.C., Tironi V.A. Amaranth peptides from simulated gastrointestinal digestion: Antioxidant activity against reactive species. Plant Foods Hum. Nutr. 2015; 70(1): 27–34. <https://dx.doi.org/10.1007/s11130-014-0457-2>.
18. Pizarro F., Olivares M., Hertrampf E. et al. Iron bis-glycine chelate competes for the nonheme-iron absorption pathway. Am J Clin Nutr. 2002; 76(3): 577–81. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.3.577>.
19. Jacobs P., Bothwell T., Charlton R.W. Role of hydrochloric acid in iron absorption. J Appl Physiol. 1964; 19: 187–88. <https://dx.doi.org/10.29327/119179>.
20. Smirnov N. Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. Free Radic Biol Med. 2018; 122: 116–29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.03.033>.
21. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin C and increasing non haem iron absorption pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. 2014. <https://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3514>.
22. Gillooly M., Bothwell T.H., Torrance J.D. et al. The effects of organic acids, phytates and polyphenols on the absorption of iron from vegetables. Br J Nutr. 1983; 49(3): 331–42. <https://dx.doi.org/10.1079/bjn19830042>.
23. Derman D.P., Bothwell T.H., Torrance J.D. et al. Iron absorption from maize (Zea mays) and sorghum (Sorghum vulgare) beer. Br J Nutr. 1980; 43(2): 271–79. <https://dx.doi.org/10.1079/bjn19800090>.
24. Charlton R.W., Jacobs P., Seftel H., Bothwell T.H. Effect of alcohol on iron absorption. Br Med J. 1964; 2(5422): 1427–29. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5422.1427>.
25. Scotet V., Merour M.C., Mercier A.Y. et al. Hereditary hemochromatosis: Effect of excessive alcohol consumption on disease expression in patients homozygous for the C282Y mutation. Am J Epidemiol. 2003; 158(2): 129–34. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/kwg123>.
26. Wallace K.L., Curry S.C., Lo Vecchio F., Raschke R.A. Effect of magnesium hydroxide on iron absorption following simulated mild iron overdose in human subjects. Acad Emerg Med. 1998; 5(10): 961–65. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.1998.tb02771.x>.
27. Layrisse M., Garcia-Casal M.N., Solano L. et al. Iron bioavailability in humans from break fasts enriched with iron bis-glycinechelate, phytates and polyphenols. J Nutr. 2000; 130(9): 2195–99. <https://dx.doi.org/10.1093/jn/130.9.2195>.
28. Brouns F. Phytic acid and whole grains for health controversy. Nutrients. 2022; 14(1): 25. <https://doi.org/10.3390/nu14010025>.
29. Hurrell R.F., Reddy M., Cook J.D. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. Br J Nutr. 1999; 81(4): 289–95.
30. Munoz M., Gomez-Ramirez S., Besser M. et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. Blood Transfus. 2017; 15(5): 422–437. <https://dx.doi.org/10.2450/2017.0113-17>.
31. Billesbolle C.B., Azumaya C.M., Kretsch R.C. et al. Structure of hepcidin-bound ferroportin reveals iron homeostatic mechanisms. Nature. 2020; 586(7831): 807–11. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2668-z>.
32. Andriopoulos B. Jr., Corradini E., Xia Y. et al. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. Nat Genet. 2009; 41(4): 482–87. <https://dx.doi.org/10.1038/ng.335>.
33. Shah Y.M., Matsubara T., Ito S. et al. Intestinal hypoxia-inducible transcription factors are essential for iron absorption following iron deficiency. Cell Metab. 2009; 9(2): 152–64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2008.12.012>.
34. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. Blood. 2019; 133(1): 40–50. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>.
35. Benyamin B., Ferreira M.A., Willemsen G. et al. Common variants in TMPRSS6 are associated with iron status and erythrocyte volume. Nat Genet. 2009; 41(11): 1173–75. <https://dx.doi.org/10.1038/ng.456>.
36. Anderson E.R., Taylor M., Xue X. et al. Intestinal HIF2 alpha promotes tissue-iron accumulation in disorders of iron overload with anemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110(50): E4922–30. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1314197110>.
37. Fung E., Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. Haematologica. 2013; 98(11): 1667–76. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.084624>.
38. Komrokji R., Garcia-Manero G., Ades L. et al. Sotatercept with long-term extension for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: A phase 2, dose-ranging trial. Lancet Haematol. 2018; 5(2): e63–e72. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30002-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30002-4).

39. Gomez-Ramirez S., Brilli E., Tarantino G., Munoz M. Sucrosomial® iron: A new generation iron for improving oral supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018; 11(4): 97. <https://dx.doi.org/10.3390/ph11040097>.
40. Fabiano A., Brilli E., Mattii L. et al. Ex vivo and in vivo study of Sucrosomial® iron intestinal absorption and bioavailability. *Int J Mol. Sci.* 2018; 19(9): 2722. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms19092722>.
41. Tarantino G., Brilli E., Zambito Y. et al. Sucrosomial® iron: A new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood*. 2015; 126: 4561–62. <https://dx.doi.org/10.3390/ph11040097>.
42. Asperti A., Gryzik M., Brilli E. et al. Sucrosomial® iron supplementation in mice: Effects on blood parameters, hepcidin, and inflammation. *Nutrients*. 2018; 10(10): 1349. <https://dx.doi.org/10.3390/nu10101349>.
43. Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Бакуридзе Э.М. с соавт. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа. *Гинекология*. 2017; 19(1): 68–73. [Fedorova T.A., Borzykina O.M., Bakuridze E.M. et al. Correction of iron deficiency anemia in patients with gynecological diseases using liposomal iron. *Ginekologiya = Gynecology*. 2017; 19(1): 68–73 [In Russ.]]. EDN: YZGCQB.
44. Кедрова А.Г., Греян Т.А., Ванке Н.С., Красильников С.Э. Анемический синдром у больных с опухолями органов женской репродуктивной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019; 15(3): 31–36. [Kedrova A.G., Greyan T.A., Vanke N.S., Krasilnikov S.E. Anemia in patients with tumors of the female reproductive system. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2019; 15(3): 31–36 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-31-36>. EDN: ZXIYTH.
45. Сахин В.Т., Григорьев М.А., Крюков Е.В. с соавт. Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией. *Онкогематология*. 2020; 15(4): 82–90. [Sakhin V.T., Grigoriev M.A., Kryukov E.V. et al. Pathogenetic features of anemia of chronic diseases in patients with malignant neoplasms and rheumatic pathology. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2020; 15(4): 82–90 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-4-82-90>. EDN: KEGDEJ.
46. Стуклов Н.И., Басиладзе И.Г., Ковальчук М.С. с соавт. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; (2): 143–150. [Stuklov N.I., Basiladze I.G., Kovalchuk M.S. et al. New options in management of iron-deficiency syndromes in inflammatory bowel disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; (2): 143–150 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150>. EDN: KMWWWF.
47. Pisani A., Riccio E., Sabbatini M. et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: A randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(4): 645–52. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfu357>.
48. Karavidas A., Troglanis E., Lazaros G. et al. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(4): 593–97. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2092>.

Поступила/Received: 21.12.2022

Принята в печать/Accepted: 21.05.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Николай Игоревич Стуклов, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), руководитель курса гематологии. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: stuklovn@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>

Анна Андреевна Гуркина, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН). Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: enmitchell07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4164-0058>;

Максим Сергеевич Ковальчук, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН). Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: HDCX93@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3847-504X>

Николай Дмитриевич Кислый, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН). Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kislyy-nd@rudn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-2054>

ABOUT THE AUTHORS:

Nikolai I. Stuklov, MD, professor of the Department of hospital therapy with courses of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, head of the course of hematology. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: stuklovn@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4546-1578>

Anna A. Gurkina, assistant at the Department of hospital therapy with courses of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: enmitchell07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4164-0058>;

Maksim S. Kovalchuk, postgraduate student of the Department of hospital therapy with courses of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: HDCX93@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3847-504X>

Nikolai D. Kisly, MD, professor, head of the Department of hospital therapy with courses of endocrinology, hematology and clinical laboratory diagnostics of the Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: kislyy-nd@rudn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-2054>

© Коллектив авторов, 2023

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ РНМОТ «СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ В РФ»

МОДЕРАТОРЫ:

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ)

А.Г. МАЛЯВИН, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный пульмонолог Минздрава России по ЦФО, генеральный секретарь РНМОТ

УЧАСТНИКИ:

С.Н. АВДЕЕВ, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой пульмонологии, директор Национального медицинского исследовательского центра по пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), главный внештатный пульмонолог Минздрава России

Б.Н. БАШАНКАЕВ, зам. председателя Комитета по охране здоровья Государственной Думы Российской Федерации

Н.И. БРИКО, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, директор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

А.В. ГОРЕЛОВ, д.м.н., профессор, академик РАН, зам. директора ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика В.И. Покровского

К.В. ЖДАНОВ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный инфекционист МО РФ, начальник кафедры и клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Р.С. КОЗЛОВ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности

Р.В. ПОЛИБИН, к.м.н., главный внештатный эпидемиолог Минздрава России, зам. директора по научной работе Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

О.Н. ТКАЧЕВА, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Российского геронтологического научно-клинического центра, зав. кафедрой болезней старения ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный гериатр Минздрава России, президент Российской ассоциации геронтологов и гериатров

А.А. ФЕДЕНКО, д.м.н., руководитель отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национально-медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

При поддержке: Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» (РНМОТ).

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, пневмококковая инфекция, стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: С.Н. Авдеев, Б.Н. Башанкаев, Н.И. Брико, А.В. Горелов, К.В. Жданов, Р.С. Козлов, А.Г. Малявин, А.И. Мартынов, Р.В. Полибин, А.И. Синопальников, О.Н. Ткачева, А.А. Феденко. Резолюция Совета экспертов РНМОТ «Состояние и перспективы пневмококковой вакцинации в РФ».

Терапия. 2023; 9(4): 130–136.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.130-136>

RESOLUTION OF RSMSIM EXPERT COUNCIL «STATE AND PROSPECTS OF PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN THE RUSSIAN FEDERATION»

MODERATORS:

MARTYNOV A.I., MD, professor, academician of RAS, professor of the Department of hospital therapy No. 1 of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, president of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM)

MALYAVIN A.G., MD, professor, professor of the Department of physiology and pulmonology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Healthcare of Russia in the Central Federal District, secretary general of RSMSIM

PARTICIPANTS:

AVDEEV S.N., MD, professor, academician of RAS, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Health of Russia, head of the Department of pulmonology, director of the National Medical Research Center for Pulmonology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), chief freelance pulmonologist of the Ministry of Healthcare of Russia

BASHANKAEV B.N., deputy chairman of the Health Protection Committee of the State Duma of the Russian Federation

BRIKO N.I., MD, professor, academician of RAS, head of the Department of epidemiology and evidence-based medicine, director of the Institute of Public Health named after F.F. Erisman of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

GORELOV A.V., MD, professor, academician of RAS, deputy director of Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, head of the Department of infectious diseases and epidemiology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, president of National Association of Specialists in Infectious Diseases named after academician V.I. Pokrovsky

ZHDANOV K.V., MD, professor, corresponding member of RAS, chief infectionist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, head of the Department and Clinic of infectious diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases) of S.M. Kirov Military Medical Academy Ministry of the Ministry of Defense of the Russian Federation

KOZLOV R.S., MD, professor, corresponding member of RAS, chief specialist in clinical microbiology and antimicrobial resistance of the Ministry of Healthcare of Russia, rector of Smolensk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of WHO Collaborating Center for Capacity Building in Surveillance and Antimicrobial Resistance Studies

POLIBIN R.V., PhD in Medical Sciences, chief freelance epidemiologist of the Ministry of Healthcare of Russia, deputy scientific director of the Institute of Public Health named after F.F. Erisman of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

SINOPALNIKOV A.I., MD, professor, head of the Department of pulmonology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia

TKACHEVA O.N., MD, professor, corresponding member of RAS, director of Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, head of the Department of diseases of aging of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance geriatrician of the Ministry of Healthcare of Russia, president of Russian Association of Gerontologists and Geriatricians

FEDENKO A.A., MD, head of the Department of drug treatment of tumors of Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen – a branch of National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Healthcare of Russia

With the support of: Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM).

Key words: vaccination, pneumococcal infection, development strategy for immunoprophylaxis of infectious diseases.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Avdeev S.N., Bashankaev B.N., Briko N.I., Gorelov A.V., Zhdanov K.V., Kozlov R.S., Malyavin A.G., Martynov A.I., Polibin R.V., Sinopalnikov A.I., Tkacheva O.N., Fedenko A.A. Resolution of RSMSIM Expert council «State and prospects of pneumococcal vaccination in the Russian Federation».

Therapy. 2023; 9(4): 130–136.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.130-136>

Вакцинопрофилактика является одним из приоритетных направлений в ходе реализации национальной политики развития системы здравоохранения, включая приоритетный национальный проект «Здоровье», программу «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями», направленные на защиту граждан России от вакциноуправляемых инфекций путем совершенствования Национального календаря профилактических прививок (НКПП) и реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 г.

Расширение вакцинации уязвимых когорт населения в рамках программ иммунизации отвечает целям и задачам, которые заложены в ключевых государственных стратегиях и программах по развитию здравоохранения и иммунопрофилактики в России. Иммунопрофилактика – доступная и экономически выгодная мера, которая позволит приблизиться к реализации достижения целей по ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет и здоровой жизни до 67 лет к 2024 г., обозначенных в Указе от 21 июля 2020 г «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [1].

В целях повышения качества и продолжительности жизни Правительством Российской Федерации утверждена Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года от 18 сентября 2020 г. № 2390-р, в рамках которой поставлена задача разработать на уровне субъекта РФ программы вакцинации лиц старшего возраста, в том числе пациентов с хроническими заболеваниями [2]. Выраженный эффект вакцинопрофилактики достигается при охвате профилактическими прививками населения не менее 95% [2].

План мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года утвержден Правительством РФ от 29.03.2021 № 774-р [3]: он требует подготовки обоснованных предложений по расширению контингентов, подлежащих вакцинации против пневмококковой инфекции в рамках НКПП и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Срок реализации стратегии – до 2025 г. [3].

Пневмококковая инфекция – одна из главных причин заболеваемости и смертности лиц пожилого возраста во всем мире [4]. Пневмония входит в десятку наиболее частых причин смерти в России [5]. Пожилое население является основной группой риска развития инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ). При этом наиболее тяжелое течение ИПИ с более высокой вероятностью летального исхода также характерно для старших возрастных групп. У пожилых людей риск развития летального исхода от пневмонии и ее осложнений

в 3–5 раз выше, чем у пациентов молодого возраста [6]. Например, при пневмококковом менингите среди лиц старше 65 лет летальность достигает 51% [7], тогда как среди детей в возрасте до 1 года – 15%, а среди населения в целом – 18% [8].

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выступают основной причиной обращения пациентов за медицинской помощью. До 75–80% обострений этого заболевания имеют инфекционную природу. Пациенты с ХОБЛ составляют 20,5–25,7% госпитализированных больных с внебольничной пневмонией (ВП), причем смерть в 30-дневный срок наступает примерно у 9,6% пациентов. Каждое последующее обострение ХОБЛ, особенно сопровождающееся госпитализацией пациента, связано с худшим прогнозом в плане выживаемости, поэтому предупреждение инфекционных обострений ХОБЛ представляется критически важной задачей [6]. *Streptococcus pneumoniae* является одним из наиболее частых бактериальных аллергенов при бронхиальной астме (42,3% случаев). Бактериальная инфекция у пациентов с БА вызывает хроническое неспецифическое воспаление в бронхах, усиливая их гиперреактивность [6].

Среди пациентов, поступающих в стационары по поводу пневмоний, до 15,8% имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС), 14,3% – хроническую сердечно-сосудистую недостаточность, 9,6% – сахарный диабет (СД) [6]. Сопутствующие хронические заболевания увеличивают риск инфекционных осложнений [9]. Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и пневмонии, потребовавшей госпитализации, повышает риск летального исхода в 4,9 раз. В свою очередь, внебольничная пневмония формирует декомпенсацию ХСН в 93,3% случаев. При формировании острой декомпенсации сердечной недостаточности на фоне пневмонии риск летального исхода возрастает до 49,5%. Общая смертность в течение года в 1,7 раз выше у больных с ХСН, перенесших пневмонию, чем у пациентов без пневмонии [6]. Смертность от пневмонии у больных с СД в 1,7 раза, а от сепсиса – в 3,3 раза выше, чем у пациентов без СД. Доказано, что у пациентов с длительностью диабета более 10 лет повышается риск развития пневмонии [10].

Помимо лиц с хроническими заболеваниями, внебольничные пневмонии остаются актуальной проблемой для военнослужащих по призыву, мобилизованных лиц: среди них уровень заболеваемости в 4–6 раз выше, чем у военнослужащих по контракту и населения в целом. Сохраняется ведущая роль пневмококков и аденовирусов в этиологии пневмоний у военнослужащих по призыву с преобладанием смешанного вирусно-бактериального инфицирования [11]. Военно-эпидемиологическая значимость пневмоний опре-

деляется высоким уровнем заболеваемости военнослужащих по призыву, вероятностью тяжелого клинического течения с угрозой летальных исходов, опасностью таких серьезных осложнений, как экссудативный плеврит и миокардит, увеличением частоты развития затяжных форм и повторных заболеваний, длительностью трудопотерь, склонностью к эпидемическому распространению в войсках с охватом в короткое время (декабрь–февраль) значительной долей личного состава, прежде всего из числа новобранцев, наличием увольняемости и смертности [11]. Лица, перенесшие открытые и закрытые травмы грудной клетки, а также удаление селезенки вследствие боевых и небоевых травм, представляют собой группу риска по развитию пневмококковой инфекции.

Наряду с вышесказанным, *S. pneumoniae* выступает основным возбудителем вторичной бактериальной инфекции при вирусных респираторных заболеваниях [12]. При этом смертность от гриппа напрямую связана с развитием вторичной бактериальной пневмонии, а наличие вторичной инфекции ухудшает течение COVID-19.

С учетом большого количества и продолжительности контактов с инфицированными лицами работников здравоохранения, образования и социальной сферы представляется целесообразным включить эту категорию населения в программу приоритетной пневмококковой вакцинации.

При проведении химиотерапии и лучевой терапии онкологических пациентов нередко возникают осложнения, связанные с лейкопенией и, как следствие, с повышенным риском бактериальных инфекций. Однако достоверная информация о необходимости пневмококковой вакцинации в рутинной практике отсутствует. В то же время пневмококковая вакцинация показана пациентам через 4–12 мес после трансплантации костного мозга.

В настоящее время в России зарегистрированы и доступны к применению у взрослых лиц групп риска пневмококковые вакцины двух типов: полисахаридные (ППВ 23 – «Пневмовакс 23», производитель компании MSD, США/Нидерланды) и конъюгированные (ПКВ 13: «Превенар 13» производитель компании «Петровакс», Россия; «Пнемотекс» производства компании «Нанолек» Россия).

К преимуществам пневмококковых конъюгированных вакцин относятся формирование долгосрочного иммунного ответа, не требующего ревакцинации, формирование популяционного эффекта и снижение антибиотикорезистентности [6].

Клиническая эффективность ПКВ 13 у пациентов с хроническими заболеваниями доказана в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования: ее клиническая эффективность при вне-

больничных пневмониях, вызванных вакциноспецифичными серотипами, составила 45,6% при ИПИ, вызванных вакциноспецифичными серотипами – 75% [13].

Внедрение ПКВ 13 для вакцинации лиц из групп риска позволит добиться снижения бактериальных осложнений, уменьшить риск тяжелого течения и летальных исходов у пациентов с ХСН, ХОБЛ и СД, госпитализаций по поводу тяжелого течения внебольничной пневмонии, а также сократить потребление антибактериальных препаратов [14] и распространения резистентности к ним. Риск госпитализаций по поводу внебольничной пневмонии у вакцинированных конъюгированной вакциной ПКВ 13 снижен по сравнению с невакцинированными на 73% [15]. Включение вакцинопрофилактики ПКВ 13 в план ведения пациентов с сочетанной патологией позволяет уменьшить степень одышки и стабилизировать основные функциональные показатели респираторной и сердечно-сосудистой систем не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения [16].

Доказано, что ПКВ 13 превосходит по эффективности ППВ 23 для профилактики внебольничных пневмоний у военнослужащих и может применяться для вакцинации призывников за месяц до призыва на военную службу и новобранцев, не охваченных прививками против пневмококковой инфекции перед призывом [11]. ПКВ 13 формирует коллективный иммунитет, препятствующий циркуляции пневмококков в организованных коллективах. ПКВ 13 содержит основные серотипы, вызывающие внебольничную пневмонию у военнослужащих, причем включает до 90% серотипов, наиболее часто вызывающих пневмококковые бактериемии, сепсис, менингит, инвазивную пневмонию, острый средний отит и др. Показано также, что ПКВ 13 при использовании в коллективах военнослужащих формирует коллективный иммунитет, препятствующий циркуляции пневмококков и развитию заболеваний не только у привитых, но и у непривитых [11].

Проведенные в России фармакоэкономические исследования вакцинации от пневмококковой инфекции пациентов групп риска продемонстрировали следующие результаты.

1. Вакцинация ПКВ 13 когорты 65-летних граждан и старше из групп высокого и умеренного риска может позволить вернуть в бюджет 60,9% от вложенных средств за счет предотвращенных случаев заболеваний на 5-летнем горизонте при условии вакцинации в ходе планового визита к врачу (без дополнительного визита) и может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства, обеспечивающего существенное снижение заболеваемости пневмококковыми инфекциями (пневмо-

ния, бактериемия, менингит) и обусловленной ею летальности [17].

2. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с СД 2-го типа снижает обусловленную ею заболеваемость и смертность и является экономически эффективной. Так, вакцинация 100 тыс. пациентов трудоспособного возраста с СД вакциной ПКВ 13 позволит предотвратить 2335 случаев внебольничной пневмонии и 154 случая летальных исходов, а доля затрат, возвращенных в бюджет системы здравоохранения в течение 5 лет, составит 96%. Вакцинация пациентов старше трудоспособного возраста с СД позволит вернуть в бюджет здравоохранения 100% затрат в течение 5 лет [18].

3. Вакцинация пациентов с ХСН вакциной ПКВ 13 также является высокоэффективной. При этом вакцинация 100 тыс. пациентов трудоспособного возраста с ХСН вакциной ПКВ 13 позволит предотвратить 2163 случая внебольничной пневмонии и 142 летальных исхода, а доля затрат, возвращенных в бюджет системы здравоохранения в течение 5 лет, достигнет 83%. Вакцинация пациентов с ХСН старше трудоспособного возраста с позволит вернуть в бюджет здравоохранения 100% затрат в течение 5 лет [19].

4. В популяциях пациентов, страдающих только ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ХСН, через 5 лет после вакцинации ПКВ 13 расходы системы здравоохранения в пересчете на одного больного сокращаются на 74 и 77% соответственно, в то время как в отсутствие вакцинации ежегодные затраты на ведение больного возрастают на 24%. Аналогичные показатели наблюдаются в популяции пациентов с сочетанными ХОБЛ, ИБС и ХСН. В отсутствие вакцинации расходы системы здравоохранения через 5 лет увеличиваются на 14%, тогда как в группах больных, прошедших вакцинацию, издержки системы здравоохранения сокращаются на 83–84%. Таким образом, меры по вакцинации больных ХОБЛ, в том числе сочетанной с ХСН и/или ИБС, не только позволяют значительно сократить число обострений и госпитализаций, снизить заболеваемость пневмонией, но и несут положительный эффект для бюджета системы здравоохранения, как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, позволяя экономить до 74–84% средств [16].

В России вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции включена в следующие нормативно-правовые документы, где пациенты с СД, ХСН и ХОБЛ отнесены к группе риска по развитию тяжелой пневмококковой инфекции.

1. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Внебольничная пневмония у взрослых» от 2021 г. («Вакцинация против пневмококковой инфекции проводится круглогодично»).

2. Федеральные клинические рекомендации «Хроническая сердечная недоста-

точность» Минздрава России от 2020 г. («Противопневмококковая вакцинация рекомендуется всем пациентам ХСН (при отсутствии противопоказаний) для снижения риска смерти»).

3. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Хроническая обструктивная болезнь легких» от 2021 г. («Всем пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции»).

4. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Эмфизема легких» от 2021 г. («Пациентам с ХОБЛ, а также пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции»).

5. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом» от 2021 г.

6. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Сахарный диабет 1-го типа у взрослых» от 2022 г.

7. Федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Сахарный диабет 2-го типа у взрослых» от 2022 г. («Вакцинация от пневмококковой инфекции рекомендована всем пациентам с сахарным диабетом»).

8. Федеральные клинические рекомендации «Старческая астения» Минздрава России от 2020 г. («Особое значение имеют вакцинация лиц пожилого и старческого возраста (65 лет и старше) против пневмококковой инфекции, являющаяся экономически высокоэффективным вмешательством, обеспечивающим существенное снижение заболеваемости пневмококковыми инфекциями (пневмония, менингит) и обусловленной ими летальности»).

9. Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» Минздрава России, Союза педиатров России, Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ), 2015 г.

10. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» от 2022 г. («Иммунизацию против пневмококковой инфекции можно проводить в течение всего года. Вакцинацию можно проводить через 2 недели после достижения ремиссии/выздоровления или через 2 недели после выписки из стационара. Перенесенная ранее пневмококковая инфекция не является противопоказанием к проведению иммунизации»).

11. Методическое руководство «Вакцинация лиц пожилого и старческого возраста» Минздрава России, Геронтологического научно-клинического центра, Союза педиатров России от 2022 г.

12. Методические рекомендации «Иммунизация взрослых» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России от 2020 г.

13. Методические рекомендации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с хронической сердечной недостаточностью» от 2020 г.

На основании вышеизложенного в рамках настоящего Совета экспертов предложено утвердить новые подходы к организации вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции:

1. Разработать проект по включению в НКПП следующих категорий граждан, подлежащих обязательной вакцинации от пневмококковой инфекции.

- лица пожилого возраста (65 лет и старше);
- лица с бронхолегочными заболеваниями;
- лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- лица с СД;
- лица, перенесшие тяжелое поражение легких при новой коронавирусной инфекции;
- лица, перенесшие открытую и закрытую (ушиб легких) травму грудной клетки;
- лица с функциональной и органической аспленией;
- пациенты с онкологическими заболеваниями после трансплантации костного мозга;
- сотрудники медицинских, социальных и образовательных учреждений.

2. С целью снижения смертности от ИПИ и заболеваемости внебольничными пневмониями лиц, относящихся к группам риска, установить целевой охват вакцинацией от пневмококковой инфекции не менее 95% (с учетом нарастающего охвата).

3. С целью достижения целевого охвата проработать и передать на рассмотрение в Министерство финансов России перечень возможных дополнительных источников финансирования вакцинации против пневмококковой инфекции в рамках НКПП и календаря по эпидемическим показаниям, а также за счет граждан.

4. Актуализировать федеральные клинические рекомендации Минздрава России «Внебольничная пневмония у взрослых» в отношении схем первичной вакцинации ПКВ 13, далее – ППВ 23.

5. Включить вакцинацию от пневмококковой инфекции в федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме и стабильной ИБС.

6. Актуализировать методические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» Минздрава России совместно с Союзом педиатров России, НАСКИ.

7. С целью медико-экономического обоснования пневмококковой вакцинации провести работу по комплексной оценке медицинской технологии по методике НТА (Health Technology Assessment).

8. Включить в программу Национального проекта «Долголетие» раздел по пневмококковой вакцинации пожилых лиц.

9. Разработать алгоритм вакцинации против пневмококковой инфекции, регистр и маршрутизацию пациентов указанных групп пациентов. Довести до сведения врачей первичного звена разработанный план маршрутизации.

10. Усилить образовательные мероприятия для пациентов по вопросам пневмококковой вакцинации.

11. Для обеспечения своевременной иммунизации лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также пациентов с хроническими заболеваниями необходимо проводить вакцинацию препаратами преимущественно отечественного производства.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Указ «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2030 года». Доступ: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/63714.html> (дата обращения – 01.05.2023). [Decree «On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period up to 2030». URL: <http://www.consultant.ru/law/hotdocs/63714.html> (date of access – 01.05.2023) (In Russ.).]
2. Стратегия развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года [с приложением] на 21 стр. Утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 18 сентября 2020 г. № 2390-р. [Strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035 (with annex) on 21 pages. Approved by order of the Government of the Russian Federation of September 18, 2020 No. 2390-r (In Russ.).]
3. План мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, утвержденный Правительством РФ от 29.03.21г. №774-р. [Action plan for the implementation of the Strategy for the development of immunoprophylaxis of infectious diseases for the period up to 2035, approved by the Government of the Russian Federation on 03/29/21. №774-r (In Russ.).]
4. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008; 83(42): 373–84.
5. Данные Росстата, 2017–2018 гг. [Data of Federal State Statistics Service, 2017–2018 (In Russ.).]
6. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине [издание 2-е, дополненное]. Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: Группа МДВ. 2018; 304 с. [Guidelines for clinical immunology in respiratory medicine (2nd edition, revised), Ed. by Kostinova M.P., Chuchalina A.G. Moscow: MDV Group. 2018; 304 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-906748-08-9. EDN: XMJKMН.
7. Королева И.С. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2017 год». М.: ЦНИИЗ Роспотребнадзора. 2017. [Koroleva I.S. Information and analytical review

- «Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation 2017». Moscow: Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. 2017 [In Russ.].
8. Данные статистических материалов ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России «Медико-демографические показатели Российской Федерации». Доступ: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/BgJLrP31/demogr_01-06.pdf [дата обращения – 01.05.2023]. [Data of statistical materials of the Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Healthcare of Russia «Medical and demographic indicators of the Russian Federation». URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/BgJLrP31/demogr_01-06.pdf [date of access – 01.05.2023] [In Russ.].
 9. Kyaw M.H., Rose C.E. Jr., Fry A.M. et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005; 192(3): 377–86. <https://dx.doi.org/10.1086/431521>.
 10. Тарасова А.А., Костинов М.П., Парамонова Ю.А. Подходы к вакцинопрофилактике респираторных инфекций у пациентов с сахарным диабетом в современной эпидемиологической ситуации. *Сахарный диабет.* 2019; 22(5): 473–480. [Tarasova A.A., Kostinov M.P., Paramonova Yu.A. Approaches to vaccine prophylaxis of respiratory infections in patients with diabetes mellitus in the modern epidemiological situation. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2019; 22(5): 473–480 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/DM9820>. EDN: DWGDFI.
 11. Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминев Р.М. с соавт. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная оценка эффективности пневмококковых вакцин. *Журнал инфектологии.* 2019; 11(2): 116–123. [Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M. et al. Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in conscripts in the modern period. comparative evaluation of the effectiveness of Pneumococcal vaccines. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2019; 11(2): 116–123 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123>. EDN: CQWBCG.
 12. Metersky M.L., Masterton R.G., Lode H. et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(5): e321–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2012.01.003>.
 13. Bonten M.J., Huijts S.M., Boikenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015; 372(12): 1114–25. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>.
 14. Куркова А.А., Муравьев А.А., Козлов Р.С. Современное состояние антимикробной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. *Пульмонология.* 2022; 3655. [Kurkova A.A., Muraviov A.A., Kozlov R.S. The current status of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and specific vaccine prevention of pneumococcal infection. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2022; 3655 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2022-3655>.
 15. McLaughlin J.M., Jiang Q., Isturiz R.E. et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design. *Clin Infect Dis.* 2018; 67(10): 1498–506. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy312>.
 16. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Анализ влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на течение коморбидной патологии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив.* 2018; 90(8): 53–62. [Ignatova G.L., Antonov V.N. Efficiency of vaccine prophylaxis concentrated pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive lung disease and chronic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2018; 90(8): 53–62 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/terarkh201890853-62>. EDN: XYVHGH.
 17. Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В. с соавт. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты. *Журнал инфектологии.* 2018; 10(3): 11–22. [Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V. et al. Vaccination against Pneumococcal infections in Russian Federation: social and pharmacoeconomic aspects. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.* 2018; 10(3): 11–22 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-11-22>. EDN: YOQYXB.
 18. Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В. с соавт. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с сахарным диабетом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2022; 21(5): 78–88. [Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V. et al. Cost-effectiveness of Pneumococcal vaccination among patients with diabetes mellitus. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccination.* 2022; 21(5): 78–88 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-78-88>. EDN: CDSEYU.
 19. Отчет о проведенном фармакоэкономическом исследовании на тему: «Фармакоэкономическая оценка вакцинации взрослых пациентов из групп риска пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной (ПКВ13) в Российской Федерации». Оценка эффективности затрат и влияние на бюджет вакцинации с применением пневмококковых вакцин, включая ПКВ13, у взрослых пациентов с ХСН» 29.10.2021. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России. [Report on the conducted pharmacoeconomic study on the topic: «Pharmacoeconomic evaluation of vaccination of adult patients at risk with pneumococcal conjugate 13-valent vaccine (PCV13) in the Russian Federation». Cost-effectiveness assessment and impact on the budget of vaccination with pneumococcal vaccines, including PCV13, in adult patients with CHF» 10/29/2021. Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Healthcare of Russia [In Russ.].

Поступила/Received: 05.04.2023

Принята в печать/Accepted: 28.05.2023

©В.Н. Шишкова, 2023

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА: ЧТО ВАЖНО УЧИТЫВАТЬ В ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ

В.Н. ШИШКОВА^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России



Аннотация. Психоэмоциональные нарушения, такие как депрессия и тревожные расстройства, – важные модифицируемые факторы риска развития и осложненного течения многих хронических неинфекционных заболеваний. Особенностью данной коморбидности является значимое негативное влияние психоэмоциональных расстройств на мотивацию и приверженность больных к здоровому образу жизни и различным вариантам терапии. Актуальность скрининга и коррекции психоэмоциональных нарушений в практике врачей-терапевтов, обусловлена, с одной стороны, их высокой встречаемостью у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, ухудшением качества жизни и увеличением неблагоприятных исходов, а с другой, недостаточным уровнем осведомленности о возможностях коррекции психоэмоционального состояния пациентов с коморбидностью. Терапия психоэмоциональных нарушений включает как медикаментозные, так и немедикаментозные методы, однако эффективность такого лечения в отношении клинического течения и прогноза у пациентов с разными вариантами коморбидности не одинакова. В настоящем обзоре представлены наиболее частые варианты коморбидности психоэмоциональных нарушений и соматических заболеваний в терапевтической практике.

Ключевые слова: психоэмоциональные нарушения, депрессия, тревожные расстройства, хронические неинфекционные заболевания, коморбидность, тофизолам.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.Н. Шишкова. Особенности психоэмоционального состояния коморбидных пациентов в практике терапевта: что важно учитывать в тактике ведения. Терапия. 2023; 9(4): 137–144.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.137-144>

SPECIAL FEATURES OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF COMORBID PATIENTS IN THERAPIST'S PRACTICE: WHAT IS IMPORTANT TO TAKE INTO CONSIDERATION IN THEIR CURATION TACTICS

SHISHKOVA V.N.^{1, 2}

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Psycho-emotional disorders such as depression and anxiety disorders are important modifiable risk factors for the development and complications of many chronic non-communicable diseases. A special feature of such comorbidity is the significant negative impact of psychoemotional disorders at the motivation and adherence of patients to a healthy lifestyle and various variants of therapy. The actuality of screening and correction of psycho-emotional disorders in the practice of general practitioners is based, on the one hand, due to their high incidence in patients with chronic

non-communicable diseases, deterioration of life quality and an increase in adverse outcomes, and, on the other hand, due to insufficient awareness of the possibilities of correcting the psycho-emotional state of patients with comorbidity. Therapy for psychoemotional disorders includes both drug and non-drug methods, however, the efficacy of such treatment in relation to the clinical course and prognosis in patients with different comorbidity options is not the same. Current review presents the most common variants of comorbidity of psycho-emotional disorders and somatic diseases in therapeutic practice.

Key words: psycho-emotional disorders, depression, anxiety disorders, chronic non-communicable diseases, comorbidity, tofisopam.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Shishkova V.N. Special features of the psycho-emotional state of comorbid patients in therapist's practice: what is important to take into consideration in their curation tactics. Therapy. 2023; 9(4): 137–144.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.137-144>

АКТУАЛЬНОСТЬ

В течение последних десятилетий отмечается увеличение распространенности нарушений психического здоровья у населения большинства стран мира, при этом наиболее частыми среди них являются психоэмоциональные расстройства аффективного спектра – депрессии и тревожные расстройства [1]. В России распространенность депрессии составляет 8,8%, тревожных расстройств – 18,1%, однако среди пациентов с хроническими заболеваниями, обращающихся за медицинской помощью в амбулаторные и стационарные учреждения здравоохранения, частота встречаемости этих нарушений в несколько раз выше: она достигает 50% [2].

Исследовательский интерес к изучению взаимодействий между хроническими заболеваниями и психоэмоциональными расстройствами, в первую очередь депрессией и тревогой, значительно возрос за последние годы в связи с их высокой распространенностью у лиц, имеющих хотя бы одно хроническое заболевание по сравнению с теми, у кого нет ни одного заболевания [3]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, лица с хроническими заболеваниями значительно чаще страдают от депрессии и тревожных расстройств, что свидетельствует о значимости проблемы коморбидности хронических соматических заболеваний и психоэмоциональных нарушений [1]. В настоящее время высокая встречаемость депрессии и тревожных расстройств наиболее часто регистрируется среди пациентов с такими хроническими патологиями, как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типа, хроническая болезнь почек (ХБП) и онкологические заболевания [3, 4].

Проведенные исследования показали, что психоэмоциональные расстройства могут увеличивать риск развития как хронических соматических

патологий, так и их неблагоприятных исходов [5–8]. Кроме того, отмечено, что психоэмоциональные нарушения почти в 3 раза чаще встречаются у лиц с мультиморбидностью, т.е. наличием двух или более хронических соматических заболеваний, по сравнению с лицами без мультиморбидности или без хронических заболеваний [9, 10].

Соматические заболевания и психоэмоциональные нарушения могут развиваться независимо или быть взаимосвязанными на разных этапах своего формирования и прогрессирования. Важные психологические аспекты такой коморбидности заключаются в том, что пациенты могут неохотно признавать наличие психоэмоциональных нарушений или даже не осознавать их наличие ввиду перекрывающихся физических симптомов тревоги или депрессии с имеющимися соматическими заболеваниями [3, 4]. Принимая во внимание тот факт, что психоэмоциональные нарушения выступают частым осложнением хронических соматических заболеваний, их негативное воздействие на течение болезни может реализоваться через влияние на самоконтроль и приверженность к терапии. Наблюдательные исследования свидетельствуют, что мультиморбидность часто предшествует развитию психоэмоциональных нарушений – депрессии и тревожных расстройств, что можно объяснить такими факторами, как хроническая боль, слабость, тяжесть симптомов соматических заболеваний и значимые функциональные нарушения [10]. Рассмотрим наиболее частые варианты коморбидности психоэмоциональных нарушений и соматических заболеваний в терапевтической практике.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Депрессия и тревожные расстройства – частые коморбидные состояния у пациентов с ХОБЛ, но

их влияние на основные показатели здоровья у этой группы пациентов до настоящего времени остается плохо изученным [7, 11]. Показано, что психоэмоциональные нарушения могут увеличивать риск обострения ХОБЛ и госпитализаций, что требует дополнительного изучения этой проблемы с целью уточнения механизмов взаимосвязи. Также было установлено, что депрессия и тревожные расстройства при обострении ХОБЛ связаны между собой, при этом влияние тревожных расстройств больше ассоциировано с течением острой фазы ХОБЛ, а на клинические проявления депрессии влияет частота госпитализаций [12].

Описано значимое влияние психоэмоциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ на приверженность к терапии. По данным исследований, почти половина пациентов с ХОБЛ не соблюдают назначенное лечение и сообщают о тревоге и депрессии как о сопутствующих заболеваниях, что приводит к более высокой частоте обострений, госпитализаций и худшим клиническим исходам. При этом была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь между депрессией, тревогой и приверженностью к терапии у пациентов с ХОБЛ. Однако, в случае присоединения эффективного лечения психоэмоциональных нарушений, отмечалось снижение риска госпитализации пациентов с ХОБЛ благодаря возрастанию приверженности к терапии поддерживающими дозами ингаляционных препаратов [13].

В крупном когортном национальном исследовании было выявлено увеличение распространенности психоэмоциональных нарушений (депрессии и/или тревожных расстройств) с 5 до 21,3% в течение 2 лет с момента диагностирования ХОБЛ, тогда как распространенность этих нарушений в контрольной популяции за тот же период увеличилась незначительно — с 2,8 до 4,1% [14]. Тревожные расстройства и депрессия, наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом, остеопорозом и раком легких, вошли в список коморбидных заболеваний, связанных с увеличением числа тяжелых обострений ХОБЛ. Еще одним тревожным открытием стала связь депрессии с повышенной смертностью у пациентов с ХОБЛ [14]. Проведенные исследования продемонстрировали негативное влияние психоэмоциональных расстройств на прогноз пациентов с ХОБЛ, обусловленное снижением приверженности к лечению и уменьшением физической активности в сочетании с общим падением качества жизни, что, в свою очередь, может являться причиной частых тяжелых обострений, требующих госпитализации и вызывающих увеличение смертности [15].

Несмотря на данные, свидетельствующие о высокой распространенности и чрезвычайно негативном влиянии психоэмоциональных нарушений

на течение ХОБЛ, в настоящее время проведено очень мало клинических исследований с применением как фармакологических, так и психологических методов лечения депрессии и тревожных расстройств у пациентов с этим заболеванием.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Примерно треть пациентов с СД 1-го и 2-го типа испытывает клинически значимые симптомы эмоционального дистресса, начиная от проблем адаптации и заканчивая более распространенными психоэмоциональными нарушениями, включая тревогу, депрессию и расстройства пищевого поведения [5, 16–24]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что у пациентов с СД 1-го и 2-го типа в 2 раза повышен риск развития клинической депрессии и тяжелых тревожных расстройств по сравнению с населением в целом [17–20]. Развитие таких коморбидных состояний, как большое депрессивное расстройство и/или генерализованное тревожное расстройство, ассоциировано с инвалидностью у больных с СД [21]. У женщин с СД 2-го типа на ранних сроках беременности симптомы тревоги и/или депрессии выявляются в 40% случаев, что негативно влияет на достижение оптимального контроля гликемии на поздних сроках беременности [22]. В мета-анализе, включившем 43 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), в которых изучались результаты медикаментозной и немедикаментозной терапии депрессии у 3543 пациентов с СД, было показано положительное влияние применяемых методов лечения при коморбидной депрессии, однако данная терапия не приводила к улучшению гликемического контроля [23]. Данные, полученные в систематическом обзоре, подтвердили минимальный клинический эффект от методов психотерапии психоэмоциональных нарушений в улучшении контроля за уровнем гликированного гемоглобина у взрослых с СД 2-го и 1-го типа [24].

Таким образом, психоэмоциональные нарушения, такие как тревожные расстройства и депрессия, широко распространены у пациентов с СД и могут быть эффективно скорректированы как с помощью психофармакотерапии, так и немедикаментозными методами. Однако результаты влияния такой терапии на гликемический контроль весьма скромные, а возможность прогностического воздействия не известна.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Распространенность депрессии и тревожных расстройств у пациентов с ХБП возрастает от 1

к 5-й стадии заболевания и составляет от 21% до 39%, а для перенесших трансплантацию почки — 25,7%. Таким образом, психоэмоциональные расстройства развиваются примерно у четверти взрослых пациентов с ХБП вне зависимости от причины почечной патологии [6, 25, 26].

Пациенты с ХБП, страдающие депрессией, имеют низкое качество жизни, высокую частоту госпитализации и более низкую продолжительность жизни, чем пациенты без депрессии. Однако, применение антидепрессантов, эффективных в популяции в целом, у пациентов с ХБП не изучено, в том числе в отношении исходов [26]. Изменение фармакокинетических параметров многих препаратов, применяемых для лечения психоэмоциональных нарушений, требует коррекции их доз у пациентов с ХБП. Так, при ХБП 3–5 стадий необходимо снизить дозы селегилина, амитриптилина, венлафаксина, десвенлафаксина, милнаципрана, бупропиона, ребоксетина, тианептина и многих других активно применяемых препаратов в психофармакотерапии. С другой стороны, доказательств эффективности терапии антидепрессантами, по сравнению с плацебо, у пациентов с ХБП 3–5 стадии и коморбидными психоэмоциональными нарушениями, в настоящее время недостаточно [27]. Более того, существующие данные свидетельствуют о том, что у части пациентов с ХБП 5 стадии антидепрессанты могут приносить больше вреда, чем пользы, поэтому целесообразно проведение исследований по оценке селективной отмены такой терапии [28]. Таким образом, для изучения возможного влияния психофармакотерапии на состояние и прогноз пациентов с ХБП и коморбидными психоэмоциональными нарушениями требуется выполнение хорошо спланированных РКИ.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациенты с онкозаболеваниями подвержены высокому риску развития психоэмоциональных нарушений в сочетании с низким качеством жизни, обусловленным состоянием здоровья. Около 42,7 и 24,8% пациентов с онкологическими заболеваниями чувствуют тревогу и депрессию, и только около 15,5% из них принимают лекарства для лечения этих состояний [8, 29]. Распространенность депрессии у онкологических больных колеблется от 8 до 24% и зависит от типа рака и этапа лечения. Распространенность депрессии различается у пациентов с разными видами рака: от 3% у больных раком легкого до 31% у больных раком пищеварительного тракта. Также распространенность депрессии достигает максимума (14–27%) во время активного лечения [30]. Исследования показали, что клинически выраженные депрессия

и тревога связаны с более высокой заболеваемостью раком и более низкой выживаемостью при раке. Психологический дистресс (симптомы субклинической депрессии и тревоги) ассоциирован с более высокой смертностью от рака и более низкой выживаемостью при раке, но не с увеличением заболеваемости раком. В целом, по данным исследований, депрессия и тревожные расстройства сопряжены с повышенным риском развития рака легких, рака молочной железы, рака полости рта, предстательной железы и кожных покровов, с более высокой вероятностью смерти от рака легких, мочевого пузыря, молочной железы, прямой кишки, кроветворной системы, почек и предстательной железы, а также с повышенным риском смерти от любых причин у больных раком легких [31]. Было показано, что ранние психотерапевтические вмешательства, такие как психотерапия и применение отпускаемых по рецепту лекарств, могут положительно повлиять на психическое благополучие и качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями [31].

Таким образом, данные современных исследований дают возможность предположить, что психоэмоциональные нарушения, такие как депрессия и тревожные расстройства, могут играть этиологическую роль и оказывать влияние на прогноз у пациентов с онкозаболеваниями. Раннее выявление и эффективное лечение депрессии и тревожных расстройств у онкологических больных, а также населения в целом, могут иметь важное значение как для общественного здравоохранения, так и клинической практики.

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее хорошо изучена взаимосвязь психоэмоциональных нарушений и ССЗ. Депрессия и тревожные расстройства связаны с основными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями, повторной госпитализацией и смертью, независимо от традиционных факторов риска [32–35].

С депрессией чаще всего ассоциированы атеросклеротические ССЗ [35], что предвещает неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы. Каждый пятый пациент с ИБС или ХСН страдает депрессией [34, 36]. Пациенты с ССЗ и депрессией подвержены повышенному риску повторных сердечно-сосудистых событий и смертности. У пациентов с депрессией и острым коронарным синдромом (ОКС) в 2 раза увеличивается риск серьезных кардиоваскулярных событий в будущем. Высокий уровень депрессии ассоциируется с ранее перенесенным инсультом у мужчин и мультиморбидностью (более 3 хронических заболеваний) у женщин. Депрессия почти в 2 раза увеличивает риск возникновения ИБС, в 1,4 раза — риск инсульта и

в 1,2 раза – общую смертность [35–38]. Особенно негативно депрессия влияет на сердечно-сосудистый прогноз после ОКС [38]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, женщины с субклинической или клинически выраженной депрессией умирали в 2,2 и 2,4 раза чаще, а мужчины с субклинической или клинически выраженной клинической депрессией – в 1,5 раза [39]. Клиническая депрессия повышает вероятность комбинированных смертельных и несмертельных исходов у больных с артериальной гипертензией и ИБС в 1,6 раза, риск смерти от ССЗ – в 1,6 раза и риск смерти от всех причин – в 1,8 раза [40]. У лиц пожилого возраста усиление депрессивных симптомов связано со смертностью от всех причин. Депрессия ассоциирована с привычками, негативно влияющими на здоровье (курение, гиподинамия, не рациональное питание и т.д.), и со снижением приверженности к лечению [41].

Тревожные расстройства также широко распространены среди различных групп населения России: по данным исследования ЭССЕ-РФ, их частота составляет 18,1% (10,9% у мужчин и 22,7% у женщин) [2]. Тревожные расстройства в течение жизни развиваются почти у четверти популяции, а симптомы патологической тревоги выявляются у 30–40% больных, обращающихся к врачам общей практики [38]. Тревожные состояния выступают независимыми факторами риска ИБС, кардиальных осложнений и смерти вследствие ОКС. Показана значимая связь тревожных расстройств и риска развития ОКС. Тревожные расстройства увеличивают угрозу возникновения и развития ССЗ, особенно в мужской популяции, и представляют прогностический риск для последующих серьезных неблагоприятных коронарных событий у лиц с ССЗ (ОКС, ХСН, коронарной реваскуляризации и инсульта) [2, 3, 42].

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

В отношении немедикаментозной коррекции показано, что обучение управлению стрессом, контролируемая физическая активность, применение техник релаксации, когнитивно-поведенческая терапия и психотерапевтическое вмешательство (групповое и индивидуальное) способствуют снижению выраженности стресса, напряжения, тревожных и депрессивных симптомов, улучшению общего самочувствия и эмоционального фона, а также характеризуются улучшением результатов лечения ССЗ и снижением смертности от всех причин [2, 3, 43].

Фармакотерапия психоэмоциональных нарушений включает применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которое у пациентов с ИБС снижает частоту повторной госпита-

лизации и смертность от всех причин [44]. Однако, для при ХСН использование любых антидепрессантов сопряжено с повышенным риском сердечной и общей смертности [45]. Использование психофармакотерапии (антидепрессанты, нейролептики) может быть связано с повышенным риском внезапной сердечной смерти, поэтому пациентов с ССЗ и тяжелыми психоэмоциональными расстройствами необходимо курировать совместно с психиатрами, обсуждая возможность безопасного лечения [45, 46].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время для врачей-интернистов доступны алгоритмы ведения коморбидных пациентов с тревожными расстройствами, включающие применение безопасных лекарственных средств [4]. Так одним из препаратов выбора в этом плане является тофизопам. Он представляет собой производное бензодиазепина, которое имеет иное расположение нитрогенной группы, что и определяет ряд его специфических характеристик: при его приеме не развивается физическая зависимость, отсутствуют седативный и миорелаксирующий эффекты, кроме того, препарат не нарушает интеллектуальную деятельность, не потенцирует действие алкоголя, но при этом обладает легким стимулирующим эффектом. В клинических ситуациях, когда необходимо купировать состояние тревоги у пациента, не вызвав при этом значительной седации, назначаются дневные транквилизаторы, не вызывающие сонливости и нарушения когнитивного функционирования. Тофизопам – типичный дневной транквилизатор и поэтому может применяться у пациентов, продолжающих выполнять свои профессиональные обязанности [47].

Также тофизопам обладает самым мощным вегетостабилизирующим эффектом, в связи с чем широко используется для лечения психо-вегетативного синдрома [48]. Взрослым обычно назначают по 50–100 мг (1–2 таблетки) препарат 1–3 раза/сут. Максимальная суточная доза тофизопама составляет 300 мг, длительность терапии – от 4 до 12 нед, т.е. в отличие от обычных транквилизаторов возможно длительное безопасное его применение. Следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность тофизопама к настоящему времени хорошо изучены у пациентов с различными хроническими заболеваниями, в том числе с тяжелыми ССЗ, которые часто сочетаются с тревогой, – ИБС, ХСН, ОКС [47–50]. Опубликованный обзор клинических исследований также свидетельствует об успешном применении тофизопама в терапии тревоги у больных ИБС, особенно при наличии атипичных болей в области сердца, а также у пациентов с нарушениями сердечного ритма и с соматовегетативной симптоматикой [47]. Касаясь других распространенных хронических соматических болезней, можно

отметить благоприятный эффект тофизопама у пациентов с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмой [51, 52]. Во всех исследованиях была отмечена положительная динамика не только в нормализации психоэмоционального состояния, но и значимая редукция основных проявлений тревоги на фоне терапии этим дневным транквилизатором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложность оценки взаимосвязи между психоэмоциональными расстройствами и хроническими соматическими заболеваниями на различных этапах их формирования и развития, а также их способность влиять на прогноз пациентов с коморбидностью, формирует стойкое убеждение

в необходимости более подробного изучения этих вопросов с привлечением специалистов как в области внутренних заболеваний, так и психических процессов. Рекомендации для будущих исследований должны включать изучение причинно-следственных связей и механизмов, объясняющих функциональное взаимодействие между тревогой, депрессией и течением хронических соматических заболеваний, а также разработку комплексного систематического подхода к терапии таких состояний. Современные аспекты коррекции психоэмоциональных состояний включают применение надежных и безопасных лекарственных средств, например, таких как тофизопам, что представляет собой ключевой элемент эффективной стратегии ведения коморбидных пациентов.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–858. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31047-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31047-5).
2. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. с соавт. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(4): 5–232. [Drapkina O.M., Kontsevaia A.V., Kalinina A.M. et al. 2022 prevention of chronic non-communicable diseases in of the Russian Federation. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(4): 5–232 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>. EDN: DNBVAT.
3. Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Котова М.Б. Психоэмоциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в амбулаторной практике. Методические рекомендации для терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(10): 97–117. [Drapkina O.M., Shishkova V.N., Kotova M.B. Psychoemotional risk factors for non-communicable diseases in outpatient practice. guidelines for internists. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(10): 97–117 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3438>. EDN: SAGMPE.
4. Шишкова В.Н., Драницына Б.Г., Драпкина О.М. Алгоритмы ведения пациентов с тревогой в практике терапевта. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22(2): 63–69. [Shishkova V.N., Dranitsyna B.G., Drapkina O.M. Algorithms for the management of patients with anxiety in the internist's practice. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22(2): 63–69 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3526>. EDN: NKQFOC.
5. Tong A., Wang X., Li F. et al. Risk of depressive symptoms associated with impaired glucose metabolism, newly diagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Acta Diabetol*. 2016; 53(4): 589–98. <https://dx.doi.org/10.1007/s00592-016-0845-1>.
6. Palmer S., Vecchio M., Craig J.C. et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int*. 2013; 84(1): 179–91. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.77>.
7. Xiao T., Qiu H., Chen Y. et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms and their associated factors in mild COPD patients from community settings, Shanghai, China: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2018; 18(1): 89. <https://dx.doi.org/10.1186/s12988-018-1671-5>.
8. Krebber A.M., Buffart L.M., Kleijn G. et al. Prevalence of depression in cancer patients: A meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology*. 2014; 23(2): 121–30. <https://dx.doi.org/10.1002/pon.3409>.
9. Read J.R., Sharpe L., Modini M. et al. Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017; 221: 36–46. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.009>.
10. Ronaldson A., de la Torre J.A., Prina M. et al. Associations between physical multimorbidity patterns and common mental health disorders in middle-aged adults: A prospective analysis using data from the UK Biobank. *Lancet Reg Health Eur*. 2021; 8: 100149. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lanpe.2021.100149>.
11. Long D.J., Ouyang Y., Duan H. et al. Multiple factor analysis of depression and/or anxiety in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020; 15: 1449–64. <https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S245842>.
12. Wen-Tao D., Xue-Xiu C., Zun-Jiang C. et al. The relationship between hospitalization frequency of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and anxiety and depression. *Front Genet*. 2022; 13: 817727. <https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2022.817727>.
13. Volpato E., Toniolo S., Pagnini F., Banfi P. The relationship between anxiety, depression and treatment adherence in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16: 2001–21. <https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S313841>.
14. Stallberg B., Janson C., Larsson K. et al. Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018; 28(1): 33. <https://dx.doi.org/10.1038/s41533-018-0101-y>.
15. Zareifopoulos N., Bellou A., Spiropoulos A., Spiropoulos K. Prevalence, contribution to disease burden and management of comorbid depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: A narrative review. *COPD*. 2019; 16(5–6): 406–17. <https://dx.doi.org/10.1080/15412555.2019.1679102>.

16. Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T. et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: Results of the cross-national diabetes attitudes, wishes and needs (DAWN) study. *Diabetes Med.* 2005;22(10): 1379–85. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01644.x>.
17. Perrin N.E., Davies M.J., Robertson N. et al. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Med.* 2017; 34(11): 1508–20. <https://dx.doi.org/10.1111/dme.13448>.
18. Mezuk B., Eaton W.W., Albrecht S., Golden S.H. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008; 31(12): 2383–90. <https://dx.doi.org/10.2337/dc08-0985>.
19. Barnard K.D., Skinner T.C., Peveler R. The prevalence of co-morbid depression in adults with type 1 diabetes: Systematic literature review. *Diabetes Med.* 2006; 23(4): 445–48. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01814.x>.
20. Huang C.-J., Hsieh H.M., Tu H.P. et al. Generalized anxiety disorder in type 2 diabetes mellitus: Prevalence and clinical characteristics. *Braz J Psychiatry.* 2020; 42(6): 621–29. <https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0605>.
21. Deschenes S., Burns R.J., Schmitz N. Associations between diabetes, major depressive disorder and generalized anxiety disorder comorbidity, and disability: Findings from the 2012 Canadian Community Health Survey – Mental Health (CCHS-MH). *Psychosom Res.* 2015; 78(2): 137–42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.11.023>.
22. Asbjornsdottir B., Vestgaard M., Do N.C. et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in pregnant women with type 2 diabetes and the impact on glycaemic control. *Diabet Med.* 2021; 38(3): e14506. <https://dx.doi.org/10.1111/dme.14506>.
23. Van der Feltz-Cornelis C., Allen S.F., Holt R.I.G. et al. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2021; 11(2): e01981. <https://dx.doi.org/10.1002/brb3.1981>.
24. Winkley K., Upsher R., Stahl D. et al. Psychological interventions to improve self-management of type 1 and type 2 diabetes: A systematic review. *Health Technol Assess.* 2020; 24(28): 1–232. <https://dx.doi.org/10.3310/hta24280>.
25. Palmer S., Vecchio M., Craig J.C. et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int.* 2013; 84(1): 179–91. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.77>.
26. Stasiak C.E.S., Bazan K.S., Kuss R.S. et al. Prevalence of anxiety and depression and its comorbidities in patients with chronic kidney disease on hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Bras Nefrol.* 2014; 36(3): 325–31. <https://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140047>.
27. Nagler E.V., Webster A.C., Vanholder R., Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: A systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(10): 3736–45. <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs295>.
28. Chilcot J., Farrington K. The case for selective withdrawal of antidepressants in patients with advanced kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(7): 1339–40. <https://dx.doi.org/10.1681/ASN.2019030308>.
29. Wasteson E. Mood disorders in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2011; 12(2): 114–15. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70007-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70007-9).
30. Krebber A.M.H., Buffart L.M., Kleijn G. et al. Prevalence of depression in cancer patients: Meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology.* 2014; 23(2) :121–30. <https://dx.doi.org/10.1002/pon.3409>.
31. Wang Y.H., Li J.Q., Shi J.F. et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(7): 1487–99. <https://dx.doi.org/10.1038/s41380-019-0595-x>.
32. Celano C.M., Millstein R.A., Bedoya C.A. et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2015; 170(6): 1105–15. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.013>.
33. Шишкова В.Н., Устарбекова Д.Б., Шишков В.А. с соавт. Психоземotionalные нарушения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапия.* 2022; 8(1): 44–49. [Shishkova V.N., Ustarbekova D.B., Shishkov V.A. et al. Psycho-emotional disorders in chronic heart failure patients. *Terapiya = Therapy.* 2022; 8(1): 44–49 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1.44-49>. EDN: JKEKXX.
34. Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D. et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2020; 41(17): 1687–96. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913>.
35. Daskalopoulou M., George J., Walters K. et al. Depression as a risk factor for the initial presentation of twelve cardiac, cerebrovascular, and peripheral arterial diseases: Data linkage study of 1.9 million women and men. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153838. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0153838>.
36. Peters A., McEwen B.S. Stress habituation, body shape and cardiovascular mortality. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 56: 139–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.07.001>.
37. Albus C., Waller C., Fritzsche K. et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: Update 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol.* 2019; 108(11): 1175–96. <https://dx.doi.org/10.1007/s00392-019-01488-w>.
38. Smyth A. Physical activity and anger or emotional upset as triggers of acute myocardial infarction: The INTERHEART study. *Circulation.* 2016; 134(15): 1059–67. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023142>.
39. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К. с соавт. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021; 20(5): 252–261. [Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Makarova Yu.K. et al. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021; 20(5): 252–261 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2021-3009>. EDN: LCPZLS.
40. Moise N., Khodneva Y., Jannat-Khah D.P. et al. Observational study of the differential impact of time-varying depressive symptoms on all-cause and cause-specific mortality by health status in community-dwelling adults: The REGARDS study. *BMJ Open.* 2018; 8(1): e017385. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017385>.
41. Ye S., Muntner P., Shimbo D. et al. Behavioral mechanisms, elevated depressive symptoms, and the risk for myocardial infarction or death in individuals with coronary heart disease: The REGARDS (Reason for Geographic and Racial Differences in Stroke) study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(6): 622–30. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.058>.
42. Tully P.J., Cosh S.M., Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2014; 77(6): 439–48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.10.001>.
43. Thompson D.R., Ski S.F. Psychosocial interventions in cardiovascular disease – what are they? *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20(6): 916–17. <https://dx.doi.org/10.1177/2047487313494031>.
44. Pizzi C., Rutjes A.W., Costa G.M. et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107(7): 972–79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.017>.

45. He W., Zhou Y., Ma J. et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2020; 25(6): 919–26. <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-019-09850-w>.
46. Honkola J., Hookana E., Malinen S. et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J.* 2012; 33(6): 745–51. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr368>.
47. Шишкова В.Н. Стратегия ведения и профилактики психоземotionalных нарушений в практике терапевта. Медицинский совет. 2023; 17(6): 76–82. [Shishkova V.N. Strategy for the management and prevention of psycho-emotional disorders in the GP's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2023; 17(6): 76–82 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.21518/ms2023-077>. EDN: ZUOVBB.
48. Вейн А.М., Артеменко А.Р., Онкин В.Ю. с соавт. Эффективность грандаксина в коррекции психовегетативных расстройств. Лечение нервных болезней. 2001; 9–20. [Vein A.M., Artemenko A.R., Onkin V.Yu. et al. The effectiveness of grandaxin in the correction of psychovegetative disorders. *Lecheniye nervnykh bolezney = Treatment of Nervous Diseases.* 2001: 9–20 [In Russ.]].
49. Стаценко М.Е., Говоруха О.А. Влияние грандаксина на показатели качества жизни и темп реабилитации больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. Южно-Российский медицинский журнал. 2003; (5–6): 13–21. [Statsenko M.E., Govorukha O.A. Influence of grandaxin on indicators of quality of life and rate of rehabilitation of patients with heart failure after myocardial infarction. *Yuzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Southern Russian Medical Journal.* 2003; (5–6): 13–21 [In Russ.]]. EDN: WQUWXL.
50. Кулешова Э.В. Применение тофизопама (грандаксина) для лечения больных ишемической болезнью сердца. Клиническая фармакология и терапия. 2000; 9(5): 53–55. [Kuleshova E.V. The use of tofisopam (grandaxin) for the treatment of patients with coronary heart disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy.* 2000; 9(5): 53–55 [In Russ.]].
51. Осипенко М.Ф., Храмов Ю.Л., Макарова Т.А. с соавт. Роль грандаксина в лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Терапевтический архив. 2000; 72(10): 23–27. [Osipenko M.F., Khramov Yu.L., Makarova T.A. et al. The role of grandaxin in the treatment of functional diseases of the gastrointestinal tract. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2000; 72(10): 23–27 [In Russ.]].
52. Гольдин Б.Г., Савицкая И.В. Грандаксин в лечении тревожных расстройств у больных бронхиальной астмой. В мире лекарств: клиническая фармакология и фармакотерапия. 1999; (3–4): 82–84. [Goldin B.G., Savitskaya I.V. Grandaxin in the treatment of anxiety disorders in patients with bronchial asthma. *V mire lekarstv: klinicheskaya farmakologiya i farmakoterapiya = In the World of Medicines: Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy.* 1999; (3–4): 82–84 [In Russ.]]. EDN: YQBXKD.

Поступила/Received: 17.11.2022

Принята в печать/Accepted: 17.05.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

Вероника Николаевна Шишкова, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоземotionalных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, доцент кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 101000, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3. E-mail: veronika-1306@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

ABOUT THE AUTHOR:

Veronika N. Shishkova, MD, leading researcher, head of the Department of the prevention of cognitive and psychoemotional disorder, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, associate professor of the Department of therapy and preventive medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 101000, Moscow, 10/3 Petroverigsky Lane. E-mail: veronika-1306@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1042-4275>

©В.В. Малимон, В.А. Кокорин, 2023

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ФОКУС НА ДАПАГЛИФЛОЗИН

В.В. МАЛИМОН, В.А. КОКОРИН

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва



Аннотация. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре госпитализаций и смертности пациентов. Изучение подходов к лечению этого заболевания остается актуальной проблемой в спектре внимания медицинского сообщества. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), разработанные исходно для лечения сахарного диабета 2-го типа, в последние годы являются одним из самых исследуемых классов препаратов, доказавших свою эффективность в терапии ХСН. В предлагаемой статье изложены изученные фармакологические механизмы действия иНГЛТ-2, представлен разбор клинических исследований по применению этого класса лекарственных средств у пациентов с ХСН. Основное внимание уделено анализу исследования DELIVER, результаты которого продемонстрировали эффективность дапаглифлозина в лечении больных сердечной недостаточностью с умеренно сниженной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.В. Малимон, В.А. Кокорин. Новые возможности лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью: фокус на дапаглифлозин.

Терапия. 2023; 9(4): 145–152.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.145-152>

NEW OPPORTUNITIES FOR CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS' TREATMENT: FOCUS AT DAPAGLIFLOSIN

MALIMON V.V., KOKORIN V.A.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Chronic heart failure (CHF) still occupies a leading position in the structure of hospitalizations and mortality of patients. Studies of approaches to the treatment of this disease remains to be an urgent problem in the spectrum of attention of the medical community. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter type 2 (iGLT-2), originally developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus, in recent years are one of the most studied classes of medicines that have proven their efficacy in CHF treatment. Current article describes studied pharmacological mechanisms of iSGLT-2 action, presents an analysis of clinical studies on the use of this class of drugs in patients with CHF. The main attention is paid to the analysis of the DELIVER study, the results of which demonstrated the efficacy of dapagliflozin in treatment of heart failure patients with a moderately reduced and preserved left ventricular ejection fraction.

Key words: chronic heart failure, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, dapagliflozin.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Malimon V.V., Kokorin V.A. New opportunities for chronic heart failure patients' treatment: Focus at dapagliflozin.

Therapy. 2023; 9(4): 145–152.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.145-152>

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются ведущей причиной смерти взрослого населения не только в России, но и в большинстве развитых стран. Особое место среди кардиальной патологии занимает хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая представляет собой многофакторный синдром и развивается в исходе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. ХСН лидирует в США и Европе по распространенности, затратам на лечение и смертности среди ССЗ [1].

В 2015 г. в России ХСН стала поводом для госпитализации у 16,8% пациентов с ССЗ [2]. Несмотря на достижения в лечении ХСН, разработку и применение новых препаратов, прогноз пациентов по-прежнему остается неблагоприятным и ухудшается прямо пропорционально увеличению тяжести функционального класса ХСН (ФК по NYHA) [2, 3]. У больных ХСН I–II ФК средняя продолжительность жизни составляет 7,8 лет, сокращаясь до 4,8 лет при III–IV ФК. При этом средняя годовая смертность в популяции больных с клинически выраженной ХСН приближается к 12% [2, 4].

Наблюдаемую ситуацию нередко усугубляет наличие у больных ХСН сахарного диабета (СД). СД значительно ухудшает прогноз пациентов с имеющейся ХСН, повышает риск госпитализации и неблагоприятных исходов [2, 5]. Схожесть патогенетических факторов развития и прогрессирования ХСН и СД стала основанием для применения некоторых сахароснижающих препаратов у больных ХСН. Одной из групп антидиабетических препаратов, нашедших свое применение в лечении этого заболевания, стали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), или глифлозины. В нескольких клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и установленными ССЗ или факторами сердечно-сосудистого риска иНГЛТ-2 продемонстрировали свое преимущество в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ухудшения течения ХСН по сравнению со стандартной терапией [6–9].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ИНГЛТ-2 блокируют реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек, что приводит к глюкозурии и сопровождается снижением уровня глюкозы в крови без увеличения риска развития гипогликемии. Глифлозины также оказывают благоприятное влияние на метаболические пока-

затели, способствуя более эффективному энергетическому обмену в кардиомиоцитах, антиоксидантному и противовоспалительному действию с улучшением эндотелиальной функции сосудистой стенки [2, 10, 11]. Кроме того, препараты этого класса обладают диуретическим и гемодинамическим эффектами. В основе их диуретического действия лежит блокада реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Следует отметить и способность иНГЛТ-2 влиять на пред- и постнагрузку. Уменьшение преднагрузки обусловлено натрийуретическим и диуретическим эффектом, вызванным ингибированием натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) в проксимальных канальцах почек [6, 12, 13]. Помимо этого, натрийурез регулирует тубулогломерулярную обратную связь, проявляющуюся в констрикции приносящей артериолы и снижении внутривенного давления, что обеспечивает защиту клубочков почек [6]. Снижение постнагрузки достигается за счет снижения уровня артериального давления (АД), уменьшения жесткости стенок артерий, периферического сопротивления и улучшения функции эндотелия, что, в свою очередь, может способствовать уменьшению процессов ремоделирования сердца и сосудов [6–9].

Важным аспектом является способность иНГЛТ-2 уменьшать степень гипертрофии миокарда [6, 14–17]. Так, была показана способность дапаглифлозина снижать у пациентов с СД 2 и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) массу миокарда ЛЖ в сочетании с уменьшением систолического АД (САД), массы тела, инсулинорезистентности, висцеральной жировой ткани, подкожной жировой ткани и уровня С-реактивного белка [18]. Возможность воздействия на активность воспаления и фиброза также относится к значимым эффектам иНГЛТ-2, поскольку развитие фиброза миокарда влечет за собой нарушение его структуры и ускоряет развитие ХСН [19]. В исследованиях на экспериментальной модели выявлена способность дапаглифлозина уменьшать фиброзные изменения миокарда путем подавления синтеза коллагена в результате повышения активности макрофагов и ингибирования дифференцировки миофибробластов [20]. Вместе с тем эпикардиальное и периваскулярное отложение жировой ткани способствуют ухудшению функции миокарда и развитию ХСН [21]. Sato T. et al. (2018) обнаружили, что дапаглифлозин уменьшает объем эпикардиальной жировой ткани [22]. Таким образом, иНГЛТ-2 могут оказывать положительное влияние на функцию фибробластов и объем эпикардиальной жировой ткани, улучшая структуру и функцию миокарда, замедляя развитие и прогрессирование ХСН [23].

Установлено, что у пациентов с ХСН наблюдается увеличение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и нарушение его внутриклеточного обмена,

что ведет к ухудшению систолической и диастолической функции миокарда и ранней постдеполяризации кардиомиоцитов, провоцирующей развитие нарушений ритма [24]. Показана способность иНГЛТ-2 ингибировать мембранные натрий/протоновые обменники (NHE) изоформ 1 и 3. Активация NHE, обнаруженная у пациентов с ХСН и СД 2, вызывает увеличение содержания клеточного Na^+ и опосредованно, через аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимый $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмен, увеличение уровня внутриклеточного и снижение митохондриального Ca^{2+} [25, 26]. Уменьшение концентрации Ca^{2+} в митохондриях ухудшает кальций-индуцированную стимуляцию цикла Кребса, снижает продукцию АТФ и митохондриальную антиоксидантную способность [25, 27, 28]. Ингибирование NHE кардиомиоцитов (изоформы 1) способствует улучшению функции миокарда через снижение уровня Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазме с одновременным повышением уровня кальция и выработки АТФ в митохондриях [25–27]. При ХСН повышается экспрессия NHE изоформы 3 в проксимальных канальцах почек и увеличивается реабсорбция Na^+ . Ингибирование NHE изоформы 3 способствует натрийурезу, дополняя эффект ингибирования иНГЛТ-2 по восстановлению натриевого гомеостаза в организме и уменьшению признаков ХСН [25, 29].

Нарушение энергетического баланса с вовлечением различных механизмов характерно и для СД 2, и для ХСН. При этих заболеваниях ухудшается утилизация потенциальных источников энергии, происходит накопление промежуточных продуктов катаболизма свободных жирных кислот, что может привести к липотоксичности, нарушению клеточного обмена Ca^{2+} , снижению выработки АТФ и дисфункции миокарда [30]. Установлено, что иНГЛТ-2 несколько увеличивают выработку глюкагона и кетонного β -гидроксibuтирата [31, 32]. Использование кетонных тел для выработки АТФ миокардом повышается пропорционально их доставке к кардиомиоцитам, при этом снижается утилизация других потенциальных источников энергии – свободных жирных кислот и глюкозы [33, 34]. Возможно, именно кетонные тела служат оптимальным источником энергии в условиях имеющегося при ХСН энергетического дисбаланса, способствующим повышению эффективности работы миокарда [31–33].

Таким образом, иНГЛТ-2 оказывают множественное действие на различные патогенетические механизмы развития ХСН.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Целая серия исследований по применению иНГЛТ-2 у пациентов с СД 2 (EMPA-REG

OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, VERTIS CV) показала способность препаратов этой группы снижать частоту госпитализаций по поводу ухудшения ХСН и сердечно-сосудистой смерти, что стало предпосылкой для изучения эффектов глифлозинов у пациентов с ХСН, в том числе не страдающих СД 2 [7–9, 35].

В 2019 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по оценке влияния дапаглифлозина в дополнение к общепринятому лечению на частоту развития декомпенсации ХСН или сердечно-сосудистой смерти у больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) ЛЖ (DAPA-HF). Его результаты продемонстрировали значительно меньшую частоту наступления первичной конечной точки у пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с группой плацебо (16,3 и 21,2% пациентов соответственно; отношение рисков (ОР) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,65–0,85; $p < 0,001$). Крайне важно, что первичная конечная точка была достигнута за счет всех ее составляющих: как снижения частоты госпитализаций, связанных с ухудшением течения ХСН (на 30%; ОР 0,70; 95% ДИ: 0,59–0,83), так и сердечно-сосудистой смерти (на 18%; ОР 0,82; 95% ДИ: 0,69–0,98). При этом преимущество дапаглифлозина по снижению риска ухудшения течения ХСН или сердечно-сосудистой смерти наблюдалось уже через 28 дней после начала его приема [36].

Таким образом, исследование DAPA-HF стало первым свидетельством эффективности иНГЛТ-2 у пациентов с СНнФВ независимо от наличия СД [36, 37].

Результаты исследования DAPA-HF послужили основанием для внесения дапаглифлозина в качестве обязательного компонента базисной терапии у пациентов с СНнФВ в крупнейшие международные и отечественные рекомендации и стандарты лечения ХСН с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [38–40]. Позднее положительные эффекты иНГЛТ-2 у пациентов с СНнФВ получили свое подтверждение и в отношении других препаратов этого класса в исследованиях EMPEROR-Reduced и SOLOIST-WHF [41, 42].

Еще больший интерес представляет проблема лечения пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ). Вплоть до самого недавнего прошлого не было доказательств, что какое-либо лечение может снизить смертность и заболеваемость у пациентов с этим фенотипом сердечной недостаточности. Несмотря на отмечавшееся снижение количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при приеме кандесартана и спиронолактона и наблюдавшуюся тенденцию к их снижению при применении сакубитрила/валсартана, ни одно из

крупных рандомизированных исследований при СНсФВ не достигло запланированных первичных конечных точек. ИНГЛТ-2 стали первым классом препаратов, убедительно доказавшим свою эффективность в снижении частоты госпитализаций по поводу ухудшения сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СНсФВ.

В 2021 г. были опубликованы результаты исследования EMPEROR-Preserved, в котором участвовали 5988 пациентов с ХСН с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ. Согласно полученным данным, применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии позволяет снизить частоту комбинированной конечной точки (летальности по причине сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации по причине ухудшения сердечной недостаточности) на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,69–0,90; $p < 0,001$). Следует заметить, что такой результат был достигнут преимущественно за счет сокращения частоты госпитализаций по сравнению с достаточно скромным влиянием на уровень общей и сердечно-сосудистой смертности, а субанализ полученных данных не показал значимого эффекта препарата в группе пациентов с ФВ $\geq 60\%$ [40, 43].

В мае 2022 г. были представлены результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного исследования III фазы DELIVER, ставшего крупнейшим на сегодняшний день клиническим исследованием пациентов с ХСН и ФВ более 40%, в котором в 353 центрах в 20 странах были рандомизированы 6263 пациента. В соответствии с дизайном пациенты получали дапаглифлозин в дозировке 10 мг 1 раз/сут либо плацебо в дополнение к стандартной терапии [44].

Критерии включения в это исследование были следующими: возраст пациентов 40 лет и старше; стабилизированная сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ на момент рандомизации 40% и более; признаки структурных заболеваний сердца и повышенный уровень натрийуретического пептида. К участию допускались как амбулаторные, так и госпитализированные больные.

Основными критериями невключения служили прием ИНГЛТ-2 в предшествующие 4 нед до рандомизации; СД 1-го типа; расчетная скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин/1,73 м²; неконтролируемая артериальная гипертензия; некорригированные первичные клапанные пороки; известные инфильтративные заболевания сердца; наличие мио-/перикардита или гипертрофической кардиомиопатии [44].

Первичной конечной точкой считали время до наступления сердечно-сосудистой смерти либо госпитализации или обращения за экстренной медицинской помощью в связи с ухудшением тече-

ния ХСН. Вторичные конечные точки включали общее количество событий, связанных с сердечной недостаточностью и случаями сердечно-сосудистой смерти, динамику выраженности симптомов по данным заполнения Канзасского опросника для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ-TSS) через 8 мес лечения по сравнению с исходным значением, время до наступления сердечно-сосудистой смерти, а также время до наступления смерти по любой причине [44].

Медиана периода наблюдения составила 2,3 года. За этот период первичная конечная точка была зарегистрирована у 512 из 3131 пациента (16,4%) в группе дапаглифлозина и у 610 из 3132 (19,5%) в группе плацебо (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,73–0,92; $p < 0,001$). Ухудшение течения СН произошло у 368 пациентов (11,8%) в группе дапаглифлозина и у 455 пациентов (14,5%) в группе плацебо (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,69–0,91); сердечно-сосудистая смерть наступила у 231 (7,4%) и 261 пациента (8,3%) соответственно (ОР 0,88; 95% ДИ: 0,74–1,05). Общее количество событий и выраженность симптомов также были ниже в группе дапаглифлозина. Результаты анализа первичного исхода у пациентов с ФВ ЛЖ менее 60% были аналогичны результатам в общей популяции (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,73–0,95; $p = 0,009$). Влияние дапаглифлозина на первичную конечную точку было аналогичным во всех заранее определенных подгруппах, включая наличие или отсутствие СД 2 и снижения в анамнезе ФВ ЛЖ менее 40%.

Необходимо отметить высокий профиль безопасности дапаглифлозина. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 1361 пациента (43,5%) в группе приема этого препарата и у 1423 человек (45,5%) в группе плацебо. Нежелательные явления, которые привели к отмене исследуемого препарата, были зарегистрированы у 182 пациентов (5,8%) в группе дапаглифлозина и у 181 пациента (5,8%) в группе плацебо. Ни по одному из изученных серьезных нежелательных явлений дапаглифлозин не уступал плацебо [44].

Особый интерес представляло изучение результатов применения дапаглифлозина у пациентов, рандомизированных в исследование во время госпитализации по поводу сердечной недостаточности или вскоре после нее (в течение 30 дней после выписки). Такие пациенты ($n = 654$, 10,4% от общей популяции) по сравнению с больными ХСН без недавней госпитализации имели большее бремя ССЗ, включая СД 2 (49 против 44%) и предшествующий инсульт (14 против 9%), и чаще имели симптомы III или IV ФК по NYHA (49 против 22%). Исходный уровень NT-проBNP был выше у недавно госпитализированных пациентов (медиана: 1284 против 988 пг/мл), а ФВ ЛЖ – немного ниже (медиана: 52,5% против 54,3%). Сопутствующая терапия у пациентов с недавней госпитализацией

и без нее не различалась, за исключением того, что первые чаще получали антагонисты минералокортикоидных рецепторов (52 против 42%).

Первичный исход в виде ухудшения сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти произошел у 206 пациентов с недавней госпитализацией по поводу сердечной недостаточности против 916 из 5609 пациентов без недавней госпитализации (ОР 2,21; 95% ДИ: 1,90–2,57; $p < 0,001$). Недавняя госпитализация по поводу сердечной недостаточности была также связана с более высоким риском сердечно-сосудистой смерти (ОР 2,11; 95% ДИ 1,68–2,65; $p < 0,001$), госпитализации по поводу СН (ОР 2,42; 95% ДИ: 2,02–2,90; $p < 0,001$) и смерти от всех причин (ОР 1,68; 95% ДИ: 1,42–1,99; $p < 0,001$) [45]. При этом относительное снижение частоты первичной конечной точки при использовании дапаглифлозина было схожим (на 22% у недавно госпитализированных пациентов против 18% у пациентов без недавней госпитализации; $p=0,71$). Абсолютное снижение частоты событий первичного исхода при применении дапаглифлозина по сравнению с плацебо составило 4,4 события на 100 пациенто-лет у недавно госпитализированных пациентов и 1,5 события на 100 пациенто-лет у пациентов, которые не проходили стационарное лечение. Влияние дапаглифлозина на вторичные конечные точки также было постоянным независимо от недавней госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности.

Несмотря на то что серьезные нежелательные явления чаще встречались у недавно госпитализированных пациентов по сравнению с пациентами без недавней госпитализации (52 против 44%; $p < 0,001$), их частота между группами лечения значимо не различалась (49% в группе дапаглифлозина против 54% в группе плацебо; $p=0,18$) [45].

Таким образом, 10% пациентов, которые были рандомизированы во время госпитализации по поводу сердечной недостаточности или в течение 30 дней после выписки, столкнулись с высокой частотой повторной госпитализации и смерти. Относительное снижение первичного исхода в виде ухудшения ХСН или сердечно-сосудистой смерти при использовании дапаглифлозина было постоянным независимо от наличия недавней госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Показатели нежелательных явлений были сбалансированы между дапаглифлозином и плацебо, в том числе в когорте недавно госпитализированных пациентов с повышенным риском. Эти результаты позволяют предположить, что начало приема дапаглифлозина во время или вскоре после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ является безопасным и эффективным [45]. Результаты данного исследо-

вания согласуются с результатами исследований SOLOIST-WHF и EMPULSE у пациентов с ухудшением сердечной недостаточности и в конечном итоге должны развеять сомнения клиницистов относительно возможности раннего назначения иНГЛТ-2 [42, 46–48].

Начало приема иНГЛТ-2 уже во время стационарного лечения или при выписке пациента может помочь повысить частоту применения этого класса препаратов. Исследования по внедрению медикаментозной терапии для лечения СНнФВ, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями, показали недостаточный уровень ее использования в реальной практике, несмотря на наличие убедительной доказательной базы эффективности и безопасности [40, 45, 49]. Лечение, начатое уже во время госпитализации в стационар, с большей вероятностью будет использоваться и в последующем [45, 50]. Стационарный этап лечения является удобной возможностью для оптимизации схем применения лекарственных препаратов и в настоящее время поддерживается рекомендациями для пациентов с СНнФВ [38, 45, 48]. Программы реализации, разработанные для пациентов с СНнФВ, теперь должны быть расширены для улучшения приема иНГЛТ-2 пациентами с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ.

Преимуществами исследования DELIVER стали рандомизированное назначение лечения, большой объем выборки госпитализированных или недавно выписанных пациентов по сравнению с предыдущими исследованиями, централизованное определение клинических результатов и изучение заранее определенных подгрупп. Крайне важно, что в запланированном субанализе эффект дапаглифлозина оказался схожим у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 60\%$ и $< 60\%$, что является уникальным в сравнении со всеми другими доступными в настоящее время на лекарственном рынке средствами для лечения сердечной недостаточности [44]. Тем не менее полученные результаты следует рассматривать в свете ряда ограничений. Так, исследование DELIVER не было разработано для оценки изменения эффекта в результате недавней госпитализации с ХСН, поэтому анализ взаимодействия принимаемых препаратов не обладает достаточной мощностью. Лечащие врачи или исследователи могли предпочтительно включить в исследование подгруппу недавно госпитализированных пациентов, которые, по их мнению, были наиболее пригодны для лечения. Поскольку лишь 90 пациентов в этом исследовании были включены в течение госпитализации, объективно не было достаточного объема выборки для отдельного анализа этой популяции, и настоящие выводы основаны главным образом на данных недавно выписанных пациентов. Два текущих клинических исследования (DAPA ACT HF-TIMI 68 и DICTATE-AHF) оценивают начало

приема дапаглифлозина в период пребывания в стационаре по всему спектру ФВ ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИНГЛТ-2 стремительно ворвались в клиническую практику и стали обязательным компонентом лечения пациентов с ХСН вне зависимости от ее фенотипа. Исследование DELIVER показало, что прием дапаглифлозина уменьшает частоту ухудшающих течение сердечную недостаточность событий, снижает риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ. Польза дапаглифлозина

была неизменной независимо от факта недавней госпитализации, наличия СД 2 и исходного уровня ФВ при чрезвычайно высоком профиле безопасности. Эти результаты свидетельствуют, что начало приема дапаглифлозина во время или вскоре после госпитализации по поводу ухудшения ХСН у пациентов с умеренно сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ является безопасным и эффективным. А это позволяет не только расширить показания к назначению данного препарата, но и открывает новые горизонты в изучении подходов к терапии больных ХСН уже в ранние сроки лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savarese G., Lund L.H. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017; 3(1): 7–11. <https://dx.doi.org/10.15420/cfr.2016.25.2>.
2. Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Арабидзе Г.Г., Крякушкин В.Г. Эффективность ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2021; 26(1): 158–165. [Kovalenko E.V., Lozhkina M.V., Arabidze G.G., Kryakushkin V.G. Efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021; 26(1): 158–165 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4235>. EDN: JRTGGQ.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2011; 12(2): 63–68. [Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. et al. True prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (EPOCH study, hospital stage). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' = Journal of Heart Failure.* 2011; 12(2): 63–68 [In Russ.]]. EDN: OZDQTR.
4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. с соавт. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018; 58(5): 8–158. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical recommendations of OSSH–RCO–RSMOSIM. Heart failure: Chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya = Cardiology.* 2018; 58(5): 8–158 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2475>. EDN: XUAREL.
5. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность и инсулиннезависимый сахарный диабет: случайная связь или закономерность. *Терапевтический архив.* 2003; 75(10): 1–10. [Mareev V.Yu., Belenkov Yu.N. Chronic heart failure and non-insulin-dependent diabetes mellitus random relationship or pattern. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2003; 75(10): 1–10 [In Russ.]]. EDN: OKJQPZ.
6. Хасанов Н.Р. Эффекты применения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(8): 83–90. [Khasanov N.R. Effects of SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(8): 83–90 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4049>. EDN: TUXNKK.
7. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
8. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377(21): 644–57. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
9. Wiviott S.D., Raz L., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–57. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
10. Packer M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: A paradigm shift in understanding their mechanism of action. *Diabetes Care.* 2020; 43(3): 508–11. <https://dx.doi.org/10.2337/dci19-0074>.
11. Kalra S., Jain A., Ved J., Unnikrishnan A.G. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition and health benefits: The Robin Hood effect. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016; 20(5): 725–29. <https://dx.doi.org/10.4103/22308210.183826>.
12. Verma S., McMurray J.J.V., Cherney D.Z.I. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol.* 2017; 2(9): 939–40. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.1891>.
13. Sattar N., McLaren J., Kristensen S.L. et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia.* 2016; 59(7): 1333–39. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3956-x>.
14. Brown A.J.M., Lang C., McCrimmon R., Struthers A. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17(1): 229. <https://dx.doi.org/10.1186/s12872-017-0663-6>.
15. Natali A., Nesti L., Fabiani I. et al. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(1): 130. <https://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0615-6>.
16. Singh J.S., Fathi A., Vickneson K. et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus [REFORM] trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15: 97. <https://dx.doi.org/10.1186/s12933-016-0419-0>.

17. Verma S., Mazer C.D., Yan A.T. et al. EMPA-HEART CardioliNK-6 trial: A randomized trial evaluating the effect of empagliflozin on left ventricular structure, function and biomarkers in people with type 2 diabetes (T2D) and coronary heart disease. *Circulation*. 2018; 138(25): A19332. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>.
18. Brown A.J.M., Gandy S., McCrimmon R. et al. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: The DAPA-LVH trial. *Eur Heart J*. 2020; 41(36): 3421–32. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa419>.
19. Fedak P.W., Verma S., Weisel R.D., Li R.K. Cardiac remodeling and failure from molecules to man (part II). *Cardiovasc Pathol*. 2006; 14(2): 49–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2005.01.005>.
20. Lee T.M., Chang N.C., Lin S.Z. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts. *Free Radic Biol Med*. 2017; 104: 298–310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035>.
21. Patel V.B., Shah S., Verma S., Oudit G.Y. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease. *Heart Fail Rev*. 2017; 22(6): 889–902. <https://dx.doi.org/10.1007/s10741-017-9644-1>.
22. Sato T., Aizawa Y., Yuasa S. et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 6. <https://dx.doi.org/10.1186/s12933-017-0658-8>.
23. Verma S., McMurray J.J.V. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018; 61(10): 2108–17. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4670-7>.
24. Bers D.M. Cardiac sarcoplasmic reticulum calcium leak: basis and roles in cardiac dysfunction. *Annu Rev Physiol*. 2014; 76: 107–27. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-020911-153308>.
25. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(9): 1025–29. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2275>.
26. Uthman L., Baartscheer A., Bleijlevens B. et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018; 61(3): 722–26. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7>.
27. Baartscheer A., Schumacher C.A., Wust R.C. et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017; 60(3): 568–73. <https://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4134-x>.
28. Liu T., Takimoto E., Dimaano V.L. et al. Inhibiting mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchange prevents sudden death in a guinea pig model of heart failure. *Circ Res*. 2014; 115(1): 44–54. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303062>.
29. Gallo L.A., Wright E.M., Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: Basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015; 12(2): 78–89. <https://dx.doi.org/10.1177/1479164114561992>.
30. Lopaschuk G.D., Ussher J.R., Folmes C.D. et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010; 90(1): 207–58. <https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00015.2009>.
31. Ferrannini E., Mark M., Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care*. 2016; 39: 1108–14. <https://dx.doi.org/10.2337/dc16-0330>.
32. Mizuno Y., Harada E., Nakagawa H. et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism*. 2017; 77: 65–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.08.005>.
33. Gormsen L.C., Svart M., Thomsen H.H. et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: A positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(3): e005066. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.005066>.
34. Stowe K.A., Burgess S.C., Merritt M. et al. Storage and oxidation of long-chain fatty acids in the C57/BL6 mouse heart as measured by NMR spectroscopy. *FEBS Lett*. 2006; 580(17): 4282–87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2006.06.068>.
35. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S. et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1425–35. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>.
36. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381(21): 1995–2008. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
37. Шулькина С.Г., Кокорин В.А. Новые перспективы и реальные возможности в терапии больных с сердечной недостаточностью. *Терапия*. 2021; 7(6): 91–97. [Shulkin S.G., Kokorin V.A. New perspectives and real possibilities in the treatment of patients with heart failure. *Terapiya = Therapy*. 2021; 7(6): 91–97 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.6.91-97>. EDN: GRZPOK.
38. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36): 3599–726. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
39. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. с соавт. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(11): 311–374. [Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. 2020 clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(11): 311–374 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>. EDN: LJGGQV.
40. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022; 145(18): e895–e1032. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
41. Packer M., Anker S.D., Butler J., et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1413–24. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>.
42. Bhatt D.L., Szarek M., Steg P.G. et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021; 384(2): 117–28. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>.
43. Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16): 1451–61. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
44. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B. et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2022; 387(12): 1089–98. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>.
45. Cunningham J.W., Vaduganathan M., Claggett B.L. et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(14): 1302–10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.021>.
46. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 383(15): 1436–46. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
47. Voors A.A., Angermann C.E., Teerlink J.R. et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: A multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022; 28(3): 568–74. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>.

48. Bhatt A.S., Varshney A.S., Nekoui M. et al. Virtual optimization of guideline-directed medical therapy in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction: The IMPLEMENT-HF pilot study. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(7): 1191–201. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.2163>.
49. Greene S.J., Butler J., Albert N.M. et al. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(4): 351–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.070>.
50. Gattis W.A., O'Connor C.M., Gallup D.S. et al. Predischarge initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the initiation management predischarge: Process for assessment of carvedilol therapy in heart failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(9): 1534–41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.040>.

Поступила/Received: 15.12.2022

Принята в печать/Accepted: 15.05.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Валентин Витальевич Малимон, ассистент кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: malimon.1993@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2808-0956>

Валентин Александрович Кокорин, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: valentinkokorin@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

ABOUT THE AUTHORS:

Valentin V. Malimon, assistant at the Department of hospital therapy named after academician P.E. Lukomsky of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: malimon.1993@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2808-0956>

Valentin A. Kokorin, MD, associate Professor, professor of the Department of hospital therapy named after academician P.E. Lukomsky of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: valentinkokorin@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

©М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова, 2023

ВЛИЯНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

М.Е. СТАЦЕНКО, С.В. ТУРКИНА, Ю.Е. ЛОПУШКОВА

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России



Аннотация. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – часто встречающиеся заболевания в клинической практике врача-терапевта.

Цель – изучить влияние мельдония в составе комплексной терапии больных с ХСН и ХОБЛ на показатели вариабельности ритма сердца.

Материал и методы. В рандомизированном исследовании приняли участие 60 пациентов, средний возраст – 45–70 лет. У всех исследуемых пациентов диагностировали ХСН II А стадии, II–III ФК (клинические рекомендации РКО, ОССН, 2020 г.) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (классификация GOLD 2021 г.) вне обострения. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (основная, n=30) группа получала в дополнение к базисной терапии мельдоний в дозе 1000 мг/сут, 2-я (контроль, n=30) – только базисную терапию ХСН и ХОБЛ. Пациенты находились под наблюдением в течение 12 нед.

Результаты. Через 12 нед комплексной терапии ХСН и ХОБЛ с включением мельдония наблюдалось достоверное уменьшение у пациентов частоты встречаемости гиперсимпатикотонии, снижение напряженности регуляторных систем вегетативной нервной системы (ВНС).

Заключение. Установлено достоверное благоприятное действие мельдония в составе комплексной терапии на состояние ВНС у больных ХСН и ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, вегетативная нервная система, мельдоний.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, Ю.Е. Лопушкова. Влияние мельдония в составе комплексной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких на показатели вариабельности ритма сердца. Терапия. 2023; 9(4): 153–161.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.153-161>

THE EFFECT OF MELDONIUM ON THE HEART RATE VARIABILITY IN THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

STATSENKO M.E., TURKINA S.V., LOPUSHKOVA YU.E.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Chronic heart failure (CHF) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – common diseases in the clinical practice of a general practitioner.

Purpose: to study the effect of meldonium in the complex therapy on heart rate variability in patients with CHF and COPD.

Material and method. 60 patients were included in a randomized study. The age of the patients was 45–70 years. All the studied patients had CHF II A stage, II–III FC (clinical recommendations of the RSC, SHFS, 2020) and COPD I–III degree of airflow limitation (GOLD 2021 classification) without exacerbation. The patients were divided into 2 groups: the patients of the 1st group (the main group, n=30) with CHF and COPD received meldonium at a dose of 1000 mg/day in addition to the basic therapy, the patients of the 2nd group (the control group, n=30), were treated only basic drugs for CHF and COPD. The patients were followed up for 12 weeks.

Results. After 12 weeks of therapy with the inclusion of meldonium as part of the complex therapy of CHF and COPD, a significant decrease in the incidence of hypersympathicotonia, a decrease in the tension of the regulatory systems of the autonomic nervous system (ANS) was found.

Conclusion. A significant beneficial effect of meldonium as part of complex therapy on the state of the ANS in patients with CHF and COPD was established.

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, autonomic nervous system, meldonium.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. The effect of meldonium on the heart rate variability in the complex therapy of patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease.

Therapy. 2023; 9(4): 153–161.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.153-161>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — часто встречающиеся заболевания в клинической практике врача-терапевта. Смертность при коморбидном течении ХСН и ХОБЛ остается высокой и с каждым годом увеличивается. Основной причиной летальности в этом случае выступают сердечно-сосудистые осложнения [1, 2].

Высокая сердечно-сосудистая смертность таких коморбидных пациентов может быть обусловлена взаимоотношениями патологическими изменениями, происходящими на уровне вегетативной регуляции как у пациентов с ХСН, так и ХОБЛ [3–5].

Как при ХСН, так и при ХОБЛ наблюдается перестройка работы вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатического отдела нервной регуляции и снижения активности парасимпатического отдела [5].

При ХСН повышенная активность симпатической нервной системы сопровождается формированием спазма сосудистого русла и увеличением нагрузки на сердце, усилением ишемии и гипертрофии миокарда [4, 6]. У пациентов с ХОБЛ функциональные изменения вегетативной модуляции сердца характеризуются снижением variability сердечного ритма, повышением частоты сердечных сокращений в покое, снижением чувствительности барорефлексов, нарушением восстановления частоты сердечных сокращений после физической нагрузки, что и обуславливает смертность больных с ХОБЛ [7, 8]. Сочетанная

активация симпатической нервной системы у пациентов с ХСН и ХОБЛ может приводить к развитию злокачественных аритмий и возникновению внезапной сердечной смерти [3, 5, 9, 10]. В настоящее время вегетативная нервная система рассматривается как терапевтическая мишень как при ХСН [11], так и ХОБЛ [12].

Одним из лекарственных препаратов, который мог бы оказать благоприятное вегетонормализующее влияние у этой категории коморбидных пациентов, является цитопротектор, антигипоксикант и антиоксидант мельдоний (оригинальный препарат Милдронат®), продемонстрировавший свою эффективность и безопасность в терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ [13–20].

Вегетонормализующее действие препарата Милдронат® ранее было показано у пациентов с ХСН [13, 21–25], в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и автономной кардиальной нейропатией [26]. Вместе с тем изучение влияния мельдония на показатели состояния вегетативной нервной системы у пациентов с ХСН и ХОБЛ в доступной нам литературе мы не нашли.

Цель исследования — изучить влияние мельдония в составе комбинированной терапии на показатели variability ритма сердца у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рандомизированном исследовании приняли участие 60 пациентов, средний возраст 45–70 лет. У всех участников диагностировали ХСН II A стадии, II–III функционального класса (в соответствии

с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности, 2020 г.) и ХОБЛ I–III степени ограничения воздушного потока (согласно классификации GOLD 2021 г.) вне обострения. Все пациенты перенесли инфаркт миокарда давностью от года до пяти лет.

Исследование было одобрено региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 193-2014).

Критериями исключения из исследования были стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК), фибрилляция предсердий и другие гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, неконтролируемая злокачественная артериальная гипертензия, стойкая артериальная гипотензия, декомпенсированная ХСН, непереносимость применяемого в этом исследовании препарата, тяжелые неврологические и психические расстройства, клинически выраженная печеночная и почечная недостаточность, тяжелая эндокринная патология, социально незащищенные группы лиц (военнослужащие, беременные и кормящие женщины и т.д.), пациенты, участвующие в других клинических исследованиях в течение последнего месяца, невозможность или нежелание пациента выполнять условия исследования.

Участники были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная, n=30) пациентов с ХСН и ХОБЛ

получала в дополнение к базисной терапии мельдоний (Милдронат®) в дозе 1000 мг/сут, 2-я (контроль n=30) находилась исключительно на терапии базисными препаратами ХСН и ХОБЛ. Пациенты наблюдались в течение 12 нед.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, степени тяжести ХСН и ХОБЛ, а также по дозам лекарственных препаратов, применяемых в связи с ХСН и ХОБЛ (эналаприл 5–20 мг, бисопролол 5–10 мг, торасемид 2,5–10 мг, спиронолактон 25–50 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, олодатерола гидрохлорид/тиотропия бромид 2,5 мкг/2,5 мкг/сут или тиотропия бромид 0,0225 мг/сут). Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

В начале исследования и через 12 нед терапии изучалась динамика показателей, характеризующих течение ХСН и ХОБЛ. Исследовались ФК ХСН, дистанция, пройденная пациентами при проведении теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), количество набранных баллов по шкале ШОКС. Концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови оценивали с помощью иммуноферментного анализа (NT-proBNP, Bio-medica, Slovakia). Результаты выражались в фмоль/мл.

Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) определялись по общепринятой мето-

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (Me [Q25; Q75])

Параметры	1-я группа: основная (базисная терапия + мельдоний)	2-я группа: контрольная (базисная терапия)	P ₁₋₂
Количество больных, n	30	30	1,000
Мужчины, n (%)	23 (76,6%)	26 (86,7%)	0,312
Женщины, n (%)	7 (23,4%)	4 (18,3%)	0,626
Возраст, лет	63,5 [61,0; 68,0]	65,0 [62,0; 67,0]	0,622
АГ, %	100	100	1,000
САД, мм рт.ст.	130 [120; 140]	130 [120; 140]	0,260
ДАД, мм рт.ст.	80 [75; 80]	80 [75; 80]	0,774
ЧСС, уд/мин	64,5 [60; 72]	70,0 [63; 73]	0,212
Длительность ХСН, лет	2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,224
Длительность ХОБЛ, лет	6 [4; 9]	5 [4; 8]	0,970
ХСН, ФК	2,5 [2; 3]	2 [2; 3]	0,272
ТШХ, м	305,0 [250,0; 320,0]	310,0 [200,0; 330,0]	0,737
Шкала ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,730
ФВ ЛЖ, %	47,0 [42,0; 53,0]	48,5 [46,0; 54,0]	0,423
NT-proBNP, фмоль/мл	227,5 [180,2; 421,2]	219,0 [183,9; 362,7]	0,534
ИКЧ (пачка/лет)	30,0 [15; 40]	30,0 [15; 40]	0,398
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	65 [57; 69]	66,5 [62; 69]	0,260
ОФВ ₁ , %	48,5 [37,0; 60,0]	54,0 [41,0; 68,0]	0,247

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХСН ФК – функциональный класс ХСН; ТШХ – тест 6-минутной ходьбы; ФВ ЛЖ% – фракция выброса левого желудочка; ИКЧ – индекс курящего человека; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Тиффно.

дике на аппарате SPIROSOFT FUKUDA 3000 (Япония).

Степень насыщения крови кислородом (SpO_2) изучалась посредством лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата «ЛАККОП» (Россия).

Динамика основных параметров variability ритма сердца (BPC) оценивалась при помощи программного модуля «Поли-Спектр-Ритм (Поли-Спектр-8/Е» (Россия). Исследовались кратковременные (5-минутные) записи электрокардиограммы в положении пациента лежа на спине [27–29].

Временной анализ проводился по следующим показателям: SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R–R; pNN50 (%) – процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD (мс) – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. По динамике показателей RMSSD и pNN50 определялись изменения влияния парасимпатического отдела нервной регуляции. Напряженность регуляторных систем оценивалась по величине следующих параметров: (SI) – стресс-индекс и ИН – индекс напряженности [30]. Спектральный анализ применялся для определения вклада периодических составляющих в изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС): TP – суммарная мощность спектра BPC; LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса; VLF %, LF %, HF % (очень низкочастотный, низкочастотный и высокочастотный компоненты variability в процентах от суммарной мощности колебаний) [28]. В зависимости от величины ИН (в положении лежа на спине) выделяли следующие типы вегетативного тонуса: ваготония, эйтония, симпатикотония, гиперсимпатикотония [30].

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы STATISTICA 10.0. Полученные результаты представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, а Q25 и Q75 – процентиля соответственно; качественные показатели приведены в виде частоты встречаемости (%). Сравнение параметров двух независимых выборок по количественному показателю производилось с помощью критерия Манна–Уитни. Анализ полученных результатов до и после лечения в каждой группе осуществлялся по критерию Вилкоксона. Качественные признаки оценивались с использованием точного метода Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе показателей BPC в основной группе больных отмечалось достоверное увеличение показателя SDNNфон – на 20,5% (36,5% исходно против 44,0% на фоне терапии) в сравнении с группой

контроля, где прирост SDNNфон составил 3,0% (33,0% исходно против 34,0% после терапии); разница между группами по конечным точкам была достоверной ($p=0,035$). Процент частоты встречаемости SDNNфон <50 в основной группе больных статистически значимо снизился на 16,7% (70,0% исходно против 53,3% через 12 нед терапии) в сопоставлении с группой контроля, где достоверных изменений не наблюдалось (80,0% исходно против 76,6% через 12 нед терапии).

На фоне терапии с включением мельдония в основной группе пациентов определялся статистически значимый рост показателя TPфон на 39,5% (1369,0 мс² исходно против 1910,0 мс² через 12 нед терапии) относительно группы контроля, где TPфон повысился на 5,5% (1085,0 мс² исходно против 1145,0 мс² через 12 нед терапии). Также в основной группе пациентов было установлено достоверное снижение показателя (SI)_{фон} на 38,0% (218,3 у.е. исходно против 135,3 у.е. через 12 нед терапии) в сравнении с группой контроля, где значимых изменений не отмечалось, и (SI)_{фон} уменьшился на 13,5% (208,9 у.е. исходно против 180,5 у.е. на фоне терапии). Было выявлено снижение ИН на 30,4% в группе пациентов ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии мельдоний (115,8 против 80,5 у.е.), при сопоставлении с группой контроля, где этот показатель снизился на 2,6% (136,3 против 132,7 у.е.). Показатель pNN50_{фон} достоверно увеличился в основной группе больных на 65,0% (2,0% исходно против 3,3% через 12 нед терапии) в сравнении с группой контроля, где значение этого параметра повысилось на 20,0% (1,5% исходно против 1,8% через 12 нед терапии). Эти и другие изменения показателей BPC обобщены в *таблице 2*.

Применение мельдония в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ приводит к изменению типов вегетативного тонуса (*табл. 3*). В основной группе больных было обнаружено достоверное снижение частоты встречаемости гиперсимпатикотонии на 10,0% (43,3% исходно против 33,3% на фоне терапии, тогда как в группе контроля этот показатель не изменился (50,0% до и после терапии)). Разница между группами по конечным результатам была достоверной ($p=0,037$).

Изменения вегетативной регуляции, отмеченные в ходе исследования, сопровождались улучшением клинического состояния больных с ХСН и ХОБЛ. Так, при анализе показателей ФВД в группе больных с ХСН и ХОБЛ, получавших мельдоний в составе комбинированной терапии, было установлено достоверное увеличение показателей ЖЕЛ на 6,7% (66,5% исходно против 71,0% через 12 нед терапии) и ОФВ1/ФЖЕЛ на 6,1% (65,0% исходно против 69,0% через 12 нед терапии) в сравнении с группой контроля, где первый из указанных параметров увеличился только на 1,4% (68,0% исходно против 69,0% через

Таблица 2. Показатели variability ритма сердца на фоне проводимой терапии в исследованных группах пациентов (Me [Q25; Q75])

Показатели	1-я группа: основная (базисная терапия + мельдоний)		Δ%	2-я группа: контрольная (базисная терапия)		Δ%	P ₁₋₂
	Исходно	12 нед		Исходно	12 нед		
SDNN _{фон} , мс	36,5 [19,0; 50,0]	44,0 [27,0; 67,0]	20,5#	33,0 [19,0; 40,0]	34,0 [19,5; 46,5]	3,0	0,035*
SDNN _{фон} < 50, n (%)	70,0%	53,3%	-16,7#	80,0%	76,6%	-3,4	0,086
CV _{фон} , %	3,2 [2,1; 6,2]	3,8 [2,8; 6,5]	18,7	3,1 [2,0; 4,8]	3,3 [2,0; 5,1]	6,4	0,15
TP _{фон} , мс ²	1369,0 [639,0; 2208,0]	1910,0 [708,0; 8792,0]	39,5#	1085,0 [367,0; 1633,0]	1145,0 [431,5; 1874,5]	5,5	<0,001*
LF/HF _{фон} , у.е.	0,8 [0,5; 1,4]	0,9 [0,6; 1,3]	12,5	0,9 [0,6; 1,3]	1,1 [0,6; 1,8]	22,2	0,321
VLF _{фон} , %	12,6 [9,1; 21,9]	14,6 [12,1; 22,3]	15,8	15,6 [9,0; 35,4]	17,2 [9,1; 21,8]	10,2	0,560
LF _{фон} , %	24,5 [20,1; 29,9]	26,6 [19,0; 31,2]	8,5	22,9 [17,6; 35,6]	24,2 [19,7; 43,8]	5,7	0,672
HF _{фон} , %	36,7 [26,1; 51,1]	41,3 [26,4; 46,9]	12,5	35,8 [20,1; 49,5]	38,0 [20,8; 49,7]	6,1	0,393
(SI) _{фон} , у.е.	218,3 [96,7; 347,2]	135,3 [44,3; 257,2]	-38,0#	208,9 [94,8; 548,4]	180,5 [72,4; 325,0]	-13,5	0,030*
pNN50 _{фон} , %	2,0 [0,6; 4,9]	3,3 [0,6; 14,1]	65,0	1,5 [0,7; 12,6]	1,8 [0,3; 13,9]	20,0	<0,001*
RMSSD _{фон} , мс	27,0 [19,0; 59,0]	32,0 [13,5; 88,0]	18,5	18,0 [13,0; 43,0]	19,0 [13,0; 58,0]	5,5	0,121
RMSSD _{фон} < 20, n (%)	36,6%	30,0%	-6,6	43,3%	40,0%	-3,3	0,555
ИН _{фон} , у.е.	115,8 [58,5; 338,0]	80,5 [35,7; 265,8]	-30,4	136,3 [65,1; 222,9]	132,7 [50,4; 298,1]	-2,6	0,003*

Примечания: * – достоверные различия на фоне лечения между группами, # – достоверные различия на фоне лечения внутри групп.

SDNN – стандартное отклонение всех анализируемых интервалов R-R; CV % – коэффициент вариации; TP – суммарная мощность спектра ВРС; LF/HF – коэффициент вагосимпатического баланса; VLF % – очень низкочастотный компонент variability в процентах от суммарной мощности колебаний; LF % – низкочастотный компонент variability в процентах от суммарной мощности колебаний; HF % – высокочастотный компонент variability в процентах от суммарной мощности колебаний; SI – индекс напряжения регуляторных систем; pNN50, % – процентное соотношение последовательных интервалов NN; RMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN; ИН – индекс напряжения.

Таблица 3. Тип вегетативного тонуса на фоне терапии в исследованных группах пациентов (Me [Q25; Q75])

Показатели	1-я группа: основная (базисная терапия + мельдоний)		Δ%	2-я группа: контрольная (базисная терапия)		Δ%	P ₁₋₂
	Исходно	12 нед		Исходно	12 нед		
Ваготония, %	6,6	13,4	6,8	10,0	10,0	0	0,073
Эйтония, %	36,6	40,0	3,4	20,0	23,3	3,3	0,491
Симпатикотония, %	13,3	13,3	0	20,0	16,7	-3,3	0,157
Гиперсимпатикотония, %	43,3	33,3	-10,0	50,0	50,0	0	0,037*

Примечание: * – достоверные различия между группами на фоне лечения.

12 нед терапии; p > 0,05), а второй – лишь на 2,2% (66,5% исходно против 68,0% через 12 нед терапии). В основной группе отмечался прирост МОС75 на 12,5% (32,0% исходно против 36,0% через 12 нед терапии), в то время как в группе контроля увеличения этого показателя не наблюдалось (37,0% до и после терапии). Разница между группами по МОС75 была статистически значимой (p=0,045).

В основной группе больных был выявлен достоверный прирост SpO₂ в конце 12 нед терапии после проведения ТШХ (с 93,0 до 94,0%), в группе же контроля существенных изменений этого показателя зарегистрировано не было (с 92,0 до 93,0%).

Кроме того, в основной группе пациентов через 3 мес терапии наблюдалось достоверное сниже-

ние ФК ХСН на 20,0% (с 2,5 до 2,0 баллов), чего не наблюдалось в группе контроля, получавшей только базисную терапию ХСН и ХОБЛ, где ФК ХСН не изменился (2,0 балла исходно и после терапии; p₁₋₂=0,009). Количество набранных баллов по шкале ШОКС в основной группе больных также достоверно снизилось на 16,6% (с 6,0 до 5,0 баллов); в группе этот показатель не изменился (6,0 баллов до и после терапии; p > 0,05). Разница между группами по шкале ШОКС была статистически значимой (p=0,019). При анализе ТШХ в группе пациентов, получавших в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ мельдоний, было установлено достоверное увеличение проходимой дистанции на 4,9% (с 305,0 м до 320,0 м) в сравне-

нии с пациентами, получавшими исключительно базисную терапию. Разница между группами не достоверна. Через 12 нед терапии у пациентов обеих изучаемых групп было выявлено уменьшение концентрации NT-proBNP: в основной группе уровень этого маркера снизился на 10,5% (с 227,5 до 203,4 фмоль/мл), в группе контроля — на 1,3% (с 219,0 до 216,1 фмоль/мл). В обеих группах указанные значения не достигли критериев значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования были отмечены положительные вегетонормализующие эффекты мельдония у пациентов с ХСН и ХОБЛ. На фоне применения этого лекарственного средства в составе комплексной терапии у больных ХСН и ХОБЛ наблюдалось увеличение показателя SDNN и снижение частоты встречаемости SDNN <50 м/с, статистически значимое уменьшение напряженности регуляторных систем в виде снижения ИИ и СИ в основной группе больных, что может указывать на снижение риска внезапной сердечно-сосудистой смерти у этой категории пациентов [4, 31, 32].

У пациентов, принимавших мельдоний в составе комбинированной терапии ХСН и ХОБЛ, было зарегистрировано достоверное уменьшение частоты встречаемости гиперсимпатикотонии в сравнении с группой контроля, что может служить показателем снижения риска развития сердечно-сосудистых катастроф у коморбидных больных [32].

Обнаруженное вегетонормализующее действие мельдония у больных ХСН и ХОБЛ, вероятно, обусловлено несколькими механизмами его действия.

Причинами развития гиперсимпатикотонии у лиц с ХСН являются хроническое воспаление в стенках сосудистого русла, снижение кровотока во всех органах и тканях, нарастающая гипоксия, обуславливающие активацию нейрогуморальных систем — ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатoadреналовой (САС) [11]. В основе развития вегетативной дисфункции сердца у больных ХОБЛ лежат сходные с ХСН патогенетические механизмы: хронический воспалительный ответ в бронхиальном дереве, нарушения микрогемодинамики, изменения эндотелиальной функции, активация РААС и САС, нарастающие гипоксия и гиперкапния. Каскад этих патологических реакций приводит к усугублению течения ХСН и еще большему увеличению активности симпатической нервной регуляции [4, 7]. Мельдоний может эффективно нивелировать эти неблагоприятные патогенетические механизмы. Ранее в наших исследованиях было установлено, что препарат благоприятно действует на эндотелиальную функцию сосудистого русла, микроциркуляцию, активность воспалительного ответа [33, 34]. Кроме того, благоприятное

действие мельдония на бронхиальное дерево, миокард и работу вегетативной нервной системы у больных ХСН и ХОБЛ можно объяснить его способностью активизировать выделение оксида азота (NO) эндотелием сосудистого русла и улучшением кровообращения в миокарде [14]. Увеличение выделения NO в кровотоке, вероятно, улучшает активность NANC-рецепторов (нехолинергических и неадренергических), чувствительных к уровню NO в крови, что, в свою очередь, ведет к бронходилатации. Улучшение эндотелиальной функции, повышение кровоснабжения бронхиального дерева, снижение воспалительного ответа [14] способствуют нормализации работы M2-ацетилхолиновых рецепторов [35]. Кроме того, Милдронат® обратимо ингибирует превращение гаммабутиробетаина (ГББ) в карнитин. ГББ имеет сходство с ацетилхолиновыми рецепторами [14], что тоже могло благоприятно влиять на работу M2-ацетилхолиновых рецепторов, опосредуя тем самым бронходилатацию [36]. Уменьшение бронхообструкции, по всей видимости, создает условия для увеличения уровня насыщения крови кислородом и снижения гипоксии органов и тканей. В нашем исследовании было обнаружено достоверное увеличение уровня насыщения крови кислородом в крови у пациентов, применявших мельдоний в составе комбинированной терапии на протяжении 12 нед. Повышение SpO₂, по-видимому, также может способствовать стабилизации вагосимпатического баланса, симпатической и парасимпатической регуляции: в этом случае снижается активность симпатического звена (увеличение SDNN, снижение частоты встречаемости SDNN <50 м/с, уменьшение ИИ и СИ), и увеличивается парасимпатическая активность, что подтверждалось достоверным повышением суммарной мощности спектра (TP) и увеличением показателя рNN50.

Баланс вегетативной нервной системы у больных ХСН и ХОБЛ во многом определяет течение этих заболеваний [4, 8, 31]. Поэтому важным аспектом полученных нами результатов являются данные об улучшении клинического состояния больных ХСН и ХОБЛ, получавших в дополнение к базисной терапии этих заболеваний мельдоний в дозе 1000 мг/сут в течение 12 нед: у них увеличилась дистанция при проведении ТШХ, снизилось количество баллов, набранных по ШОКС, уменьшился ФК ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, получавших в составе комплексной терапии ХСН и ХОБЛ перорально Милдронат® в дозе 1000 мг/сут в продолжение 12 нед, установлено статистически значимое уменьшение активности симпатического отдела нервной регуляции, снижение напряженности регуляторных систем, достоверное снижение частоты встречаемости

гиперсимпатикотонии. Эти эффекты сопровождались достоверным улучшением параметров ФВД, повышением уровня насыщения крови кислородом, снижением ФК ХСН, уменьшением баллов

по ШОКС и увеличением дистанции при проведении ТШХ в сравнении с пациентами, находившимися исключительно на терапии базисными препаратами.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Малявин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В. с соавт. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Разработаны Комитетом экспертов (PHMOT). 2018. Доступ: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ%20и%20ХСН%20рекомендации%20проект.pdf> [дата обращения – 01.05.2022]. [Malyavin A.G., Martynov A.I., Adasheva T.V. et al. National clinical guidelines. Diagnostics and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. Developed by the Committee of Experts (RSMOSIM). 2018. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018/ХОБЛ%20и%20ХСН%20рекомендации%20проект.pdf> [date of access – 01.05.2022] [In Russ.]].
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. с соавт. Клинические рекомендации ОССН – РКО – PHMOT. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(6S): 8–158. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 58(6S): 8–158 [In Russ.]]. <http://dx.doi.org/10.18087/cardio.2475>. EDN: XUAREL.
3. Войченко Т.Ю., Горбунов В.В., Говорин А.В. с соавт. Вариабельность сердечного ритма при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский медицинский журнал [Иркутск]. 2008; 81(6): 40–43. [Voichenko T.Yu., Gorbunov V.V., Govorin A.V. et al. Indices features of cardiac rhythm variability in ischemic heart disease in conjunction with chronic obstructive lung disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Irkutsk] = Siberian Medical Journal [Irkutsk]*. 2008; 81(6): 40–43 [In Russ.]]. EDN: JWBSWR.
4. Газизянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В. с соавт. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с сердечной недостаточностью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая медицина. 2018; (1): 15–20. [Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Khazova E.V. et al. Heart rate variability in patients with heart failure Combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018; (1): 15–20 [In Russ.]]. EDN: YUZISC.
5. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е. Изучение вариабельности ритма сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Архив внутренней медицины. 2021; 11(4): 277–283. [Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E. Study of heart rate variability in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021; 11(4): 277–283 [In Russ.]]. <http://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-4-277-283>. EDN: DHXLDF.
6. Florea V.G., Cohn J.N. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014; 114(11): 1815–26. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302589>.
7. Van Gestel A.J., Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [COPD]. *J Thorac Dis*. 2010; 2(4): 215–22. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2010.02.04.5>.
8. Roque A.L., Valenti V.E., Massetti T. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: A literature update. *Int Arch Med*. 2014; 7: 43. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-7682-7-43>.
9. Дзюррич Т.А., Чесникова А.И., Терентьев В.П. с соавт. Оценка диагностических критериев сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2019; 59(S10): 4–12. [Dzyurich T.A., Chesnikova A.I., Terentyev V.P. et al. Evaluation of diagnostic criteria of heart failure in patients with atrial fibrillation and chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019; 59(S10): 4–12 [In Russ.]]. <http://dx.doi.org/10.18087/cardio.n741>. EDN: DGVHNC.
10. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(3): 69–73. [Budnevsky A.V., Malyshev E.Yu. Chronic obstructive lung disease as risk factor for cardiovascular disorders. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016; 15(3): 69–73 [In Russ.]]. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-69-73>. EDN: WCGFEF.
11. Van Bilsen M., Patel H.C., Bauersachs J. et al.; Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The autonomic nervous system as a therapeutic target in heart failure: A scientific position statement from the translational research. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(11): 1361–78. <https://dx.doi.org/10.1002/ehfj.921>.
12. Spiesshoefer J., Regmi B., Ottaviani M.M. et al. Sympathetic and vagal nerve activity in COPD: Pathophysiology, presumed determinants and underappreciated therapeutic potential. *Front Physiol*. 2022; 13: 919422. <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.919422>.
13. Недогода С.В. Мельдоний как наднозологический препарат. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5): 57–61. [Nedogoda S.V. Meldonium as a supernosological drug. *Consilium Medicum*. 2020; 22(5): 57–61 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200208>. EDN: LELZPK.
14. Дзерве В.Я., Калвинш И. Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований. Рига; АО Гриндекс. 2013. [Dzerve V.Ya., Kalvinsh I. Ya. Mildronat in cardiology. Research review. Riga: JSC Grindeks. 2013 [In Russ.]].
15. Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Степанян А.А. Опыт применения мельдония у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза. Кардиология. 2019; 59(7): 26–30. [Grigoryan S.V., Azarapetyan L.G., Stepanyan A.A. An experience of meldonium use in patients with ventricular arrhythmias of ischemic genesis. *Kardiologiya = Cardiology*. 2019; 59(7): 26–30 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2019.7.n552>. EDN: IUQFYT.
16. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. Российский кардиологический журнал. 2010; 15(4): 83–92. [Mikhin V.P., Khlebodarov F.E. Mildronate potential in patients with cardiovascular disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2010; 15(4): 83–92 [In Russ.]]. EDN: MUENKZ.
17. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Новые данные о хорошо известном препарате: фокус на мельдоний. Медицинский совет. 2021; (14): 110–117. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. New data on well-known drug: Focus on meldonium. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; (14): 110–117 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-14-110-117>. EDN: BWMPJE.

18. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. с соавт. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких: новые возможности лечения. Медицинский совет. 2022; 16(6): 77–86 [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. et al. New treatment options for a patient with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022; 16(6): 13–22 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-13-22>. EDN: PSWLDB.
19. Туркина С.В., Стаценко М.Е. Метаболическая кардиопротекция мелдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. Лечащий врач. 2012; (7): 62–65. [Turkina S.V., Statsenko M.E. Metabolic cardiac protection with Melidoni under ischemic heart disease: results and prospects. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2012; (7): 62–65 (In Russ.)]. EDN: SFPLOV.
20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский совет. 2022; 16(17): 70–78. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022; 16(17): 70–78 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-70-78>. EDN: EAQVTD.
21. Rekhviashvili A., Kandashvili T., Giorgobiani T. Effect of mildronate on the existence and severity of fatigue in patients with heart failure. *Sch J App Med Sci*. 2021; 9(5): 723–30. <https://dx.doi.org/10.36347/sjams.2021.v09i05.019>.
22. Belikova J., Lizogub V., Kuzminets A., Lavrenchuk I. Normalization of heart rate variability with taurine and meldonium complex in post-infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Life*. 2019; 12(3): 290–95. <https://dx.doi.org/10.25122/jml-2019-0052>.
23. Lippi G., Mattiuzzi C. Misuse of the metabolic modulator meldonium in sports. *J Sport Health Sci*. 2017; 6(1): 49–51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2016.06.008>.
24. Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Применение мелдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. Терапевтический архив. 2014; 86(4): 30–35. [Statsenko M.E., Shilina N.N., Turkina S.V. The use of meldonium in the complex treatment of patients with heart failure in the early post-infarction period. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014; 86(4): 30–35 (In Russ.)]. EDN: SVPGGD.
25. Березуцкий В.И. Возможности мелдония в коррекции нарушений вегетативной регуляции. Фарматека. 2016; (18): 16–22. [Berezutsky V.I. Potentials of meldonium in correction of autonomic imbalance. *Farmateka*. 2016; (18): 16–22 (In Russ.)]. EDN: XCPAL.
26. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шалаева С.С. с соавт. Новые возможности медикаментозной коррекции автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2011; 16(5): 40–46. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shalaeva S.S., Fabritskaya S.V. New potential of pharmaceutical correction of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2011; 16(5): 40–46 (In Russ.)]. EDN: OIRUBJ.
27. Кузнецов А.А. Биофизика сердца. Учебное пособие в двух книгах. Книга 2. Электрокардиографическое холтеровское мониторирование для исследования variability сердечного ритма условно здоровых людей. Владимир: Изд-во ВлГУ. 2013; 84 с. [Kuznetsov A.A. Biophysics of the heart. A textbook in two books. Book 2. Electrocardiographic Holter monitoring for the study of heart rate variability in conditionally healthy people. Vladimir: Vladimir State University Press. 2013; 84 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9984-0336-1.
28. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Алфавит анализа variability сердечного ритма. Ставрополь: Принтмастер. 2002; 112 с. [Babunts I.V., Mirijanyan E.M., Mashayeh Yu.A. Alphabet of heart rate variability analysis. Stavropol: Print Master. 2002; 1–112 pp. (In Russ.)].
29. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П. с соавт. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. Вестник аритмологии. 2002; (24): 65–86. [Baevsky R.M., Ivanov G.G., Chireikin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems. *Vestnik aritmologii = Herald of Arrhythmology*. 2002; (24): 65–86 (In Russ.)]. EDN: HSPLXF.
30. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И. с соавт. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей variability сердечного ритма (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2011; 3–4: 60–70. [Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tsikin V.I. et al. Methodological aspects of the analysis of temporal and spectral indicators of heart rate variability (literature review). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin*. 2011; 3–4: 60–70 (In Russ.)]. EDN: TKOTLB.
31. Акрамова Э.Г. Особенности временных показателей variability ритма сердца при хронической обструктивной болезни легких. Казанский медицинский журнал. 2012; 93(2): 172–177. [Akramova E.G. The features of time characteristics of heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2012; 93(2): 172–177 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17816/KMJ2281>. EDN: OWJEDH.
32. Юдаева Ю.А., Иванов К.М., Корнякова А.Р. Variability сердечного ритма у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2011; 19(3): 123–131. [Yudaeva Yu.A., Ivanov K.M., Kornyakova A.R. Heart rate variability in patients with a combined course of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiye nauki. Klinicheskaya meditsina = Medical sciences. Clinical medicine*. 2011; 19(3): 123–131 (In Russ.)].
33. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е. Возможности медикаментозной коррекции состояния магистральных артерий и микроциркуляции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Медицинский совет. 2022; 16(17): 70–78. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu.E. Possibilities of drug correction of the state of the main arteries and microcirculation in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022; 16(17): 70–78 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-70-78>. EDN: EAQVTD.
34. Стаценко М.Е., Лопушкова Ю.Е., Деревянченко М.В. с соавт. Влияние мелдония на жесткость артерий и уровень С-реактивного белка в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких. Терапия. 2020; 6(5): 94–101. [Statsenko M.E., Lopushkova Yu.E., Derevyanchenko M.V. et al. The effect of meldonium on arterial stiffness and the level of C-reactive protein in complex therapy of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Terapiya = Therapy*. 2020; 6(5): 94–101 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.94-101>. EDN: EFGEFI.
35. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Ошевский Л.В. с соавт. Вегетативная регуляция и variability сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой. Диагностические и прогностические аспекты. Монография. 2009. [Eliseeva T.I., Balabolkin I.I., Oshvenskiy L.V. et al. Vegetative regulation and heart rate variability in children with bronchial asthma. Diagnostic and prognostic aspects. Monograph. 2009.

Oshevsky L.V. et al. Vegetative regulation and heart rate variability in children with bronchial asthma. Diagnostic and prognostic aspects. Monograph. 2009 [In Russ.].

36. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Влияние мeldonия в составе базисной терапии на показатели микроциркуляции и функцию внешнего дыхания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015; (1): 74-78. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Lopushkova Yu. E., Shilina N.N. The effects of meldonium baseline therapy on microcirculatory parameters and respiratory function in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2015; (1): 74-78 (In Russ.)]. EDN: TNPKKT.

Поступила/Received: 18.11.2022

Принята в печать/Accepted: 18.04.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Михаил Евгеньевич Стаценко, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400005, г. Волгоград, ул. Советская, д. 47. E-mail: mestatsenko@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Светлана Владимировна Туркина, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400005, г. Волгоград, ул. Советская, д. 47. E-mail: turkina.vlg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Юлия Евгеньевна Лопушкова, ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 400005, г. Волгоград, ул. Советская, д. 47. E-mail: yulija.89@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>

ABOUT THE AUTHORS:

Mikhail E. Statsenko, MD, professor, vice-rector for scientific work, head of the Department of internal medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400005, Volgograd, 47 Sovetskaya Str. E-mail: mestatsenko@rambler.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3306-0312>

Svetlana V. Turkina, MD, professor of the Department of internal medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400005, Volgograd, 47 Sovetskaya Str. E-mail: turkina.vlg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8844-2465>

Yulia E. Lopushkova, assistant at the Department of internal medicine, Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 400005, Volgograd, 47 Sovetskaya Str. E-mail: yulija.89@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2259-2564>

МИДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



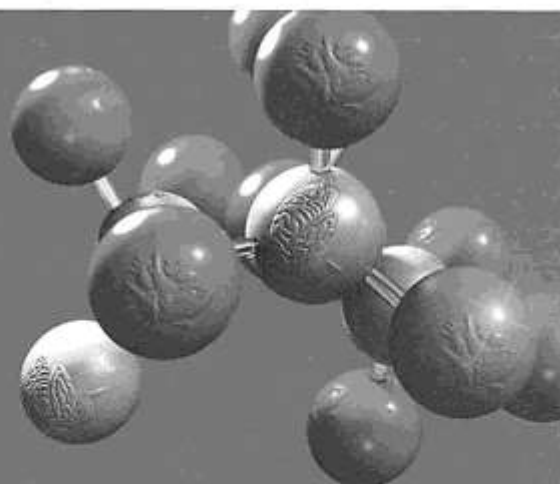
Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии¹



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

1. «Милдронат» в неврологии: обзор исследований. И.П. Лагина, И.Д. Калинин. Рига 2012 г.
2. «Постинсультовые» двигательный и когнитивные нарушения: некоторые патологические и терапевтические аспекты. И.В. Давулю, Е.В. Кочергина, Л.М. Антонова, Н.М. Киберская. Медицинские новости. -2008. -№1. -С.26-30.
3. «Милдронат» в кардиологии: обзор исследований. В.Я. Дзерва, И.Л. Калинин. Рига 2013 г.
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МИДРОНАТ® информация для специалистов здравоохранения

Регистрация
© Grindex, 2023

Grindex

©А.В. Сыров, 2023

ИНДАПАМИД В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

А.В. СЫРОВ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва



Аннотация. Диуретики относятся к препаратам первого ряда для лечения артериальной гипертензии. Имеющиеся данные подтверждают снижение заболеваемости и смертности, преимущества контроля объема и натрийуреза, в частности, для снижения риска развития сердечной недостаточности при применении диуретических средств. Вместе с тем эта группа включает достаточно разнородные препараты, среди которых особое место занимает тиазидоподобный диуретик индапамид. Оптимальное соотношение эффективности и безопасности делает его препаратом выбора как при монотерапии, так и комбинированной терапии различных групп пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: индапамид, артериальная гипертензия, снижение риска сердечно-сосудистых событий, исследования по снижению артериального давления.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.В. Сыров. Индапамид в лечении артериальной гипертензии. Терапия. 2023; 9(4): 162–172.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.162-172>

INDAPAMIDE IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

SYROV A.V.

Peoples' friendship university of Russia, Moscow

Abstract. Diuretics are first-line medicines for the treatment of arterial hypertension. Existing evidentiary data support the fact of morbidity and mortality reduction, benefits of volume and natriuresis control, in particular in reducing the risk of heart failure development due to diuretics intake. At the same time, this group includes rather heterogeneous medicines, among which thiazide-like diuretic indapamide occupies a special place. The optimal balance of efficacy and safety makes it the drug of choice for both monotherapy and combination therapy for various groups of patients with arterial hypertension.

Key words: indapamide, arterial hypertension, reduction of the risk of cardiovascular events, blood pressure lowering studies.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Syrov A.V. Indapamide in the treatment of arterial hypertension. Therapy. 2023; 9(4): 162–172.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.162-172>

ВВЕДЕНИЕ

Диуретики играют ключевую роль в лечении артериальной гипертензии (АГ). Тиазидные (ТД) и тиазидоподобные диуретики (ТПД) реализовывают свое действие в дистальных канальцах

нефрона, отличаются гетерогенностью и могут быть разделены на соединения, содержащие и не содержащие бензотиадиазинное кольцо: к первым, в частности, относится ТД гидрохлоротиазид, ко вторым — ТПД хлорталидон и индапамид. ТПД применялись в большинстве исследований

сердечно-сосудистых исходов, в которых были установлены преимущества лечения диуретиками. Применение ТД и ТПД снижает частоту кардиоваскулярных событий, что делает их препаратами первой линии в национальных и международных руководствах по лечению АГ. Они эффективны в качестве монотерапии и усиливают эффективность других классов антигипертензивных средств при лечении пациентов с АГ [1–7].

Диуретики включены в руководства по лечению АГ как один из равнозначных вариантов терапии первого ряда наряду с блокаторами кальциевых каналов (БКК), блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) [1–7]. В российских рекомендациях по АГ от 2020 г. в группу препаратов первого ряда вновь включены бета-адреноблокаторы (ББ), показания для назначения которых остаются прежними (сочетание АГ с ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца) [1].

При всем при этом ТД и ТПД остаются недостаточно назначаемыми средствами, несмотря на то что для многих пациентов эти препараты служат незаменимым компонентом лечения для достижения необходимого контроля артериального давления (АД). У практических врачей сохраняются опасения в отношении метаболических эффектов, которые могут быть связаны с применением диуретиков. Однако результаты исследований свидетельствуют, что риск клинически значимого изменения лабораторных показателей на фоне их приема очень низок и обычно не имеет клинического значения. Имеющиеся данные подтверждают снижение заболеваемости и смертности, преимущества контроля объема и натрийуреза, в частности, для снижения риска развития сердечной недостаточности, при приеме диуретиков.

Диуретики особенно эффективны у пациентов с сахарным диабетом (СД), пожилых людей, больных с перенесенным инсультом, сердечной недостаточностью (СН), изолированной систолической или резистентной АГ [1–7]. Существующие данные говорят о том, что конкретные ТД и ТПД следует рассматривать отдельно, поскольку они имеют разные профили эффективности и безопасности. В этом плане особое место в этой группе лекарственных средств занимает ТПД индапамид [8–11].

При выборе антигипертензивного препарата необходимо понимать его влияние на улучшение смертности от всех причин и сердечно-сосудистых исходов у различных категорий пациентов. Такое влияние может зависеть не только от наличия АГ, но и от степени кардиоваскулярного риска и коморбидности. Для оценки влияния индапамида на смертность от всех причин и сердечно-сосуди-

стые исходы необходимо проанализировать полученные данные по применению этого лекарственного средства в качестве антигипертензивного препарата в ключевых международных исследованиях PATS, PROGRESS, HYVET, ADVANCE, NESTOR, PRIMUS, OPTIMAX, NATIVE [12–21].

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИНДАПАМИДОМ

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование PATS (Post-stroke antihypertensive treatment study) изучало возможности антигипертензивной терапии в плане снижения риска фатального и нефатального инсульта у пациентов с перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА). В исследование было включено 5665 пациентов (2840 в группе индапамида, 2825 – в группе плацебо). Средний возраст участников составил 60 лет, средний срок наблюдения – 2 года (максимально – до 45 мес). Через 2 года систолического АД (САД) в группе индапамида снизилось на $12,6 \pm 30,5$ мм рт.ст., в группе плацебо – на $6,7 \pm 30,1$ мм рт.ст. Для диастолического АД (ДАД) аналогичные показатели снижения равнялись $8,9 \pm 16,4$ и $5,8 \pm 16,8$ мм рт.ст. соответственно. Индапамид уменьшал частоту повторных инсультов на 30% ($p=0,001$), нефатальных инсультов – на 31% ($p=0,005$). Абсолютное снижение риска инсульта составило 40 случаев на 1000 участников (95% доверительный интервал (ДИ): 18–62). В группе индапамида все несмертельные сердечно-сосудистые конечные точки, включая инсульт, инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые события, уменьшились на 31% ($p=0,002$). Активное лечение снижало все фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события на 25% ($p=0,002$) [12].

Целью исследования PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study ПРОГРЕСС) было определение эффектов режима снижения АД у пациентов с АГ и без нее с инсультом или ТИА в анамнезе. 6105 участников были случайным образом разделены на группы активного лечения периндоприлом (4 мг/сут) с добавлением индапамида по усмотрению лечащего врача ($n=3051$) или плацебо ($n=3054$). 58% пациентов в итоге получили комбинированную терапию. Первичной конечной точкой служила сумма фатального или нефатального инсульта. За 4 года наблюдения активное лечение снизило АД на $9/4$ мм рт.ст. Инсульт произошел у 307 (10%) пациентов, получавших активное лечение, и у 420 (14%) в группе плацебо (снижение относительного риска (ОР) на 28%; 95% ДИ: 17–38; $p < 0,0001$). Активное лечение также уменьшало риск крупных сердечно-сосудистых событий на 26% (95% ДИ: 16–34). Важным результатом исследования стало одинаково-

вое снижение риска инсульта в подгруппах с АГ и без нее ($p < 0,01$), причем такой результат был отмечен только у пациентов на терапии периндоприлом и индапамидом. Комбинированная терапия снижала АД на 12/5 мм рт.ст. и риск инсульта на 43% (95% ДИ: 30–54). Монотерапия периндоприлом снижала АД на 5/3 мм рт.ст. и не приводила к заметному уменьшению риска инсульта [13].

Известно, что АГ выступает важным фактором риска макрососудистых и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Частью исследования ADVANCE, изучавшего влияние интенсивного контроля уровня глюкозы на сосудистые исходы у пациентов с СД 2-го типа, являлась оценка влияния комбинации ингибитора АПФ и диуретика на сердечно-сосудистые события у пациентов с диабетом, независимо от исходного уровня АД или использования других антигипертензивных препаратов. 11 140 пациентов с СД 2-го типа были рандомизированы для лечения фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида или плацебо в дополнение к текущей терапии. Первичная комбинированная точка включала смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инсульт или нефатальный инфаркт миокарда, а также новое либо ухудшающееся почечное или диабетическое глазное заболевание. Анализ проводился и по каждому отдельному осложнению. В среднем через 4,3 года наблюдения 73% пациентов, которым было назначено активное лечение, и 74% пациентов группы контроля продолжали рандомизированное лечение. Среднее снижение САД в группе лечения составило 5,6/2,2 мм рт.ст. Уменьшение относительного риска крупного макрососудистого или микрососудистого события равнялось 9% (15,5% в группе активного лечения и 16,8% в группе плацебо; ОР 0,91; 95% ДИ: 0,83–1,00; $p=0,04$). Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снизился на 18% (3,8% в группе активного лечения 4,6% в группе плацебо; ОР 0,82; 95% ДИ: 0,68–0,98; $p=0,03$), а смертность от любой причины – на 14% (7,3 и 8,5% соответственно; ОР 0,86; 95% ДИ: 0,75–0,98; $p=0,03$). При этом эффекты исследуемого лечения не зависели от исходного уровня АД или одновременного применения других видов лечения на исходном уровне [14].

Эффективность и безопасность лечения пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше всегда вызывала ряд вопросов. Высказывались предположения, что антигипертензивная терапия, несмотря на снижение риска инсульта, может увеличивать риск смерти. Важные данные в этом отношении были получены в исследовании HYVET (Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older). Группа лечения индапамидом (1933 пациента) и группа плацебо ($n=1912$) были хорошо сопоставимы (средний возраст 83,6 года, сред-

нее АД 173,0/90,8 мм рт.ст.), 11,8% участников имели в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания. Медиана наблюдения составила 1,8 года. Через 2 года среднее АД в группе активного лечения оказалось на 15,0/6,1 мм рт.ст. ниже, чем в группе плацебо. Лечение индапамидом привело к уменьшению частоты фатальных или нефатальных инсультов и смертности от инсульта на 30% (95% ДИ: 1–62; $p=0,05$), уровня смертности от любой причины – на 21% (95% ДИ: 4–35; $p=0,02$), смертности от сердечно-сосудистых причин – на 23% (95% ДИ: от -1 до 40; $p=0,06$), частоты развития сердечной недостаточности – на 64% (95% ДИ: 42–78; $p < 0,001$) [16, 17]. При этом не было отмечено никаких существенных различий между группами активного лечения и плацебо с точки зрения изменений уровня калия в сыворотке по сравнению с исходным уровнем (- 0,02 ммоль/л в группе лечения и 0,03 ммоль/л в группе плацебо; $p=0,09$), мочево́й кислоты (11,6 и 3,5 мкмоль/л; $p=0,07$), глюкозы (0,16 и 0,11 ммоль/л; $p=0,56$), креатинина (3,4 и 2,3 мкмоль/л; $p=0,30$). Количество зарегистрированных серьезных нежелательных явлений составило 448 в группе плацебо и 358 в группе активного лечения ($p=0,001$). Только пять из этих событий (три в группе плацебо и два в группе активного лечения) были классифицированы местными исследователями как возможно вызванные исследуемым препаратом [15].

В многоцентровом, контролируемом, двойном слепом, рандомизированном исследовании в двух параллельных группах NESTOR (NatriliX SR vs Enalapril in Hypertensive Type 2 Diabetics With Microalbuminuria) изучалось применение индапамида и эналаприла у пациентов в возрасте 65 лет и старше. В ходе него было рандомизировано 570 пациентов с АГ, СД 2-го типа и микроальбуминурией. Время наблюдения составило 1 год. Пациентам назначался индапамид SR 1,5 мг или эналаприла 10 мг. Если целевое АД $< 140/85$ мм рт. ст. не достигалось через 6 нед, к терапии добавляли 5 мг амлодипина с повышением дозы до 10 мг при необходимости. Полученные данные показали равную эффективность при лечении индапамидом и эналаприлом. Снижение уровня натрия в плазме было значимым и независимым фактором, связанным со снижением систолического АД при применении индапамида 1,5 мг, но не эналаприла 10 мг; это позволяет предположить, что индапамид был более эффективен у пациентов с перегрузкой объемом и задержкой натрия. По влиянию на микроальбуминурию исследуемые препараты не различались. Частота гипокалиемии была выше при приеме индапамида, чем эналаприла (10,2 и 1,0% соответственно) [16, 17].

Важные данные в этом исследовании были получены при ретроспективном субанализе комби-

нированной терапии. Через 52 нед САД и ДАД снизились по сравнению с исходным уровнем на 26 ± 13 и 14 ± 9 мм рт.ст. в группе индапамида SR/амлодипина, включившей 135 человек, и на $21 \pm 14/11 \pm 9$ мм рт.ст. в группе эналаприла/амлодипина, состоявшей из 156 пациентов ($p=0,006$ для Δ САД). Лечение индапамидом SR/амлодипином характеризовалось хорошей переносимостью; лишь у нескольких пациентов наблюдались отеки. Как и ожидалось, при применении диуретиков в группе индапамида SR/амлодипина наблюдались небольшие изменения уровня мочевой кислоты. Изменения уровня глюкозы натощак, липидов, натрия, калия, клиренса креатинина были сходными между группами. Таким образом, комбинированное лечение индапамид SR/амлодипин вызывает выраженное снижение САД, при этом профиль его безопасности и переносимости эквивалентен комбинации ингибитора АПФ/амлодипина [18].

В открытое наблюдательное исследование PRIMUS (Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension), проведенное в Германии, вошли 8023 пациента, имевшие средний возраст 59,6 лет и средний уровень исходного АД $164,6/95,8$ мм рт.ст. У 38% участников была впервые диагностированная АГ (среднее АД $166,1/97,2$ мм рт.ст.), у 58% — неконтролируемая АГ, несмотря на проводимое ранее антигипертензивное лечение (среднее АД $163,5/94,9$ мм рт.ст.). Предыдущее лечение состояло из ББ (49,5%), ингибиторов АПФ (36,4%), антагонистов кальция (29,3%), диуретиков (28,8%), БРА (7,1%) и других препаратов (8,1%). Лечение периндоприлом/индапамидом 2/0,625 мг значительно снижало САД (в среднем на 27,9 мм рт.ст.), ДАД (на 13,7 мм рт.ст.) и пульсовое давление (на 14,2 мм рт.ст.) по сравнению с их исходными уровнями ($p < 0,0001$). 96% пациентов ответили на лечение, у 50% было достигнуто АД $< 140/90$ мм рт.ст. Лечебная доза исследуемых препаратов была удвоена у 9,5% пациентов. Аналогичные результаты были получены при анализе различных подгрупп (пациенты с впервые выявленной АГ, пожилые, больные с изолированной систолической гипертензией, сопутствующими заболеваниями или поражением органов-мишеней, наличием дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска). Наиболее частыми нежелательными явлениями ($< 1\%$ пациентов) в исследовании были сухой кашель и тошнота. Полученные результаты подтвердили, что комбинированное лечение АГ периндоприлом/индапамидом является эффективным, безопасным и хорошо переносимым как при стартовой терапии АГ, так и в комбинированной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ в реальной клинической практике [19].

Целью исследования OPTIMAX была оценка эффективности в повседневной клинической практике комбинации периндоприла/индапамида в фиксированных дозах, назначаемой в качестве начальной, заместительной или дополнительной антигипертензивной терапии. В это проспективное исследование было включено 17 938 пациентов, чей средний возраст равнялся 62 годам, а среднее АД — $162,3/93,6$ мм рт. В 1-й группе проводилось лечение периндоприлом 2 мг/индапамидом 0,625 мг в течение 3–6 мес у пациентов с впервые выявленной АГ ($n=7032$). Во 2-й группе этими препаратами заменялась предшествующая терапия у больных, уже получавших лечение, но не достигших целевого АД или имевших побочные эффекты ($n=7423$). В 3-й группе периндоприл/индапамид добавляли к предшествующему лечению у пациентов со стойко высоким уровнем АД ($n=3483$). Целевым считалось АД $140/90$ мм рт.ст. или ниже. В итоге при лечении периндоприлом/индапамидом целевое АД было достигнуто у 69,6% пациентов в 1-й группе («начальное лечение»), у 67,5% — во 2-й («замена других антигипертензивных препаратов») и у 67,4% — в 3-й («добавление к проводимой терапии»). Было зарегистрировано среднее снижение САД на 22,8 и ДАД на 12,4 мм рт.ст. Исследование подтвердило высокую эффективность комбинации периндоприл/индапамид в повседневной клинической практике [20].

Пакистанское исследование NATIVE (NATrilix SR use in combination antihypertensive therapy) охватило 2073 пациента с сохраняющейся АГ (САД $145-180$ мм рт.ст., ДАД $95-105$ мм рт.ст.) на фоне монотерапии ингибитором АПФ ($n=709$), ББ ($n=629$), БКК ($n=493$), БРА ($n=75$), альфа-блокатором ($n=29$) или другим антигипертензивным препаратом ($n=6$). Добавление к лечению 1,5 мг индапамида SR привело к значительному снижению САД (с исходного среднего уровня 166 ± 16 до 132 ± 12 мм рт.ст.) и ДАД (с 102 ± 8 до 83 ± 6 мм рт.ст.) через 3 мес лечения. Назначение индапамида SR при этом не влияло на уровни глюкозы и холестерина [21].

Результаты приведенных выше исследований (табл.) продемонстрировали, что в различных популяциях пациентов длительное лечение индапамидом вызывало значительное снижение АД, достоверное уменьшение риска смертности от всех причин, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и риска фатального инсульта. Терапию индапамидом или комбинацией индапамида и ингибитора АПФ, индапамида и амлодипина следует рассматривать как терапию первого ряда для пациентов с АГ. Выбор конкретной комбинации и доз лекарственных средств должен проводиться с учетом исходного уровня АД, противопоказаний и переносимости лечения.

Таблица. Ключевые данные клинических исследований по применению индапамида

Исследование, год	Время наблюдения	Количество пациентов	Характеристика пациентов	Группы сравнения	Результаты
PATS, 2009 г.	2 года	Индапамид (n=2841) или плацебо (n=2824)	Средний возраст 60 лет. Пациенты с АГ и инсультом или ТИА	Индапамид 2,5 мг или плацебо	Снижение частоты повторных инсультов на 30% (p=0,001), нефатальных инсультов на 31% (p=0,005), всех нефатальных сердечно-сосудистых событий на 31% (p=0,002), всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий на 25% (p=0,002)
PROGRESS, 2001 г.	3,9 лет	Лечение (n=3051) или плацебо (n=3054)	Средний возраст 64 года. Пациенты с АГ и без нее с инсультом или ТИА в анамнезе	Периндоприл 4 мг + индапамид 2,5 мг или плацебо	Снижение частоты больших сердечно-сосудистых событий (сосудистая смерть, нефатальный инсульт или сосудистая смерть) на 26% (95% ДИ: 16–34), 4,1% в группе лечения и 5,5% в группе плацебо. Результат был обусловлен в основном комбинированным лечением: 40% снижение основных сосудистых событий (95% ДИ: 29–49), снижение АД в среднем на 12/5 мм рт.ст.
HVET, 2008 г.	1,8 лет	Индапамид (n=1933) или плацебо (n=1912)	Средний возраст 83,6 года, САД ≥160 мм рт. ст.	Индапамид SR 1,5 мг + (при необходимости) периндоприл 2–4 мг или плацебо	Среднее снижение АД через 2 года на 15,0/6,1 мм рт.ст. Активное лечение: снижение частоты инсульта на 30% (95% ДИ: от -1 до 51; p=0,06), частоты смерти от инсульта на 39% (95% ДИ: 1–62; p=0,05), смертности от любых причин на 21% (95% ДИ: 4–35; p=0,02), смертности от сердечно-сосудистых причин на 23% (95% ДИ: от -1 до 40; p=0,06), снижение частоты сердечной недостаточности на 64% (95% ДИ: 42–78; p < 0,001). Меньшее количество серьезных нежелательных явлений на фоне активной терапии (358 в группе индапамида и 448 в группе плацебо; p=0,001)
ADVANCE, 2008 г.	4,3 года	11 140: в дополнение к текущей терапии (1-я группа), периндоприл + индапамид (2-я группа), плацебо	СД + факторы сердечно-сосудистого риска	Периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг в одной таблетке	Снижение суммы макрососудистых или микрососудистых осложнений на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ: 0,83–1,00; p=0,04). Относительный смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снизился на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,68–0,98; p=0,03), смертность от любой причины – на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,75–0,98; p=0,03)
NESTOR, 2006 г.	1 год	570: 1-я группа – индапамид SR 1,5 мг, 2-я группа – эналаприл 10 мг	65 лет и старше с АГ, СД 2-го типа и микроальбуминурией	Индапамид SR 1,5 мг или эналаприл 10 мг. Если целевое АД (<140/85 мм рт.ст.) не достигалось через 6 нед, добавляли 5 мг амлодипина с повышением дозы до 10 мг при необходимости	Равная эффективность при лечении индапамидом и эналаприлом. По влиянию на микроальбуминурию различия не выявлены. Индапамид был более эффективен у пациентов с перегрузкой объемом и задержкой натрия. Комбинация индапамид SR/амлодипин приводит к выраженному снижению САД с профилем безопасности и переносимостью, эквивалентной комбинации ингибитора АПФ/амлодипина

PRIMUS, 2006 г.	12 нед	8023 (открытое, наблюдательное исследование в реальной практике)	59,6 лет, средний уровень исходного АД 164,6/95,8 мм рт.ст.	Периндоприл/индапамид 2/0,625 мг как первичная терапия, так и дополнительно к начальной антигипертензивной терапии	Комбинированное лечение АГ первой линии периндоприлом/индапамидом является эффективным, безопасным и хорошо переносимым у пациентов с впервые диагностированной или ранее леченной, но неконтролируемой АГ в реальной клинической практике
OPTIMAX, 2007 г.	3–6 мес	17 938: 1-я группа – лечение пациентов с впервые выявленной АГ (n=7032); 2-я группа – замена предыдущей терапии у пациентов, не достигших целевого АД или имевших побочные эффекты (n=7423); 3-я группа – пациенты со стойко высоким АД, добавление исследуемых препаратов к другой терапии (n=3483)	62 года, исходное АД 162,3/93,6 мм рт.ст.	Периндоприл/индапамид 2/0,625 мг	Среднее снижение САД на 22,8 мм рт.ст., ДАД – на 12,4 мм рт.ст. АД <140/90 мм рт.ст. достигнуто у 69,6% пациентов в 1-й группе, у 67,5% – во 2-й группе, у 67,4% – в 3-й группе
NATIVE, 2007г	3 мес	2073, без плацебо контроля: пациенты, получающие ингибиторы АПФ (n=709), ББ (n=629), БКК (n=493), БРА (n=75), альфа-блокаторы (n=29), другие препараты (n=6)	51 год. Исходное САД 145–180 мм рт. ст., ДАД 95–105 мм рт. ст. на фоне монотерапии	Добавление к лечению 1,5 мг индапамида SR	Добавление индапамида SR привело к снижению САД с исходного среднего уровня 166±16 до 132±12 мм рт.ст. и ДАД с 102±8 до 83±6 мм рт.ст. через 3 мес лечения. Назначение индапамида SR не влияло на уровни глюкозы и холестерина

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; СД – сахарный диабет; ББ – бета-блокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ВЫБОР СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Европейские (2018) и российские (2020) рекомендации по лечению АГ у взрослых предлагают в качестве стартовой терапии комбинацию ингибитора РААС и диуретика или БКК. Выбор между диуретиком и БКК остается на усмотрение врача [1–2].

В 2019 г. в журнале *Lancet* был опубликован масштабный метаанализ Suchard M. et al., включивший 4,9 млн пациентов, в котором изучалась оптимальная стартовая антигипертензивная монотерапия с применением ингибиторов АПФ, БРА, БКК и ТД/ТПД. Результаты показали сравнимую эффективность этих классов препаратов

в большинстве клинических ситуаций. В то же время ТД/ТПД имели лучшую, чем ингибиторы АПФ, первичную эффективность в снижении риска развития острого инфаркта миокарда (ОР 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,95), инсульта (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,74–0,95), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,74–0,95) при первичном лечении АГ. С точки зрения профиля безопасности ТД/ТПД также имели преимущества перед ингибиторами АПФ. Недигидропиридиновые БКК значительно уступали в этом плане другим четырем классам антигипертензивных средств [22].

Еще один метаанализ, выполненный Chen Y.J. et al. (2018), продемонстрировал отсутствие различий в смертности у пациентов с АГ при лече-

нии ингибиторами АПФ, дигидропиридиновыми БКК, ТД/ТПД, ББ. При этом были отмечены различия в отношении некоторых исходов заболеваемости при приеме ТД/ТПД, которые в большей степени снижали риск сердечной недостаточности и инсульта, чем ингибиторы АПФ/БРА. БКК, в свою очередь, увеличивали риск развития сердечной недостаточности, но снижали вероятность инсульта по сравнению с ингибиторами РААС [23].

Пациентам, которые не достигли целевого АД на фоне моно- или комбинированной антигипертензивной терапии, не включавшей диуретики, рекомендуется назначение ТД/ТПД в составе комбинированного лечения в сочетании с БРА, ингибиторами АПФ, БКК. Следует помнить, что ТД/ТПД характеризуются снижением антигипертензивной эффективности при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин, а при СКФ менее 30 мл/мин становятся неэффективными. В этом случае в качестве альтернативы следует использовать петлевые диуретики [1–7].

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У КОМОРБИДНЫХ И ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ 65 ЛЕТ И СТАРШЕ

Для пожилых пациентов с АГ характерна коморбидность. У них часто имеют место сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, СД, что требует особого подхода в выборе лечения. Для пожилых больных характерен повышенный риск постуральной гипотонии, которая может усугубляться при проведении антигипертензивной терапии. В современных клинических рекомендациях отмечается важность проведения скрининга синдрома старческой астении, так как его наличие существенно влияет на тактику антигипертензивной терапии и уровень целевого АД [1–2]. У пациентов старческого возраста и больных со старческой астенией целесообразно начинать лечение АГ с монотерапии, используя любой из основных классов антигипертензивных препаратов [1–2]. В связи с этим отметим, что в исследовании HUYET на фоне лечения индапамидом была установлена не только хорошая его эффективность в лечении АГ у пациентов в возрасте 80 лет и старше, но также хорошая переносимость и метаболическая безопасность в виде отсутствия существенных изменений уровней калия, мочевой кислоты, глюкозы или креатинина в сыворотке крови [15].

Контроль и достижение целевого уровня АД у пациентов с перенесенным инсультом или ТИА является ключевым аспектом вторичной профилактики. Соответствующие рекомендации в значительной степени основаны на данных двух плацебо-контролируемых исследований, проведен-

ных с участием пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе, — PATS и PROGRESS [12, 13]. В них было выявлено значительное снижение частоты инсультов и серьезных сосудистых событий по сравнению с плацебо у пациентов, получавших лечение индапамидом (PATS), и комбинацией периндоприла и индапамида (PROGRESS).

Препаратами первой линии у пациентов с СД и хронической болезнью почек (ХБП) служат ингибиторы РААС. Больные с АГ и СД склонны к задержке жидкости и подвержены значительной опасности развития сердечной и почечной недостаточности. Диуретики позволяют снизить этот риск за счет контроля объема и натрийуреза [24]. Важность назначения диуретиков у этой категории пациентов отмечена в рекомендациях Американской диабетической ассоциации и Канадских рекомендациях по лечению АГ. Они в равной степени поддерживают назначение диуретиков и ингибиторов РААС, но отдают предпочтение первым при наличии протеинурии или микроальбуминурии [4, 25].

В исследовании NESTOR, изучавшем использование индапамида и эналаприла у пациентов с АГ, СД 2-го типа и микроальбуминурией, была установлена равная эффективность при лечении этими препаратами [16, 17].

ВЫБОР МЕЖДУ ИНДАПАМИДОМ, ХЛОРТАЛИДОНОМ И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ

Выраженность поражения органов-мишеней (ПОМ) и сердечно-сосудистая смертность в значительной степени связаны со снижением АД. Однако, при учете эффектов, обусловленных теми ПОМ, которые не связаны со снижением АД, начинают проявляться различия не только между разными группами антигипертензивных препаратов, но и между лекарствами, принадлежащими к одному терапевтическому классу. К примеру, при применении диуретиков маркеры почечной функции по-разному реагируют на лечение такими препаратами, как гидрохлоротиазид, хлорталидон и индапамид.

В исследовании Wan S. et al. (n=140) при сравнении терапии лозартан + индапамид (50 мг + 1,5 мг) с комбинацией лозартан/гидрохлоротиазид (50 мг + 12,5 мг) у больных АГ было выявлено улучшение соотношения альбумин/креатинин в моче, снижение уровней липокалина и связанных с желатиназой нейтрофилов, индекса резистентности почек по сравнению с исходным уровнем в обеих группах. Вместе с тем благоприятные изменения маркеров почечного повреждения и почечной гемодинамики, связанных с желатиназой нейтрофилов и индексом резистентности почек, были значительно выше в группе лозартана и индапамида [26].

В проспективном, рандомизированном, контролируемом исследовании Vinereanu D. et al. (n=56) пациентам с легкой и умеренной АГ и СД 2-го типа, имевшим нормальные показатели фракцией выброса левого желудочка, проводилось комбинированное лечение эналаприлом (10–40 мг) в комбинации с 1,5 мг индапамида или 25 мг гидрохлоротиазида. У участников выполнялась оценка эндотелиальной функции и биомаркеров исходно и через 6 мес. Было обнаружено, что индапамид положительно влияет на эндотелиальную функцию и функциональное состояние левого желудочка по сравнению с гидрохлоротиазидом [27]. В свою очередь, в рандомизированном контролируемом исследовании Senior R. et al. в 1993 г. (n=151) изучалось влияние 6-месячного лечения индапамидом в дозе 2,5 мг/сут на регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с АГ и ДАД в диапазоне 95–120 мм рт.ст. На фоне приема индапамида было отмечено достоверное снижение массы миокарда левого желудочка в сравнении с гидрохлоротиазидом 25 мг/сут [28].

Неоднородность диуретиков была установлена и в метаанализе Roush G. et al. в 2018 г. (12 исследований, n=1005), показавшем, что лечение хлорталидоном, индапамидом и калийсберегающими диуретиками, но не гидрохлоротиазидом, было связано со значительным снижением массы миокарда левого желудочка, по сравнению с ингиби-

торами РААС [10]. В целом результаты исследований свидетельствуют, что маркеры повреждения сердца также по-разному реагируют на разные варианты антигипертензивной терапии, и это может иметь существенное клиническое значение.

В метаанализе 2015 г. Liang W. et al. (21 исследование с поправкой на изменения АД и без таковой) было выявлено снижение риска сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности, которое оказалось клинически значимым при приеме ТПД (индапамида, хлорталидона) независимо от поправки на АД [29]. Для ТД (хлоротиазида, гидрохлоротиазида, трихлорметиазида, бендрофлуметиазида, бендрофлуазида) уменьшение этого риска было значимым лишь в том случае, когда не проводилась поправка на снижение АД. Эти данные позволяют предположить, что снижение угрозы сердечно-сосудистых событий и сердечной недостаточности, не зависящее от АД, происходит при применении ТПД, но не ТД [30].

В метаанализе Thomopoulos et al. 2015 г. подчеркивается, что индапамид и хлорталидон достоверно снижают частоту и сумму инсультов и ишемической болезни сердца (ИБС). Однако только данные по индапамиду, но не хлорталидону достигли значимости в отношении смертности от всех причин (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,75–0,99), без поправки на АД [31]. В исследовании HUYET с индапамидом

ИНДАП® (индапамид)

ЕДИНСТВЕННЫЙ ИНДАПАМИД С КАПСУЛОЙ И ДЕЛИМОЙ ТАБЛЕТКОЙ*

ИНДАП капсула

когда требуется 2,5 мг индапамида



Индап® индапамид 2,5 мг
30 капсул
1 капсула содержит 2,5 мг индапамида
PRO.MED.CS Praha a.s.

ИНДАП таблетка

когда необходимо титровать дозу



Индап® индапамид 2,5 мг
30 таблеток
1 таблетка содержит 2,5 мг индапамида
Биологически активные вещества: левостро и правостро изомеры индапамидов, указанные в инструкции по применению
PRO.MED.CS Praha a.s.

Таблетка 2,5 мг делимая на 4 равные части



ИТ-008712; П. №01413801

УДОБНО ДЛЯ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АГ!

www.indap.info Уполномоченный представитель производителей: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115103, г. Москва, ул. 7-я Косыгина, д. 15, стр. 1
Тел./факс: (495) 679-07-03, (893) 999-04-15; info@promedics.ru

PRO.MED.CS Praha a.s.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

также было продемонстрировано снижение риска смерти на фоне приема индапамида [15].

Результаты проведенного в Дании исследования указывают на возможность повышенного риска рака кожи при длительном лечении (>10 лет) гидрохлортиазида [32, 33]. Они поднимают важный вопрос о гетерогенности и интерпретации метаанализов, которые объединяют данные по различным препаратам группы ТД и ТПД.

В метаанализе Liang W. et al. (2017), включившем 5 исследований по сравнению индапамида с гидрохлортиазидом и 5 исследований по сравнению хлорталидона с гидрохлортиазидом, исследовалась эффективность снижения АД при применении отдельных ТД/ТПД. Полученные результаты продемонстрировали, что ТПД превосходят ТД в снижении АД: на фоне их приема САД в среднем снижалось на 5,59 мм рт.ст. (95% ДИ: от -5,69 до -5,49; $p < 0,001$), ДА – на 1,98 мм рт.ст. (95% ДИ: от -3,29 до -0,66; $p = 0,003$). При этом не наблюдалось увеличения частоты гипокалиемии, гипонатриемии, каких-либо изменений уровня глюкозы и общего холестерина. Добавим, что у 36–41% пациентов с АГ развивается гипертрофия левого желудочка, которая выступает независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий и общей смертности. Согласно данным того же метаанализа, снижение массы миокарда левого желудочка под действием ТПД коррелирует с улучшением прогноза [9].

В метаанализе Roush G. et al. (2015), охватившем 14 рандомизированных исследований, сравнивались результаты применения гидрохлортиазида с индапамидом и хлорталидоном в отношении антигипертензивной активности или метаболических эффектов. Для справедливого сравнения доз диуретиков в каждой группе был назначен 1 из 3 уровней доз. Индапамид и хлорталидон снижали САД в большей степени, чем гидрохлортиазид: первый препарат на 5,1 мм рт.ст. (95% ДИ: от -8,7 до -1,6; $p = 0,004$), второй – на 3,6 мм рт.ст. (95% ДИ: от -7,3 до 0,0; $p = 0,052$). Прямые сравнения продемонстрировали, что индапамид и хлорталидон более эффективны, чем гидрохлортиазид, в традиционно назначаемых дозах и не вызывают серьезных неблагоприятных метаболических эффектов [8]. Более поздний метаанализ Roush G. et al. (2018), в который вошли 38 рандомизированных исследований, также был посвящен сравнительной эффективности ТПД (индапамида, хлорталидона) и ТД (гидрохлортиазида). ТПД в большей степени снижали гипертрофию левого желудочка в сравнении с ТД: индапамид – в среднем на 7,5% (ДИ: от -12,7 до -2,3; $p = 0,005$); хлорталидон – на 8,2% (ДИ: от -14,7 до -1,6; $p = 0,015$). Результаты продемонстрировали, что у пациентов с АГ ТПД уменьшают гипертрофию левого желудочка в большей степени, чем гидрохлортиазид [10].

Следует подчеркнуть, что механизм действия индапамида имеет существенные отличия от других диуретиков. В этом отношении интересно исследование Lu M. et al., где изучалось влияние индапамида на нейротоксичность, вызванную амилоидом- β (белком, присутствующим в больших количествах в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера и тесно связанным с патогенезом заболевания), и продукцию амилоида- β на клеточных моделях болезни Альцгеймера. Было обнаружено, что лечение индапамидом подавляет продукцию амилоида- β и значительно увеличивает жизнеспособность клеток в условиях его избытка. Кроме того, на фоне применения этого препарата увеличивалось время полужизни белка – предшественника амилоида [34].

Прямые сравнения индапамида и хлорталидона на сегодняшний день отсутствуют. Оба они обеспечивают полную 24-часовую антигипертензивную эффективность, поэтому выбор между ними должен основываться на известных дополнительных характеристиках препаратов. Существуют как минимум 3 фактора, которые могут повлиять на этот выбор, и все они дают основания для того, чтобы отдать предпочтение индапамиду.

1) Доступность и возможность применения различных доз. В реальной клинической практике в России хлорталидон встречается редко, преимущественно в комбинированных препаратах с азилсартана медоксомилом и атенололом в дозах 12,5 и 25 мг. Индапамид, в свою очередь, представлен как в препаратах обычного, так и замедленного действия и, кроме того, в широком диапазоне доз: в таблетках по 1,5 и 2,5 мг, а также в делимой на 4 части таблетке Индап® 2,5 мг (дозы 0,625; 1,25; 1,875 и 2,5 мг). Это позволяет легко осуществлять индивидуальный подбор дозы препарата.

2) Стоимость лечения. Если ориентировать на стандартную форму выпуска индапамида в дозе 2,5 мг (упаковка из 30 таблеток), то содержащие его монопрепараты, особенно генерические, в среднем имеют достаточно демократичную цену, что делает это лекарственное средство максимально доступным для всех разных категорий населения.

3) Метаболическая нейтральность. Применение индапамида не приводит к клинически значимым изменениям уровней натрия, калия, глюкозы, холестерина и мочевой кислоты в сыворотке крови [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диуретики являются ключевыми препаратами для лечения АГ с момента их появления в 1960-х гг. Их эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний и смертности подтверждена в многочисленных рандомизированных кли-

нических исследованиях и метаанализах. Диуретики оказались более эффективными, чем другие классы препаратов, в профилактике развития сердечной недостаточности. Лекарственные средства, относящиеся к классу ТД/ТПД, имеют существенные отличия, подтверждающие необходимость дифференцированного подхода к выбору содержащих их препаратов в клинической практике. В целом соотношение долгосрочного риска и пользы у ТД менее

благоприятно, чем у ТПД. Индапамид является препаратом выбора в ряду ТД и ТПД для стартовой моно- и комбинированной терапии широкого круга больных с АГ, включая пациентов с резистентной АГ, коморбидных пациентов и пациентов пожилого и старческого возраста. Имеющиеся данные говорят о дополнительной эффективности индапамида в комбинациях с ингибиторами АПФ, БРА и дигидропиридиновыми БКК.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2020. ID: 62. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 [дата обращения – 01.05.2023]. [Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. Russian Society of Cardiology. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2020. ID: 62. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 [date of access – 01.05.2023] [In Russ.]].
2. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36(10): 1953–2041. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001940>.
3. Gabb G., Mangoni A., Arnolda L. Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults – 2016. *Med J Aust.* 2017; 206(3): 141. <https://dx.doi.org/10.5694/mja16.01132>.
4. Leung A., Daskalopoulou S., Dasgupta K. et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol.* 2017; 33(5): 557–76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2017.03.005>.
5. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens.* 2017; 35(8): 1529–45. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001418>.
6. Whelton P., Carey R., Aronow W. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71(19): e127–e248. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>.
7. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults [NICE clinical guideline 127]. London, United Kingdom. 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/evidence/full-guideline-pdf-6898565198> [date of access – 01.05.2023].
8. Roush G., Ernst M., Kostis J. et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015; 65(5): 1041–46. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021>.
9. Liang W., Ma H., Cao L. et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: A meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2017; 21(11): 2634–42. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.13205>.
10. Roush G., Abdelfattah R., Song S. et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018; 20(10): 1507–15. <https://dx.doi.org/10.1111/jch.13386>.
11. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension. Why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertension.* 2019; 37(8): 1574–86. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000002088>.
12. Liu L., Wang Z., Gong L. et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: A Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertension Research.* 2009; 32(11): 1032–40. <https://dx.doi.org/10.1038/hr.2009.139>.
13. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001; 358(9287): 1033–41. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5).
14. ADVANCE Collaborative Group. ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. *Diabet Med.* 2005; 22(7): 882–88. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01596.x>.
15. Beckett N., Peters R., Tuomilehto J. et al. Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: Results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomised controlled trial. *BMJ.* 2012; 344: d7541. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7541>.
16. Marre M., Puig J., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR Study. *J Hypertens.* 2004; 22(8): 1613–22. <https://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09>.
17. Zhang Y., Agnoletti D., Wang J. et al. Natriuresis and blood pressure reduction in hypertensive patients with diabetes mellitus: The NESTOR study. *J Am Soc Hypertens.* 2015; 9(1): 21–28. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.10.003>.
18. Hanon O., Bouilly C., Caillard L. et al. Treatment of hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria with combination indapamide SR/amlodipine: Retrospective analysis of NESTOR. *Am J Hypertens.* 2015; 28(8): 1064–71. <https://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpu297>.
19. Holzgreve H., Rislis T., Trenkwalder P. Efficacy and tolerability of the perindopril/indapamide combination therapy for hypertension: The PRIMUS study. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(9): 1849–58. <https://dx.doi.org/10.1185/030079906X132433>.
20. Mourad J.J., Nguyen V., Lopez-Sublet M., Waeber B. Blood pressure normalization in a large population of hypertensive patients treated with perindopril/indapamide combination: Results of the OPTIMAX trial. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3(1): 173–80.
21. Akram J., Sheikh U., Mahmood M., Donnelly R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: The NATIVE study. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(12): 2929–36. <https://dx.doi.org/10.1185/030079907X242674>.

22. Suchard M., Schuemie M., Krumholz H. et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: A systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet*. 2019; 394(10211): 1816–26. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32317-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32317-7).
23. Chen Y.J., Li L.J., Tang W.L. et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11(11): CD008170. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008170.pub3>.
24. Bahtiyar G., Gutterman D., Lebovitz H. Heart failure: A major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(11): 116. <https://dx.doi.org/10.1007/s11892-016-0809-4>.
25. de Boer I., Bangalore S., Benetos A. et al. Diabetes and hypertension: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(9): 1273–284. <https://dx.doi.org/10.2337/dci17-0026>.
26. Wang S., Li J., Zhou X. et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens*. 2017; 31(12): 848–54. <https://dx.doi.org/10.1038/jhh.2017.51>.
27. Vinereanu D., Dulgheru R., Magda S. et al. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: Results of a randomized trial. *Am Heart J*. 2014; 168(4): 446–56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.010>.
28. Senior R., Imbs J.L., Bory M. et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: An international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993; 22 [Suppl 6]: S106–10.
29. Liang W., Ma H., Cao L. et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: A meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017; 21(11): 2634–42. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.13205>.
30. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J., van den Bogaard B. et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015; 65(5): 1033–40. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122>.
31. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015; 33(2): 195–211. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000447>.
32. Pedersen S., Gaist D., Schmidt S. et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(4): 673–81e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.042>.
33. Pottegard A., Pedersen S., Schmidt S. et al. Association of hydrochlorothiazide use and risk of malignant melanoma. *JAMA Intern Med*. 2018; 178(8): 1120–22. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.1652>.
34. Lu M., Ma L., Wang X. et al. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med*. 2017; 10(4): 5922–30.
35. Kaplan N. Indapamide. Is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension*. 2015; 65(5): 983–84. <https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05138>.

Поступила/Received: 10.11.2022

Принята в печать/Accepted: 10.04.2023

172

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

Андрей Валентинович Сыров, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН). Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: syrman2002_1@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2536-5781>

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey V. Syrov, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of general medical practice, Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia. Address: 117198, Moscow, 6 Miklukho-Maklaya Str. E-mail: syrman2002_1@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2536-5781>

©О.А. Мубаракшина, Г.А. Батищева, Ю.М. Дронова, 2023

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПИТЬЕВОЙ ЛЕЧЕБНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ

О.А. МУБАРАКШИНА, Г.А. БАТИЩЕВА, Ю.М. ДРОНОВА

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России



Аннотация. Функциональный запор – существенная медико-социальная проблема в связи с его растущей распространенностью и выраженным отрицательным влиянием на самочувствие, психоэмоциональное состояние и качество жизни в целом. Нарушенный ритм дефекации далеко не всегда удается наладить лишь посредством коррекции рациона и режима. Довольно часто приходится прибегать к назначению препаратов со слабительным действием, длительный прием которых чреват развитием привыкания и других нежелательных побочных эффектов. В качестве хорошей альтернативы медикаментозному лечению, а также дополнения к нему следует рассматривать применение лечебных минеральных вод. В зарубежных и отечественных исследованиях отмечается высокая эффективность и безопасность применения при функциональных запорах минеральных вод, богатых сульфатом магния. Среди них наиболее выраженным действием отличается природная минеральная вода Donat.

Ключевые слова: функциональный запор, лечебная минеральная вода, природная минеральная вода, магниевые и сульфатные минеральные воды.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.А. Мубаракшина, Г.А. Батищева, Ю.М. Дронова. Лечение и профилактика функциональных запоров с применением питьевой лечебной минеральной воды. *Терапия*. 2023; 9(4): 173–179.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.173-179>

TREATMENT AND PREVENTION OF FUNCTIONAL CONSTIPATION USING DRINKING MEDICAL MINERAL WATER

MUBARAKSHINA O.A., BATISHCHEVA G.A., DRONOVA YU.M.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Functional constipation is a significant medical and social problem due to its growing prevalence and significant negative impact at well-being, psycho-emotional state and life quality in general. Disturbed rhythm of defecation is not always possible to normalize only by diet and regimen correction. Quite often, one has to resort to prescribing drugs with a laxative effect, the long-term use of which is leads to the development of addiction and other undesirable side effects. As a good alternative to medicinal treatment, as well as an addition to it, the use of therapeutic mineral waters should be considered. In foreign and domestic studies, high efficiency and safety of the use of magnesium sulfate-rich mineral waters for functional constipation is noted. Among them, the most obvious effect has natural mineral water Donat.

Key words: functional constipation, therapeutic mineral water, natural mineral water, magnesium and sulfate mineral waters.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Mubarakshina O.A., Batishcheva G.A., Dronova Yu.M. Treatment and prevention of functional constipation using drinking medical mineral water. *Therapy*. 2023; 9(4): 173–179.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.4.173-179>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нарушение пищеварения в виде систематической задержки стула в настоящее время отмечается примерно у 15–35% взрослого населения земного шара [1–8]. В развитых странах этот показатель обычно выше: так, в странах европейского региона запорами страдают 28–50% взрослых [2].

С возрастом риск возникновения этой проблемы, как правило, повышается. При этом с каждым годом пул пациентов с признаками брадиэнтерии все больше пополняют молодые люди, дети и подростки [9–12].

В качестве наиболее частой причины нарушения регулярности ректального ритма рассматривается неполноценное питание — дефицит растительной клетчатки, отдельных микронутриентов, преобладание в рационе рафинированных продуктов, редкие приемы пищи, голодание. К другим частым предпосылкам нарушения регулярного опорожнения кишечника относятся недостаточное потребление жидкости, нездоровый режим дня (утренняя дефекация — ключевой момент нормализации ректального ритма), низкая физическая активность, высокий уровень стресса [13–17].

Большинство из этих предрасполагающих факторов закономерно сопутствует жизни в крупных городах, при этом в наиболее уязвимом положении находятся работники умственного труда. Среди пациентов, предъявляющих жалобы на нерегулярный стул, преобладают женщины, что связано с их определенными анатомо-физиологическими и гормональными особенностями [18].

Пациенты с запорами испытывают ошутимое снижение качества жизни. Их беспокоят чувство распирания в животе, тошнота и снижение аппетита, повышенная утомляемость, головные боли, нарушения сна, раздражительность, мнительность, ухудшение настроения. Помимо физического и психоэмоционального дискомфорта, хронический запор весьма негативно сказывается и на общем состоянии здоровья в долговременной перспективе. Так, при его наличии повышаются риски развития воспалительных процессов в кишечнике, проктологических заболеваний, колоректального канцерогенеза [7, 19].

Напомним, что функции пищеварительной системы не ограничиваются исключительно перевариванием пищи и усвоением питательных веществ, созданием барьера на пути различных патогенов, детоксикацией и выведением метаболитов. Ее влияние на жизнедеятельность организма значительно шире. Например, доказано ее прямое и опосредованное участие в нейрогуморальной регуляции обменных процессов, формировании иммунных реакций [20]. В настоящее время также активно изучаются зависимость высшей нервной деятельности от структуры кишечной микробиоты

и психологические особенности пациентов с запорами [7].

Отчетливо прослеживается взаимосвязь хронических запоров с развитием и исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Так, американскими и японскими учеными в совместном исследовании было выявлено превышение смертности от всех причин, а также достоверно более высокая распространенность коронарной болезни и ишемического инсульта в группе пациентов с хроническими запорами [21]. В других масштабных исследованиях была подтверждена взаимосвязь хронических запоров с инфарктом миокарда, ишемическим и геморрагическим инсультами, патологией периферических артерий, тромбозом, нарушениями сердечного ритма, сердечной недостаточностью [22].

Исходя из вышеперечисленного, исключительная важность поддержания здоровья кишечника для людей любого возраста не подвергается никакому сомнению.

Проблема состоит в том, что далеко не во всех случаях хронического запора нормальную работу кишечника удастся восстановить лишь путем упорядочения режимных моментов, коррекции рациона и оздоровления образа жизни, даже при условии высокой приверженности пациента к выполнению врачебных рекомендаций. Рано или поздно встает вопрос о назначении слабительных средств. Их выбор нередко бывает ограничен плохой переносимостью отдельных препаратов, а также имеющимися противопоказаниями у пациентов с распространенной коморбидностью. Кроме того, систематическое применение слабительных часто связано с целым рядом побочных эффектов, включая развитие привыкания [23]. Сгладить большинство этих негативных моментов и даже избежать их позволяют современные комплексные схемы лечения запора, в которых наряду с фармакотерапией применяются немедикаментозные методы с доказанной эффективностью, безопасностью и переносимостью.

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

Для успешного лечения хронического запора важно понимать патофизиологические механизмы его развития. В случае, когда причиной систематического нарушения ритма дефекации выступает непосредственное нарушение моторно-эвакуаторной функции (дискинезии) толстого кишечника, говорят о первичном хроническом запоре. В свою очередь, вторичный хронический запор является следствием патологии других органов и систем (например, эндокринных, неврологических нарушений, системных аутоиммунных заболеваний) либо каких-либо внешних причин, в том числе повреждений толстого кишечника, побочного действия лекарственных средств [7, 15, 16, 24].

Для постановки и уточнения диагноза запора используются так называемые Римские критерии IV пересмотра от 2016 г. [25, 26]:

- нижеперечисленные симптомы сохраняются в течение последних 3 мес, а общая продолжительность периода со времени появления первых жалоб составляет не менее 6 мес;

- наличие у пациента, по крайней мере в 25% дефекаций, хотя бы 2 из следующих симптомов:

- затрудненная дефекация (необходимость натуживания);
- комковатые или твердые каловые массы;
- ощущение неполного опорожнения кишечника после дефекации;
- ощущение затрудненной аноректальной проходимости;
- необходимость ручного пособия.

Понятие запора предполагает менее 3 спонтанных дефекаций в неделю и/или вынужденное натуживание, сопровождающее дефекацию на протяжении 25% длительности всего акта.

ХРОНИЧЕСКИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЗАПОР

Далее в нашей статье речь пойдет преимущественно о функциональном запоре. Являясь по своей патофизиологии частным случаем первичного хронического запора, он не связан с какими-либо органическими нарушениями или анатомиче-

скими дефектами, способными привести к систематической задержке стула. Функциональный запор – весьма распространенная гастроэнтерологическая патология, которая в общемировом масштабе встречается более чем у 15% населения [27].

Данный вид патологии, как правило, характеризуется длительным течением без нарастания симптомов. Однако пациенты могут отмечать значительное снижение или даже отсутствие эффекта от ранее действовавших специальных пищевых добавок и лекарственных слабительных средств (в первую очередь от препаратов со стимулирующим действием, особенно часто вызывающих привыкание) [23]. Это вынуждает их на регулярной основе прибегать к использованию клизм. Рекомендации по увеличению доли растительной клетчатки в рационе зачастую выполняются пациентами неохотно из-за сопутствующего метеоризма и кишечного дискомфорта.

Все это ведет к социальной дезадаптации пациентов, психоэмоциональным нарушениям, в том числе к депрессивным расстройствам, которые, в свою очередь, сами по себе способны усугублять породившую их проблему [6, 28]. Максимального эффекта в борьбе с хроническим функциональным запором можно достичь лишь при комплексном подходе к лечению с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных методов [5–7, 15, 28–32].



**Достаточно
0,5л в день для
поддержания вашего
пищеварения.**

КЛИНИЧЕСКИ
ДОКАЗАНО:
СТИМУЛИРУЕТ
ПИЩЕВАРЕНИЕ

- 100% натуральный продукт
- Уникальное сочетание минералов
- бутылка на 100% из переработанного пластика

Позаботьтесь о Вашем пищеварении, позаботьтесь о себе. | donat.com

БАЛЬНЕОТЕРАПИЯ КАК НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА

Если большинство немедикаментозных методов (дието-, фитотерапия, лечебная физкультура и др.) используется при запоре лишь в качестве дополнения к основному лечению, то бальнеологический метод может применяться и в качестве ведущей терапевтической меры как в условиях санаторно-курортных учреждений, так и в амбулаторной практике. При сопоставимой эффективности он обладает более приемлемыми показателями безопасности и переносимости в сравнении с большинством слабительных лекарственных препаратов [32–39].

В мировой гастроэнтерологической практике накоплен огромный успешный опыт применения лечебно-столовых и лечебных минеральных вод с целью коррекции функциональных гастроинтестинальных расстройств. В существенной мере это относится и к проблеме функционального запора. Так, хорошо изучено благотворное влияние на моторную функцию толстого кишечника природных минеральных вод, богатых сульфатом магния [40–44].

Действие сульфатных анионов в качестве послабляющего агента, активизирующего перистальтику пищеварительного тракта, осуществляется одновременно в различных направлениях: формирование осмотического градиента в просвете кишечника, ускорение эвакуации содержимого желудка, спазмолитический эффект в отношении сфинктеров Люткенса и Одди с улучшением экскреции желчи [45].

В свою очередь, ионы магния, принимающие непосредственное участие в передаче нервно-мышечного импульса, стимулируют сократительную активность гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, в том числе толстого кишечника. При этом ускоряется пассаж кишечного содержимого, в толстый кишечник попадает существенно больший объем жидкости, что благоприятно влияет на консистенцию стула [46–49].

В 2020 г. были подведены итоги рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований эффективности трех видов природных минеральных вод с высоким содержанием сульфата магния, добываемых в европейском регионе (Германия, Франция, Словения) [43–45]. Сравнительный анализ, выполненный французскими учеными, показал явное преимущество минеральной воды Donat, добываемой в районе курорта Рогашка Слатина (Словения) [42].

ПРИРОДНАЯ МИНЕРАЛЬНАЯ ВОДА DONAT В ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРОВ

Природная минеральная вода Donat, у которой нет полных аналогов в России, отличается высокой минерализацией (уровень общей минерализации $M 10,5–15,9$ г/дм³), принадлежит к гидрохимической группе сульфатно-гидрокарбонатных натриево-магниевых вод, имеет слабокислую нейтральную реакцию [50]. Это минеральная природная питьевая лечебная углекислая вода, которая по своим основным характеристикам условно может быть приближена к VIIIa группе ГОСТ Р 54316-2011 [51], но при этом отличается гораздо более высокой минерализацией и содержанием Mg^{2+} (1000 мг/л). Магний в составе Donat активизирует моторную функцию пищеварительного тракта путем усиления осмотического действия сульфатов [52–54], облегчая опорожнение кишечника и улучшая консистенцию стула.

В число медицинских показаний к применению минеральной воды Donat, помимо хронических гастритов, заболеваний печени и желчевыводящих путей, обменных расстройств [55], входят функциональные нарушения кишечника, сопровождающиеся запором легкой и средней степени тяжести, а также синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров [52–54].

Опыт использования Donat для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта насчитывает несколько столетий. Данные по применению этой минеральной воды, полученные эмпирическим путем, подтверждены многочисленными современными клиническими исследованиями, доказавшими ее эффективность и безопасность, в частности, при лечении функциональных запоров [43–45, 52–54]. Хорошая переносимость регулярного приема Donat выгодно сочетается с отсутствием эффекта привыкания.

В Словении применение Donat в сочетании с полиэтиленгликолем входит в стандарт подготовки пациента к процедуре колоноскопии, обеспечивая отличную и хорошую чистоту кишечника у 96,23% пациентов; это значительно больше, чем при изолированном применении полиэтиленгликоля [56].

Согласно данным рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, выполненного в Берлине (2012), ежедневное употребление минеральной воды Donat комнатной температуры утром натощак и вечером перед ужином (500 мл/сут) достоверно увеличивает частоту опорожнений кишечника и улучшает консистенцию стула у пациентов, страдающих функциональными запорами. В том же исследовании у пациентов, применявших Donat, отмечалась более высокая оценка качества жизни, связанного с состоянием здоровья [43, 44].

Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (г. Москва). В нем было доказано, что прием Donat по 200 мл 3 раза/сут за 30 мин до еды на протяжении 4 нед статистически достоверно сокращает время транзита кишечного содержимого. Для оценки этого параметра использовалась проба с карболеном перед началом лечения и через 3 нед наблюдения. Наряду с этим пациенты, принимавшие Donat, отмечали более мягкую консистенцию стула, улучшение самочувствия и качества жизни [14]. В контрольной группе, получавшей обычную питьевую воду, существенных изменений не наблюдалось.

Высокая эффективность и переносимость, хороший профиль безопасности даже на фоне длительного использования делает возможным широкое применение Donat в педиатрической практике. На базе гастроэнтерологического отделения Тушинской детской городской больницы было выполнено исследование с участием пациентов в возрасте 3–15 лет, страдающих хроническим функциональным запором. Уже на первой неделе приема Donat (3–5 мл на кг массы тела 3 раза/сут за

15–20 мин до еды) почти у 100% пациентов достигалась нормализация стула, при этом у подавляющего большинства исследуемых удалось сформировать рефлекс утренней дефекации [47–49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая стремительно растущую распространенность в современном обществе такой проблемы, как хронический функциональный запор, особую значимость приобретает своевременная эффективная и безопасная коррекция этого нарушения в рамках комплексной терапии. Использование для лечения и профилактики функциональных запоров минеральных вод с высоким содержанием сульфата магния, ярким примером которых является Donat, позволяет избежать чрезмерной лекарственной нагрузки, нормализовать ритм опорожнения кишечника и консистенцию стула, избежать ряда серьезных осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Результаты проведенных исследований дают основание рекомендовать Donat для широкого применения в гастроэнтерологической практике у взрослых и детей.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Голованова Е.В. с соавт. Запоры у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; (3): 10–33. [Lazebnik L.B., Turkina S.V., Golovanova E.V. et al. Constipation in adults. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; (3): 10–33 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33>. EDN: HWYXMM.
2. Peppas G., Alexiou V.G., Mourtzoukou E., Falagas M.E. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8: 5. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-8-5>.
3. Leung L., Riutta T., Kotecha J., Rosser W. Chronic constipation: An evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2011; 24(4): 436–51. <https://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2011.04.100272>.
4. Lacy B.E., Levenick J.M., Crowell M. Chronic constipation: New diagnostic and treatment approaches. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012; 5(4): 233–47. <https://dx.doi.org/10.1177/1756283X12443093>.
5. Трухан Д.И., Рожкова М.Ю., Голошубина В.В. Хронический функциональный запор у пациентов молодого и среднего возраста: деликатная проблема – деликатное решение. *Фарматека*. 2023; 30(1–2): 44–53. [Trukhan D.I., Rozhkova M.Yu., Goloshubina V.V. Chronic functional constipation in young and middle-aged patients: a delicate problem – a delicate solution. *Farmateka*. 2023; 30(1–2): 44–53 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.44-53>.
6. Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Дрокина О.В. Пациент с синдромом запора на амбулаторно-поликлиническом приеме: актуальные аспекты дифференциальной диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2021; (5): 142–153. [Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Drokina O.V. Patient with constipation syndrome at the ambulatory-polyclinic reception: actual aspects of differential diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; (5): 142–153 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-142-153>. EDN: OBZYUC.
7. Парфенов А.И., Индейкина Л.Х., Беляева А.А. с соавт. Хронический запор. Методические рекомендации. ГБУЗ «Московский клинический научный центр», Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, М.: Прима-Принт. 2016; 52 с. [Parfenov A.I., Indeikina L.Kh., Belyaeva A.A. et al. Chronic constipation. Methodical recommendations. Moscow Clinical Research Center, Central Research Institute of Gastroenterology. Moscow: Prima-Print. 2016; 52 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-9907558-8-8.
8. Zeitoun J.D., de Parades V. [Chronic constipation in adults. *Presse Med*. 2013; 42(9 Pt 1): 1176–85 [In French]]. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.034>.
9. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(1): 113–121. [Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Functional gastrointestinal disorders in the infants: Diagnostics criteria and approaches to the dietary therapy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63(1): 113–121 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.21508/10274065-2018-63-1-113-121>. EDN: YSCHNN.
10. Белоусова О.Ю. Современный взгляд на функциональные запоры у детей раннего возраста: особенности вскармливания и принципы немедикаментозной коррекции. *Здоровье ребенка*. 2015; (1): 140–148. [Belousova O.Yu. The modern view on functional constipation in infants: features of feeding and principles of non-pharmacological correction. *Zdorov'ye rebenka = Child Health*. 2015; (1): 140–148 [In Russ.]]. EDN: TVVTBX.
11. Koppen I.J.N., Benninga M.A. Functional constipation and dyssynergic defecation in children. *Front Pediatr*. 2022; 10: 832877. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2022.832877>.
12. Шемеровский К.А., Селиверстов П.В. Синдром брадиэнтерии в клинике внутренних болезней. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; (12): 53–61. [Shemerovskiy K.A., Seliverstov P.V. Bradienteria syndrome in the internal medicine clinic. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; (12): 53–61 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg>. EDN: SNSRDW.
13. Шемеровский К.А., Селиверстов П.В., Бочкарев М.В., Шайдуллина С.Р. Хронофизиологический механизм регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 5: 150–153.



ДАЙДЖЕСТ МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОД ЭГИДОЙ ИЛИ ПРИ СОУЧАСТИИ РНМОТ (апрель–май 2023 г.)

26–27 АПРЕЛЯ, КЫРГЫЗСТАН

I МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕЖВУЗОВСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

Соорганизаторами научно-практической конференции выступили Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ), Киргизско-российский славянский университет (КРСУ) им. Б.Н. Ельцина, Кыргызская государственная медицинская академия (КГМА) им. И.К. Ахунбаева и Общество специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана. Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено шестью кредитами по одиннадцати врачебным специальностям.

26 апреля прошла научная сессия молодых терапевтов Кыргызстана. Экспертный совет из 17 членов жюри, включая заведующих кафедр медицинских вузов, заведующих отделением клинических больниц, возглавили академик РАН А.И. Мартынов, академик РАН В.И. Мазуров и доцент кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, д.м.н. И.Т. Муркамилов. В рамках сессии прозвучало 47 докладов по различным направлениям внутренней медицины.

27 апреля на церемонии открытия второго дня конференции с приветственным словом выступил: доцент кафедры факультетской терапии КГМА

им. И.К. Ахунбаева, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, д.м.н. И.Т. Муркамилов, эксперт отдела разработки политики, мониторинга и анализа реформ Администрации Президента Кыргызской Республики В.В. Пак, посол РФ в Кыргызстане Н.Н. Удовиченко, вице-президент РНМОТ, полномочный представитель РНМОТ в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), главный внештатный специалист ревматолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Мазуров.

В рамках конференции состоялось вручение наград.

- За многолетний вклад в подготовку медицинских кадров медали Шервинского были удостоены В.И. Нифадьев, И.О. Кудайбергенова, И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов.

- За доблестный труд во благо жизни пациентов Гравертоном были награждены К.А. Айтбаев, Ф.А. Юсупов.

- За доблестный труд во благо жизни пациентов грамоты РНМОТ получили Г.К. Асанова, Г.У. Асымбекова, Г.М. Баитова, Ф.К. Байсымакова, И.З. Батырбеков, К.А. Гасанов, О. Т. Закиров, А.Г. Зарифьян, М.И. Исаева, А.А. Кадырбаева, А.Ш. Курумшиева, А.Т. Мамасаидов.

Во второй день конференции прозвучало 16 докладов лекторов из 5 стран: Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, России, Узбекистана. В конференции приняли участие 1296 слушателей из России, Кыргызстана, Белоруссии.



27 АПРЕЛЯ, ПЯТИГОРСК

96-Я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

Соорганизаторами конференции выступили РНМОТ и Ставропольский государственный медицинский университет (СтГМУ). Конференция проходила online.

На церемонии открытия с приветственным словом выступили: полномочный представитель РНМОТ в Северо-Кавказском федеральном округе, зав. кафедрой госпитальной терапии СтГМУ, д.м.н., профессор **А.В. Ягода**; ректор СтГМУ, к.м.н., доцент **В.Н. Мажаров**; профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.

Научно-образовательное мероприятие проводилось один день и было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по десяти врачебным специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), кардиология, клиническая фармакология, эндокринология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, инфекционные болезни.

По программе научной конференции работали 7 секций.

- Простые ответы на сложные вопросы в клинической практике.
- Нутритивная поддержка пациентам терапевтического, хирургического и паллиативного профилей.
- Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена. Взгляд кардиолога.
- Актуальные вопросы первичного звена здравоохранения.
- Пациент с болевым синдромом в практике у терапевта.
- Новое в диагностике и лечении алкогольных и лекарственных и поражений печени – мультидисциплинарный подход.
- Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена. Больной с заболеваниями дыхательных путей.

В конференции приняли участие 1309 слушателей, 7 членов Президиума РНМОТ, 2 члена РАН, 15 профессоров. Всего прозвучало 38 докладов лекторов из 8 городов России.

4 МАЯ, БАКУ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

Соорганизаторами конференции выступили РНМОТ, Минздрав Азербайджанской



Республики и Азербайджанский медицинский университет.

Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по одиннадцати врачебным специальностям.

На церемонии открытия конференции с приветственным словом выступили: проректор по науке Азербайджанского медицинского университета, доцент кафедры пропедевтики внутренних и детских болезней **Р.О. Бегляров**, вице-президент РНМОТ, полномочный представитель РНМОТ в СЗФО, главный внештатный специалист ревматолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, академик РАН, д.м.н., профессор **В.И. Мазуров**, президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**.

В программе конференции было заявлено 4 секции.

- Пленарное заседание.
- Диалоги о внутренней медицине.
- Коморбидный пациент на приеме у терапевта. Гастроэнтеролог – терапевту.
- Пациент с заболеваниями дыхательных путей на приеме у врача первичного звена.

Прозвучало 15 докладов лекторов из 7 городов: Владикавказа, Воронежа, Махачкалы, Москвы, Санкт-Петербурга, Омска, Чебоксар. В конференции приняли участие 1947 слушателей из Азербайджана и России.

11 МАЯ, ТЮМЕНЬ

ФОРУМ ТЕРАПЕВТОВ УФО «ДИАЛОГИ
О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

Соорганизаторами форума терапевтов выступили РНМОТ, Департамент здравоохранения Тюменской области и Тюменский государственный медицинский университет (ГМУ).



Научно-образовательное мероприятие проводилось один день, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по девяти врачебным специальностям: «терапия», «лечебное дело», «общая врачебная практика (семейная медицина)», «эндокринология», «кардиология», «ревматология», «неврология», «нефрология», «пульмонология».

Научная программа конференции включала 5 заседаний в двух залах. На церемонии открытия с приветственным словом выступили: заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института НПР Тюменского ГМУ, полномочный представитель РНМОТ в Уральском федеральном округе, председатель Тюменского регионального отделения РНМОТ, д.м.н., профессор С.Н. Кляшев, ректор Тюменского ГМУ И.М. Петров, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор А.И. Мартынов.

В программе конференции было заявлено 4 секции.

- Горячие вопросы внутренней медицины.
- Коморбидный пациент на приеме у терапевта.
- Диалоги о терапии. Ревматолог – терапевту.
- Болезни дыхательных путей и аллергии на приеме у терапевта. Актуальные вопросы в лечении заболеваний дыхательных путей.

В конференции приняли участие 765 слушателей из России и Белоруссии, 4 члена Президиума РНМОТ, 2 члена РАН, 12 профессоров. Всего прозвучало 24 доклада лекторов из 5 городов России.

17 МАЯ, КРАСНОДАР

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ
РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

На открытии очередного мероприятия из Цикла образовательных семинаров РНМОТ с приветствием выступили: зав. кафедрой факультетской терапии Кубанского государственного медицинского университета (КубГМУ), заслуженный работник здравоохранения Кубани, председатель Краснодарского краевого общества терапевтов, д.м.н., профессор Л.Н. Елисеева, главный внештатный специалист по терапии Краснодарского края, заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением для прикрепленного населения г. Краснодара НИИ Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, к.м.н. И.В. Ковригина, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор А.И. Мартынов.



В программе семинара с докладами выступили: А.И. Мартынов, Л.Н. Елисеева, а также врач высшей категории, кардиолог, терапевт, зав. кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов КубГМУ, член экспертного совета по подготовке рекомендаций Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, член правления Краснодарского кардиологического общества, д.м.н., профессор С.Г. Канорский, ректор Омского государственного медицинского университета (ОмГМУ), зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ОмГМУ, руководитель группы «Наука» научно-образовательного медицинского кластера Сибирского федерального



округа (СФО) «Сибирский», главный внештатный специалист по терапии Минздрава России по СФО, председатель Омского совета ректоров, член Российского Союза ректоров, член-корр. РАН, вице-президент РНМОТ, д.м.н., профессор **М.А. Ливзан**, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д.м.н., профессор **О.В. Калужин**, невролог, диетолог, рефлексотерапевт, к.м.н. **А.А. Швец**, старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой, к.м.н. **Е.А. Таскина**.

Основные темы представленных на мероприятии докладов:

- Дефицит витамина В₁₂. Что важно знать каждому врачу первичного звена.
- Современное состояние распространенности и диагностики дефицита железа и фолиевой кислоты в России: что необходимо знать каждому амбулаторному врачу.
- Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – проекция успешных решений.
- Лекарственные поражения печени: клиника, диагностика, лечение.
- Алкогольные поражения печени в практике терапевта.
- Антигистаминные препараты: критерии выбора.
- Пациент с болевым синдромом на приеме у терапевта.
- Избыточный вес и остеоартрит. Междисциплинарный подход к ведению пациентов с ОА.
- Остеопороз и остеоартроз: перспективы и достижения.

Сертификаты НМО с четырьмя баллами получили 534 практикующих врача. В фойе была развернута выставка фармацевтических компаний «Микролабс», «Полисан», «Вёрваг» и «Биотехнос», а на стенде РНМОТ представлены номера официального издания РНМОТ журнала «Терапия».

19 МАЯ, СОЧИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

Соорганизаторами научно-практической конференции выступили РНМОТ, Департамент здравоохранения Краснодарского края и КубГМУ.

На церемонии открытия с приветственным словом выступили: главный внештатный специалист-пульмонолог Центрального федерального округа (ЦФО) РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ, д.м.н., профессор **А.Г. Малявин**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ, академик РАН, д.м.н., профессор **А.И. Мартынов**.



Научно-образовательное мероприятие проводилось один день, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено пятью кредитами по семи врачебным специальностям. Научная программа конференции включала 5 заседаний в двух залах. Работа конференции проходила по четырем секциям.

- Диалоги о внутренней медицине. Часть 1. Болезни верхних дыхательных путей и аллергии.
- Некоторые вопросы на приеме у врача первичного звена.



- Современные достижения в диагностике и лечении суставного синдрома.
- Диалоги о внутренней медицине. Ревматолог – терапевту.

В конференции приняли участие 573 слушателя из России, 5 членов Президиума РНМОТ, 2 члена РАН, 7 профессоров. Всего прозвучало 19 докладов лекторов из 8 городов России.

25–26 МАЯ, КАЗАНЬ

VI ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ БОЛЬНОЙ»

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ ТЕРАПЕВТОВ

Организатором мероприятия выступило РНМОТ при участии Минздрава Республики Татарстан, Казанского государственного медицинского университета (КГМУ), Казанской государственной медицинской академии (КГМА) – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) и при поддержке Общества врачей России, Всемирного общества по внутренней медицине (ISIM) и Европейской федерации по внутренней медицине (EFIM).

Традиционно научно-практические мероприятия РНМОТ посвящаются выдающимся отечественным ученым, клиницистам, основателям терапевтических школ. В 2023 г. все конференции приурочены к 150-летию талантливого терапевта, представителя функционального направления в клинической медицине, профессора С.С. Зимницкого.

В мероприятии приняли участие 3546 участников (918 очно и 2628 онлайн), в том числе 13 членов Президиума РНМОТ, а докладчики представляли 27 городов РФ и 5 зарубежных стран (Белоруссия, Китай, Кыргызстан, Латвия, Узбекистан).

Повестка программы была посвящена наиболее актуальным проблемам внутренней патологии, освещала современные тенденции в области диагностики и лечения заболеваний внутренних органов, новости терапии и клинические разборы.

Проведены 1 пленарное заседание, 33 секционных заседания и симпозиума, конкурсы на лучшую научную работу и лучшее представление клинического случая, 5 мастер-классов, олимпиада РНМОТ по терапии, секция электронных постерных сообщений, 5 секций кратких сообщений и Генеральная ассамблея молодых терапевтов.

На церемонии открытия с приветственным словом выступили: президент РНМОТ, академик РАН А.И. Мартынов, главный терапевт Минздрава Республики Татарстан, заведующая кафедрой госпитальной терапии КГМУ, профессор Д.И. Абдулганиева и зам. директора по науке и развитию КГМА – филиала РМАНПО, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, профессор Л.А. Юсупова.

В ходе мероприятия состоялась церемония награждения.

- Медалью Шервинского «За вклад в развитие и руководство секции “Молодые терапевты” РНМОТ» была удостоена к.м.н. Е.Н. Белоусова (Казань).
- Гравертоном «За активную деятельность в работе секции “Молодые терапевты” РНМОТ» отмечены к.м.н. О.А. Георгинова (Москва), к.м.н. А.В. Тюрин (Уфа), к.м.н. И.Ю. Давиденко (Ростов-на-Дону), к.м.н. Н.Д. Кобзева (Ростов-на-Дону), к.м.н. М.В. Волченкова (Рязань) и к.м.н. Е.С. Гаврилова (Челябинск).

Пленарное заседание было открыто докладом «Слово о РНМОТ», который представил президент РНМОТ, академик РАН А.И. Мартынов. В докладе профессора Д.И. Абдулганиевой была обсуждена проблема постановки сложного диагноза и ведения трудного пациента. Профессор В.Н. Ослопов (Казань) выступил с докладом, посвященным жизненному пути профессора С.С. Зимницкого.



В секции мероприятия «Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена» доклады были посвящены диагностическим алгоритмам и персонализированному подходу к лечению коморбидного больного.

Значимым событием мероприятия стал симпозиум «Междисциплинарный подход к терапевтическому пациенту: зарубежный опыт», в рамках которого нашими иностранными коллегами были представлены сообщения «Вторичная гиперкальциемия» (И. Ружа, Латвия), «Медицина здорового долголетия: оптимизация биологического возраста для достижения оптимальной работоспособности. Точная медицина на основе искусственного интеллекта – новая дисциплина внутренней медицины» (Э. Бискуп, Китай) и «Хроническая ишемия головного мозга у пациентов терапевтического стационара» (И.Т. Муркамилов, Киргизия), а ученый секретарь РНМОТ В.А. Кокорин рассказал о новостях Всемирного и Европейского конгрессов терапевтов. В ходе секции «Диалоги о внутренней медицине. Пульмонолог – терапевту» были рассмотрены вопросы, затрагивающие особенности назначения пробиотической терапии и профилактики респираторных инфекций (член президиума РНМОТ, проф. Л.З. Болиева), особенности рациональной терапии респираторных вирусных инфекций (генеральный секретарь РНМОТ, проф. А.Г. Малявин).

В программе конференции рассматривались современные возможности ведения пациента с патологией печени, особое внимание было уделено обсуждению патологии эндокринной системы, медикаментозной терапии при заболеваниях органов дыхания, особенностям ведения нефрологического пациента в терапевтической практике.

В ходе секции «Пациент с хронической болезнью почек. От факторов риска до заместительной почечной терапии» докладчики рассказали об особенностях профилактики (д.м.н. М.В. Деревянченко, Волгоград), современной тактике ведения пациентов обсуждаемого профиля (д.м.н. И.Т. Муркамилов, Бишкек) и хронической болезни почек начальных стадий (д.м.н. Е.В. Ефремова, Ульяновск).

В течение первого дня конференции в «Уголке молодого терапевта» проводились мастер-классы для начинающих специалистов, посвященные «Десятилетию науки и технологий в Российской Федерации 2022–2031 гг.». А.В. Тюрин (Уфа) блестяще провел мастер-класс, посвященный основам медицинской статистики, М.А. Мухамедьяров (Казань) поделился опытом получения грантов. Также прошли мастер-классы «Как подготовить презентацию к устному докладу: искусство ораторского мастерства» (Н.Д. Кобзева, Ростов-на-Дону), «Как написать статью в научный журнал?» (О.А. Георгинова, Москва) и «Венчурный инкубатор» (Р.Р. Нигматуллина, Казань).

Неуклонно растущим интересом пользуются традиционные конкурсы молодых ученых на лучшее представление клинического случая и лучшую научную работу. Из поступивших в оргкомитет заявок на участие конкурсной комиссией были отобраны 9 докладов для устного представления на конкурсе на лучшую научную работу и 10 – на лучший клинический случай.

В состав жюри финального этапа конкурсов вошли ведущие специалисты в области терапии и лидеры секции молодых терапевтов РНМОТ из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Ростова-на-Дону, Уфы, Рязани, Волгограда, Челябинска и Бишкека (Киргизия).

В конкурсе на «Лучший клинический случай» первое место заняла М.М. Мастерова (Москва),



представившая доклад «Клинический случай эозинофильного гранулематозного полиангиита». Второе место завоевал Д.С. Топориков (Казань) с работой «Эозинофилия под маской ишемического инсульта». Призером третьей степени стала В.Ш. Стамболиян (Санкт-Петербург) с докладом «Первичный склерозирующий холангит и внутрипеченочная холангиокарцинома у пациентки с болезнью Крона».

В конкурсе «Лучшая научная работа» победа досталась Н.А. Суворовой (Москва) с работой «Влияние



уровня остеопонтина на частоту госпитализаций пациентов с хронической обструктивной болезнью легких». Второе место у А.Ю. Цинзерлинг (Санкт-Петербург), представившей работу «Влияние особенностей гиперурикемии на течение ревматоид-

ного артрита и коморбидную патологию». Третье место было присуждено **Г.Р. Гайнуллиной** (Казань) за доклад «Клинико-ультразвуковые характеристики поражения энтезисов при воспалительных заболеваниях кишечника».

Призеры конкурсов получили дипломы победителей и ценные подарки. Все участники отмечены поощрительными дипломами. Члены жюри конкурсов рекомендовали ряд работ для публикации в журнале «Терапия».

В рамках мероприятия состоялась традиционная олимпиада РНМОТ по терапии в формате известной телевизионной передачи «Своя игра», организатором которой выступил профессор кафедры факультетской терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ) **В.С. Чулков** (Челябинск). В соревновании приняли участие команды, представляющие медицинские образовательные учреждения Москвы, Казани, Ростова-на-Дону и Челябинска. Среди участников студенты старших курсов, клинические ординаторы терапевтических специальностей, аспиранты. Победителем стала команда из ЮУГМУ в составе **В.Н. Сергеевой, Г.Д. Романого, Х.Б. Дустовой, П.Е. Ткаченко, Н.Д. Уколовой, Е.Д. Панковой**. Второй приз получили представители Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, третье место завоевала сборная команда Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ).

Важной частью научной программы традиционно являются клинические разборы, в ходе которых анализируются сложные клинические ситуации, обсуждаются вопросы ведения мультиморбидных пациентов. Также следует отметить секции кратких сообщений по различным разделам терапии.

Во второй день мероприятия обсуждались актуальные вопросы ведения нефрологического, кардиологического, гематологического, ревматологического, гастроэнтерологического, коморбидного пациента в терапевтической практике. Были освещены наиболее распространенные дефицитные состояния в практике терапевта, тактика ведения больных с инфекционным эндокардитом. Активность слушателей вызвали секция «Здоровый образ жизни: как модифицировать риски преждевременной смерти?», симпозиумы «Острый коронарный синдром – неожиданное, неявное, новое», «Избранные вопросы гастроэнтерологии», «Постковидный синдром как мультидисциплинарная проблема. В рамках симпозиума «Применение генно-инженерных биологических препаратов в современной медицине» докладчики раскрыли тему от истоков развития данного вида терапии до возможностей ее использования в лечении ревматоидного артрита, гастроэнтерологии, кардиологии, гематологии, онкологии, а также затронули перспективы ее дальнейшего применения. Аншлаг и невероятные эмоции вызвал новый фор-



мат заседания «Ланч с академиком», в ходе которого у молодых специалистов была уникальная возможность задать любой интересующий их вопрос президенту РНМОТ **А.И. Мартынову**. Анатолий Иванович рассказал о собственном опыте врача и ученого, выборе своего жизненного пути, принятии решения поступать в медицинский вуз, сложности пути ученого в медицине, общении с наиболее запомнившимися пациентами, а также поделился своими увлечениями и методами предупреждения эмоционального выгорания.

Важнейшим событием мероприятия стала Генеральная ассамблея молодых терапевтов РНМОТ, в ходе которой состоялась церемония награждения победителей конкурсов, заслушан доклад председателя секции «Молодые терапевты РНМОТ» **Е.Н. Белоусовой** о работе секции за отчетный период, обсуждены перспективы развития секции и проведены выборы ее председателя и секретаря. Единогласным решением собравшихся председателем секции была избрана доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии РостГМУ, к.м.н. **Н.Д. Кобзева**, секретарем – ассистент кафедры госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова **Н.А. Суворова**. Решением Бюро президиума РНМОТ куратором секции была назначена зав. кафедрой поликлинической терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор **В.Н. Ларина**.

В сборник материалов конференции вошли тезисы 231 работы, изданные в виде электронного приложения к журналу «Терапия».

Президиум РНМОТ и оргкомитет мероприятия выражает благодарность всем коллегам, принявшим активное участие в организации, подготовке и проведении VI терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной» и VI Всероссийской конференции молодых терапевтов.

От имени всех участников этого мероприятия:

Н.Д. Кобзева, к.м.н., председатель секции «Молодые терапевты» РНМОТ,

М.В. Дервянченко, д.м.н.,

В.Н. Ларина, д.м.н., член президиума РНМОТ,

В.А. Кокорин, д.м.н., ученый секретарь РНМОТ



Мероприятия РНМОТ II полугодие 2023

Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Сургут (УФО)	7 сентября
99-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Якутск (ДВФО)	14–15 сентября
КОНГРЕСС терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине»	Грозный (СКФО)	21 сентября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Астрахань (ЮФО)	23 сентября
100-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Архангельск (СЗФО)	28 сентября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Красноярск (СибФО)	29 сентября
Семинар «Коморбидность в клинической практике»	Барнаул (СибФО)	6 октября
101-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Чебоксары (ПФО)	12 октября
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Саранск (ПФО)	20 октября
VIII Съезд терапевтов Южного федерального округа	Ростов-на-Дону (ЮФО)	26–27 октября
18 НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ	Москва (ЦФО)	20–22 ноября
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Чита (ДФО)	23 ноября
102-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Омск (СФО)	30 ноября
103-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Саратов (ПФО)	7 декабря
104-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ	Ярославль (ЦФО)	14 декабря
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Магас (СКФО)	20 декабря
Научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине»	Владикавказ (СКФО)	22 декабря

На правах рекламы



ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ ТЕРАПИЯ

Уважаемые коллеги!

Статьи высылайте на e-mail: abramova@bionika-media.ru внимательно ознакомившись с требованиями, изложенными ниже. Просьба указать в письме являетесь ли Вы членом РНМОТ. Журнал является официальным изданием РНМОТ и работы его членов, при сохранение всех требований к статьям, рассматриваются к публикации в первоочередном порядке.

1. Титульный лист должен содержать: ФИО автора (-ов); название статьи; место работы авторов; город.

2. **Размер статей**, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, аннотацию и ключевые слова, **не должен превышать 15 страниц (шрифт Times New Roman 12, полуторным интервалом).**

3. **Оригинальные статьи (оригинальные исследования)** должны иметь следующие разделы: краткое введение, цель, материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы.

4. В разделе «Материал и методы» в оригинальных исследованиях, наряду с прочим, должны быть указаны:

- дизайн исследования;
- критерии включения и невключения в исследование;
- информация об этической экспертизе и наличии информированного согласия пациентов;
- ограничения/недостатки представленных данных.

5. К статье должны быть приложены аннотация и ключевые слова.

6. **Объем аннотации** для оригинальных исследований – **не более 1500 знаков с пробелами**, для статей из других рубрик – **не более 1000 знаков с пробелами**. В случае оригинальных исследований аннотация должна включать те же разделы, что и сама статья: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение. К статьям иных рубрик прилагается неструктурированная аннотация, но обязательно указывается цель работы. **Аннотация должна быть информативной (без общих фраз), содержательной (отражать основное содержание и вывод).**

7. В обзорных статьях, посвященных анализу результатов клинических исследований/метаанализов, наряду с целью обзора, следует указывать методологию работы – из каких баз данных и за какой срок брались анализируемые источники.

8. **Ключевые слова** должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Желательно избегать обобщенных и многозначных слов, а также словосочетаний с причастными оборотами.

9. **Таблицы** должны иметь название и ссылку в тексте в круглых скобках. Все цифры в таблицах

должны соответствовать цифрам в тексте, обязательно их статистическая обработка. При использовании в таблице символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

10. **Рисунки** должны иметь название и ссылку на них в тексте в круглых скобках. Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в **отдельных файлах** с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. Разрешение фото – от 300 dpi.

11. **Количество рисунков – не более 5, таблиц – не более 5.**

12. **Список литературы (не более 50 источников)** должен включать **работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет**. Библиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в порядке цитирования. Ответственность за правильность данных в указателе литературы несет автор.

Пример оформления источников литературы:

1. *Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021; 1: 5–30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021; 1: 5–30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30.*

2. *Calders P., Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018; 47(6): 805–13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.*

13. Необходимо указывать **сведения о каждом авторе** по следующему шаблону:

Дмитрий Иванович Хворостов, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Североморский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454345, г. Североморск, ул. Кириленко д. 45а. E-mail: hvorost@bk.ru. ORCID: 0000-0004-7034-8812

14. В случае оригинальных исследований вместе со статьей желательно рекомендательное письмо организации, на базе которой проводилось исследование (вуз, НИИ, ЛПУ и т.п.)

ПОДПИСКА

ТЕРАПИЯ

www.bionika-media.ru

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор А.И. Мартынов.

www.therapy-journal.ru

Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия» с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка 3 270 руб. 00 коп.
Второе полугодие 1 815 руб. 00 коп.

каждому оформившему годовую подписку – в подарок приложение «Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Оформить подписку вы можете на портале www.bionika-media.ru или обратившись по телефону 8 (495) 786 25 41 и по e-mail: podpiska@bionika.ru



ISSN 1078-4449 (print) ISSN 2716-1022 (online)
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ



ТЕРАПИЯ
THERAPY

В НОМЕРЕ:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Современные возможности диагностики и лечения воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта в условиях пандемии COVID-19

А.А. ЧИЖОВА

д.м.н., зам. академика Российской академии наук
Ирина А.И. Мартынов
заместитель Председателя Научного медицинского общества терапевтов РАН
научный сотрудник Центра гастроэнтерологии и гепатологии НИИ гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог

- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕФРОЛОГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

MAIN ISSUE

GASTROENTEROLOGY

Современные возможности диагностики и лечения воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта в условиях пандемии COVID-19

ЧИЖОВА А.А.

д.м.н., зам. академика Российской академии наук
Ирина А.И. Мартынов
заместитель Председателя Научного медицинского общества терапевтов РАН
научный сотрудник Центра гастроэнтерологии и гепатологии НИИ гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог

- INFECTIOUS DISEASES
- NEPHROLOGY
- CARDIOLOGY
- NEUROLOGY
- RHEUMATOLOGY
- PULMONOLOGY



ТЕРАПИЯ
THERAPY



ПРИЛОЖЕНИЕ

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
НЕФРОЛОГИЯ
КАРДИОЛОГИЯ
НЕВРОЛОГИЯ
РЕВМАТОЛОГИЯ

АЛГОРИТМЫ
ДИАГНОСТИКИ
И
ЛЕЧЕНИЯ

bionika media

ISSN

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

Оформить подписку на 2023 год можно в любом почтовом отделении по каталогу «Почта России». Подписной индекс: ПР 313 (полугодовая).

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™
plus ONE[®]
КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10; 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

