

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

18(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2022



**Фармакотерапия и отдаленные исходы
у мультиморбидных пациентов, перенесших COVID-19**

**Структурированная телефонная поддержка
коморбидных больных ХСН**

**Нейрегулин-1 β , системное воспаление
и миокардиальный фиброз у больных ХСН**

**Распространенность кальциноза артерий молочной железы –
нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин**

**Роль клинического фармаколога в мониторинге нарушений
медикаментозного лечения кардиологических пациентов**

**Гепсидин как регулятор метаболизма железа и медиатор
воспаления у пожилых больных ХСН**

Проблема ожирения глазами пациентов

**Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений
при некардиальных операциях**

**Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными
антикоагулянтами**

Ингибиторы SGLT2 в лечении пациентов с сердечной недостаточностью

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования



www.rpcardio.com

**Р
Ф
К**

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество



Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2022; т.18, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2022; v.18, N 5

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 12.04.2016 (ПИ №ФС 77-65339)

Соучредители – ФГБУ «НИИЦ ТПМ» МЗ РФ и физическое лицо

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписные индексы.

Объединенный каталог «Пресса России» – 81306:

– «УРАЛ ПРЕСС»

– интернет-каталог агентства «Книга-Сервис»,

– каталоги стран СНГ

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций
в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная
Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного
разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК (список изданий, входящих в международные
реферативные базы данных)

Представлен в Scopus, Web of Science, EMBASE, DOAJ, Ulrich's
Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного
цитирования (включен в ядро РИНЦ)

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2020 г. - 1,342

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте
журнала www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной
Библиотеки www.elibrary.ru

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 332

Тел. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 332. Moscow 101990

Ph. +7 (499) 553-68-10. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Издательство Проспект»

121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 51А, стр. 1



**Столичная
Издательская
Компания**

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания».

107076, Москва, Стромынка, 19-2

Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.com, www.sticom.ru

Директор по маркетингу и продажам *Marketing and Sales Manager*

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка *Design, desktop publishing*

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Создание и поддержка сайта *Web site is supported by*

NEICON (лаборатория Elpub) NEICON (Elpub lab)

На платформе PKP OJS Powered by PKP OJS

Номер подписан в печать 30 августа 2022 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2022

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2022

Главный редактор *Editor-in-Chief*

Бойцов С.А. Boytsov S.A.

Заместители главного редактора *Deputies Editor-in-Chief*

Драпкина О.М. Drapkina O.M.

Марцевич С.Ю. Martsevich S.Yu.

Шальнова С.А. Shalnova S.A.

Выпускающий редактор *Scientific Editor*

Лишута А.С. Lishuta A.S.

Ответственный секретарь *Executive Editor*

Бутина Е.К. Butina E.K.

Редакционная коллегия *Editorial Board*

Аничков Д.А. (Москва) Anichkov D.A. (Moscow)

Ахмеджанов Н.М. (Москва) Akhmedzhanov N.M. (Moscow)

Бурцев В.И. (Москва) Burtsev V.I. (Moscow)

Васюк Ю.А. (Москва) Vasyuk Yu.A. (Moscow)

Вардас П. (Ираклион, Греция) Vardas P. (Heraklion, Greece)

Гиляревский С.Р. (Москва) Gilyarevskiy S.R. (Moscow)

Горбунов В.М. (Москва) Gorbunov V.M. (Moscow)

Деев А.Д. (Москва) Deev A.D. (Moscow)

Дошчидин В.Л. (Москва) Doshchitsin V.L. (Moscow)

Задюнонченко В.С. (Москва) Zadionchenko V.S. (Moscow)

Закирова А.Н. (Уфа) Zakirova A.N. (Ufa)

Калинина А.М. (Москва) Kalinina A.M. (Moscow)

Кобалава Ж.Д. (Москва) Kobalava Z.D. (Moscow)

Конради А.О. (Санкт-Петербург) Konradi A.O. (St-Petersburg)

Концевая А.В. (Москва) Kontsevaya A.V. (Moscow)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан) Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Кутишенко Н.П. (Москва) Kutishenko N.P. (Moscow)

Кухарчук В.В. (Москва) Kukharchuk V.V. (Moscow)

Лопатин Ю.М. (Волгоград) Lopatin Yu.M. (Volgograd)

Лукьянов М.М. (Москва) Loukianov M.M. (Moscow)

Мартынов А.И. (Москва) Martynov A.I. (Moscow)

Матюшин Г.В. (Красноярск) Matyushin G.V. (Krasnoyarsk)

Мрочек А.Г. (Минск, Беларусь) Mrochek A.G. (Minsk, Belarus)

Напалков Д.А. (Москва) Napalkov D.A. (Moscow)

Небиеридзе Д.В. (Москва) Nebieridze D.V. (Moscow)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия) Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Перова Н.В. (Москва, Россия) Perova N.V. (Moscow)

Погосова Н.В. (Москва) Pogosova N.V. (Moscow)

Подзолков В.И. (Москва) Podzolkov V.I. (Moscow)

Поздняков Ю.М. (Жуковский) Pozdnyakov Yu.M. (Zhukovsky)

Попович М.И. (Кишинев, Молдова) Popovich M.I. (Kishinev, Moldova)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия) Puska P. (Helsinki, Finland)

Раджеш Раджан (Индия) Rajesh Rajan (India)

Савенков М.П. (Москва) Savenkov M.P. (Moscow)

Смирнова М.И. (Москва) Smirnova M.I. (Moscow)

Сычев Д.А. (Москва) Sychev D.A. (Moscow)

Ткачева О.Н. (Москва) Tkacheva O.N. (Moscow)

Цинамдзгвршвили Б.В. (Тбилиси, Грузия) Tsinamdzgvrvshvili B.V. (Tbilisi, Georgia)

Чазова И.Е. (Москва) Chazova I.E. (Moscow)

Шалаев С.В. (Тюмень) Shalaev S.V. (Tyumen)

Шостак Н.А. (Москва) Shostak N.A. (Moscow)

Якусевич В.В. (Ярославль) Yakusevich V.V. (Yaroslavl)

Якушин С.С. (Рязань) Yakushin S.S. (Ryazan)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-anamnestические характеристики, кардиоваскулярная фармакотерапия и отдаленные исходы у мультиморбидных пациентов, перенесших COVID-19

Смирнов А.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Андреевко Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Кудрявцева М.М., Лерман О.В., Маковеева А.Н., Окшина Е.Ю., Мальцева А.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Карпов О.Э., Драпкина О.М.502

Роль структурированной телефонной поддержки в формировании способности к самопомощи у коморбидных пациентов хронической сердечной недостаточностью

Картамышева Е.Д., Лопатин Ю.М.510

Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения

Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Баятина Д.А.516

Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных хронической сердечной недостаточностью

Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А.522

Распространенность и степень тяжести кальциноза артерий молочной железы – нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин

Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., Молчанова О.В., Рожкова Н.И., Гаврилова Н.Е., Драпкина О.М.530

Роль клинического фармаколога в мониторинге нарушений медикаментозного лечения у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Бирадар С.М., Кохима Б., Наяк В., Нандикол С., Варад В., Бьякод С.М., Хунасаги Б.С., Авастхи С.Р.536

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты

Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., Скрипка А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Вуймо Т.А.544

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Clinical and Anamnestic Characteristics, Cardiovascular Pharmacotherapy and Long-term Outcomes in Multimorbid Patients after COVID-19

Smirnov A.A., Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Pulin A.A., Kutishenko N.P., Andreenko E.Yu., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Kudryavtseva M.M., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Maltseva A.A., Belova E.N., Klyashtorniy V.G., Kudryashov E.V., Karpov O.E., Drapkina O.M.502

The Role of Structured Telephone Support in the Development of Self-care in Comorbid Patients with Chronic Heart Failure

Kartamysheva E.D., Lopatin Y.M.510

Pararenalfat Tissue: Rate of Pararenal Obesity and Relation with Anthropometric Indices of Obesity

Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K., Rodionova J.N., Bayutina D.A.516

Neuregulin-1 β , Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients

Zhbanov K.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Zheleznykh E.A., Zektser V.Y., Privalova E.V., Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A.522

Prevalence and Severity of Breast Arterial Calcification on Routine Mammography

Bochkareva E.V., Butina E.K., Bayramkulova N.Kh., Molchanova O.V., Rozhkova N.I., Gavrilova N.E., Drapkina O.M.530

Assessment of Drug Related Problems and Pharmacist Interventions in Inpatients with Cardiovascular Disease

Biradar S.M., Kohima B., Nayak V., Nandikol S., Biradar S.M., Warad V., Byakod S.M., Hunasagi B.S., Awasthi S.R.536

NOTES FROM PRACTICE

Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants

Gebekova Z.A., Ivanov I.I., Asambayeva A., Skripka A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Vuimo T.A.544

Гепсидин как регулятор метаболизма железа и медиатор воспаления у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией хронических заболеваний

Соломахина Н.И., Лишута А.С., Деметьева А.В.553

Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Низамова Д.Ф.564

Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка структуры назначения антигипертензивных лекарственных средств беременным женщинам в рутинной практике медицинских организаций городов Курска и Кишинева

Поветкин С.В., Гикавый В.И., Бачински Н.Г., Левашова О.В., Корнилов А.А., Подгурски Л.А., Цуркан Л.М.571

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Проблема ожирения глазами пациентов (по результатам анкетирования больных амбулаторного регистра)

Лерман О.В., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М.578

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Проблема лекарственных взаимодействий розувастатина и тикагрелора в аспекте риска развития рабдомиолиза: обсуждение проблемы и описание клинического случая

Гайсёнок О.В., Чичков Ю.М., Леонова М.В.585

Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях – что нового?

Сумин А.Н.591

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными антикоагулянтами: клинический случай и обзор литературы

Татарский Б.А., Казеннова Н.В.600

Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Голубовская Д.П., Каретникова В.Н., Олейник И.Р., Барбараш О.Л.606

ЮБИЛЕЙ

К 90-летию Давида Мееровича Аронова614

К 85-летию Анатолия Ивановича Мартынова617

Hepcidin as a Regulator of Iron Metabolism and Mediator of Inflammation in Patients with Chronic Heart Failure and Anemia of Chronic Diseases of the Elderly and Senile Age

Solomakhina N.I., Lishuta A.S., Dementieva A.V.553

Insulin-like Growth Factor-1 and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Origin

Zakirova A.N., Zakirova N.E., Nizamova D.F.

Comparative Pharmacoepidemiological Assessment of Antihypertensive Drugs Administration Structure in Pregnant Women in Routine Practice in Kursk and Chisinau

Povetkin S.V., Gikavy V.I., Bachinsky N.G., Levashova O.V., Kornilov A.A., Podgursky L.A., Tsurkan L.M.571

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

The problem of obesity «through the eyes» of patients (results of the survey of patients of the outpatient registry)

Lerman O.V., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M.578

POINT OF VIEW

The Problem of Drug Interactions Between Rosuvastatin and Ticagrelor in the Aspect of the Risk of Rhabdomyolysis: Discussion of the Problem and Description of the Clinical Case

Gaisenok O.V., Chichkov Yu.M., Leonova M.V.585

Assessment and Correction of the Cardiac Complications Risk in Non-cardiac Operations – What's New?

Sumin A.N.591

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Thrombocytopenia Induced by Direct Oral Anticoagulants: a Clinical Case and Literature Review

Tatarsky B.A., Kazennova N.V.600

A New Chapter in the Treatment of Patients with Heart Failure. The Role of Sodium-Glucose Co-transporter Type 2 Inhibitors

Golubovskaya D.P., Karetnikova V.N., Oleinik I.R., Barbarash O.L.606

ANNIVERSARY

On the 90th Anniversary of David M. Aronov614

On the 85th Anniversary of Anatoly I. Martynov617

Клинико-анамнестические характеристики, кардиоваскулярная фармакотерапия и отдаленные исходы у мультиморбидных пациентов, перенесших COVID-19

Смирнов А.А.^{1*}, Лукьянов М.М.¹, Марцевич С.Ю.¹, Пулин А.А.², Кутишенко Н.П.¹, Андреев Е.Ю.¹, Воронина В.П.¹, Диндикова В.А.¹, Дмитриева Н.А.¹, Кудрявцева М.М.¹, Лерман О.В.¹, Маковеева А.Н.¹, Окшина Е.Ю.¹, Мальцева А.А.¹, Белова Е.Н.¹, Кляшторный В.Г.¹, Кудряшов Е.В.¹, Карпов О.Э.², Драпкина О.М.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Цель. В рамках проспективного регистра пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), изучить клинико-анамнестические характеристики, фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и отдаленные исходы у больных с кардиоваскулярной мультиморбидностью (КВММ).

Материал и методы. У пациентов с подтвержденным в стационаре COVID-19, включенных в регистр ТАРГЕТ-ВИП, критерием КВММ было наличие двух и более ССЗ: артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий (ФП). Группу с КВММ составили 163 человека, группу без ССЗ – 382. Исходная информация получена из историй болезни, а при наблюдении – из телефонного опроса пациентов через 30-60 сут, 6 и 12 мес, электронных баз данных. Длительность наблюдения составила 13,0±1,5 мес.

Результаты. Возраст постковидных пациентов с КВММ составил 73,7±9,6 лет, без ССЗ – 49,4±12,4 лет ($p<0,001$), доля мужчин – 53,9% и 58,4% ($p=0,34$). В группе с КВММ большинство пациентов имели АГ (92,3-93,3%) и ИБС (90,4-91,4%), реже встречались ХСН (42,7-46,0%) и ФП (42,9-43,4%), преобладало сочетание 3-4 ССЗ (58,9-60,3%). Доля лиц с хроническими некардиальными патологиями была выше при КВММ, чем при отсутствии ССЗ (80,9% и 36,7%, $p<0,001$). Частота назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии за год наблюдения уменьшилась с 56,8% до 51,3% (p для тренда = 0,18). Наиболее выражено снизилась частота назначения антикоагулянтов при ФП: с 89,1% при выписке из стационара до 56,4% через 30-60 сут ($p=0,001$), 57,1% и 53,6% через 6 и 12 мес (p для тренда $<0,001$). Других значимых изменений частоты кардиоваскулярной фармакотерапии не выявлено ($p>0,05$). Среди пациентов с КВММ были выше смертность от всех причин (12,9% и 2,9%, $p<0,001$), частота госпитализаций (34,7% и 9,9%, $p<0,001$), развития нефатального инфаркта миокарда – 2,5% и 0,5% ($p=0,048$). Доля новых случаев ССЗ в группах сравнения составила 5,5% и 3,7% ($p=0,33$). Частота случаев острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)/гриппа была больше в группе без ССЗ – 28,3% против 19,0% ($p=0,02$). COVID-19 повторно перенесли 3,7% больных с КВММ и 1,8% без ССЗ ($p=0,19$).

Заключение. Пациенты с КВММ, перенесшие COVID-19, были старше, имели больше хронических некардиальных заболеваний, чем пациенты без ССЗ. Качество кардиоваскулярной фармакотерапии у больных с КВММ было недостаточным при выписке из стационара, за 12 мес наблюдения имелось незначимое его снижение. Частота назначения антикоагулянтов при ФП снизилась в 1,6 раза через 30-60 сут и в 1,7 раза за год наблюдения. Доля новых случаев ССЗ была небольшой (5,5% и 3,7%), значимо не различалась в группах сравнения. Доля случаев смерти от всех причин, госпитализаций, развития нефатального инфаркта миокарда была значимо выше у пациентов с КВММ, а частота перенесенных ОРВИ/гриппа – у лиц без ССЗ. COVID-19 перенесли повторно 3,7% и 1,8% пациентов, не было значимых различий между группами.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, проспективное наблюдение, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярная мультиморбидность, отдаленные исходы, фармакотерапия, регистр.

Для цитирования: Смирнов А.А., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., Кутишенко Н.П., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Кудрявцева М.М., Лерман О.В., Маковеева А.Н., Окшина Е.Ю., Мальцева А.А., Белова Е.Н., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Карпов О.Э., Драпкина О.М. Клинико-анамнестические характеристики, кардиоваскулярная фармакотерапия и отдаленные исходы у мультиморбидных пациентов, перенесших COVID-19. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):502-509. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-06.

Clinical and Anamnestic Characteristics, Cardiovascular Pharmacotherapy and Long-term Outcomes in Multimorbid Patients after COVID-19

Smirnov A.A.^{1*}, Loukianov M.M.¹, Martsevich S.Yu.¹, Pulin A.A.², Kutishenko N.P.¹, Andreenko E.Yu.¹, Voronina V.P.¹, Dindikova V.A.¹, Dmitrieva N.A.¹, Kudryavtseva M.M.¹, Lerman O.V.¹, Makoveeva A.N.¹, Okshina E.Yu.¹, Maltseva A.A.¹, Belova E.N.¹, Klyashtorniy V.G.¹, Kudryashov E.V.¹, Karpov O.E.², Drapkina O.M.¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation

Aim. To study the clinical and anamnestic characteristics, pharmacotherapy of cardiovascular diseases (CVD) and long-term outcomes in post-COVID-19 patients with cardiovascular multimorbidity (CVMM), enrolled in the prospective hospital registry.

Material and methods. In patients with confirmed COVID-19 included in the TARGET-VIP registry, the CVMM criterion was the presence of two or more CVDs: arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), chronic heart failure (CHF), atrial fibrillation (AF). There were 163 patients in the CVMM group and 382 – in the group without CVD. The information was obtained initially from hospital history sheet, and afterwards – from a telephone survey of patients after 30-60 days, 6 and 12 months, from electronic databases. The follow-up period was 13.0±1.5 months.

Results. The age of post-COVID patients with CVMM was 73.7 ± 9.6 years, without CVD – 49.4 ± 12.4 years ($p < 0.001$), the proportion of men was 53.9% and 58.4% ($p = 0.34$). In the group with CVMM the majority of patients had AH (92.3-93.3%), CHD (90.4-91.4%), and minority – CHF (42.7-46.0%) and AF (42.9-43.4%). The combination of 3-4 CVDs prevailed (58.9-60.3%). The proportion of cases of chronic non-cardiac pathologies was higher in the CVMM group (80.9%) compared to the group without CVD (36.7%; $p < 0.001$). The frequency of proper cardiovascular pharmacotherapy during the follow-up period decreased from 56.8% to 51.3% (p for trend = 0.18). The frequency of anticoagulant therapy in AF decreased significantly: from 89.1% at the discharge from the hospital to 56.4% after 30-60 days ($p = 0.001$), 57.1% and 53.6% after 6 and 12 months of monitoring (p for a trend < 0.001). There were no other significant changes in the frequency of other kinds of the proper cardiovascular pharmacotherapy ($p > 0.05$). There were higher rate of all-cause mortality among patients with CVMM (12.9% vs 2.9%, $p < 0.001$) as well as rates of hospitalization (34.7% and 9.9%, $p < 0.001$) and non-fatal myocardial infarction (MI) – 2.5% vs 0.5% ($p = 0.048$). The proportion of new cases of CVD in the groups with CVMM and without CVD was 5.5% and 3.7% ($p = 0.33$). The incidence of acute respiratory viral infection (ARVI)/influenza was higher in the group without CVD – 28.3% vs 19.0% ($p = 0.02$). The proportion of cases of recurrent COVID-19 in groups with CVMM and without CVD was 3.7% and 1.8% ($p = 0.19$).

Conclusion. Post COVID-19 patients with CVMM were older and had the bigger number of chronic non-cardiac diseases than patients without CVD. The quality of cardiovascular pharmacotherapy in patients with CVMM was insufficient at the discharge from the hospital with following non-significant decrease during 12 months of follow-up. The frequency of anticoagulant therapy in AF decreased by 1.6 times after 30-60 days and by 1.7 times during the year of follow-up. The proportion of new cases of CVD was 5.5% and 3.7% with no significant differences between compared groups. The rate of all-cause mortality, hospitalizations and non-fatal MI was significantly higher in patients with CVMM, but the frequency of ARVI/influenza was significantly higher in patients without CVD. Recurrent COVID-19 was registered in 3.7% and 1.8% of cases, there were no significant differences between compared groups.

Key words: new coronavirus infection, prospective follow-up, cardiovascular diseases, cardiovascular multimorbidity, long-term outcomes, pharmacotherapy, registry.

For citation: Smirnov A.A., Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., Pulin A.A., Kutishenko N.P., Andreenko E.Yu., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Kudryavtseva M.M., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Maltseva A.A., Belova E.N., Klyashstorniy V.G., Kudryashov E.V., Karpov O.E., Drapkina O.M. Clinical and Anamnestic Characteristics, Cardiovascular Pharmacotherapy and Long-term Outcomes in Multimorbid Patients after COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):502-509. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): iluvendor@gmail.com

Received/Поступила: 20.09.2022

Accepted/Принята в печать: 04.10.2022

Введение

Спустя более двух лет с начала пандемии новая коронавирусная инфекция (COVID-19) остается глобальной и острой проблемой. Продолжается активное распространение вируса по всему миру, что вызывает новые волны заболеваемости. Всего зарегистрировано более 605 млн подтвержденных COVID-19 и более 6,4 млн смертельных случаев, ассоциированных с этим заболеванием [1]. Новая коронавирусная инфекция продолжает создавать значительные трудности в работе системы здравоохранения, в том числе – в оказании лечебно-профилактической помощи различным группам пациентов с хронической патологией [2,3].

Созданный в России проспективный госпитальный регистр ТАРГЕТ-ВИП (проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемыми, либо подтвержденными коронавирусной инфекцией и внебольничной Пневмонией) позволяет изучить в клинической практике особенности ведения пациентов, перенесших COVID-19, на фоне хронических заболеваний, включая случаи сердечно-сосудистой мультиморбидности (КВММ), оценить в данной категории больных частоту осуществления должных лекарственных назначений и отдаленные исходы [4,5].

В настоящее время опубликован ряд работ, анализирующих ассоциацию коронавирусной инфекции

COVID-19 и особенностей клинического течения, исходов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и другой хронической патологией. Были получены данные о более высоком риске неблагоприятного прогноза у лиц с COVID-19 на фоне ССЗ [6-14], однако в этих исследованиях не анализировались клинические характеристики, сердечно-сосудистая фармакотерапия и исходы у пациентов с КВММ, в том числе, по данным длительного наблюдения. Лишь в нескольких работах проводился анализ клинического течения и ведения пациентов, перенесших COVID-19 на фоне коморбидных состояний, а также отдаленных исходов [15-17].

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические характеристики, фармакотерапию и отдаленные исходы у больных с КВММ, перенесших COVID-19, по данным проспективного регистра.

Материал и методы

В рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП из числа пациентов, наблюдающихся на амбулаторном этапе после лечения в стационаре с подтвержденным диагнозом COVID-19, сформированы две группы. Дизайн всего исследования на госпитальном и амбулаторном этапах был описан нами ранее [4]. Среди постковидных пациентов группу с КВММ составили 163 человека (возраст $73,7 \pm 9,6$ лет), а группу без ССЗ – 382 человека

(возраст $49,4 \pm 12,4$ лет). Доля мужчин в группах была 53,9% и 58,4% ($p=0,34$). Критерий включения в группу КВММ – наличие двух и более ССЗ, включая артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП). Длительность наблюдения – $13,0 \pm 1,5$ мес после выписки из специализированного стационара. Статус постковидных пациентов в группах с КВММ и без ССЗ оценивался при телефонном опросе и анализе электронных баз данных через 30-60 сут, 6 и 12 мес после выписки из стационара. Статус пациента в группах сравнения удалось оценить за период 12 мес в 96,3% и 98,2% случаев соответственно. Были оценены в динамике клинические характеристики пациентов, структура КВММ, частота появления новых случаев ССЗ и их сочетаний у лиц с КВММ, а также наличие впервые диагностированных ССЗ у лиц без кардиоваскулярного анамнеза. Также на основании данных истории болезни оценено количество случаев диагностированных сахарного диабета, болезней органов дыхания (в том числе, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких), хронической болезни почек (ХБП), болезней органов пищеварения, анемии, онкологических заболеваний и ожирения. По результатам телефонного опроса проведен анализ информации о случаях смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), госпитализаций, острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)/гриппа, повторного COVID-19 за период наблюдения, о назначенной фармакотерапии. Динамика качества кардиоваскулярной фармакотерапии (% соответствия должным назначениям) в течение года после выписки из стационара оценена в динамике только у выживших пациентов с наличием данных всего срока наблюдения ($n=124$).

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Числовые данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или медианы (Me) и межквартильного диапазона (25%; 75%). Статистическая значимость различий числовых данных оценивалась с помощью теста Стьюдента, категориальных данных – с применением критерия хи-квадрат. Для параметров, представляющих бинарные переменные (наличие заболеваний, факт назначения лекарств), осуществлялась оценка значения p для наличия тренда в пропорциях. Для числовых данных (среднее количество ССЗ заболеваний, средняя частота соблюдения обязательных показаний) и для оценки значения « p для тренда» проводилось построение простой однофакторной регрессии (частота соблюдения показаний), либо регрессии Пуассона (число ССЗ заболеваний). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Стати-

стическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 7.0 и Stata 15.0.

Результаты

За период наблюдения в группе с КВММ преобладали АГ (93,3-93,9%) и ИБС (90,9-91,4%). Реже встречались ХСН (44,2-46,0%) и ФП (42,9-44,4%). Значимой динамики данных показателей не было (значение p для тренда составило: для АГ – 0,874; ИБС – 0,863; ХСН – 0,734; ФП – 0,950). В табл. 1 приведена частота наличия различных сочетаний АГ, ИБС, ХСН и ФП (для каждого из сочетаний указаны все имевшиеся из перечисленных ССЗ, чтобы исключить попадание части пациентов более, чем в одну из анализируемых групп). Наиболее частыми сочетаниями являлись: АГ, ИБС, а также АГ, ИБС, ХСН и АГ, ИБС, ХСН, ФП. Обращает на себя внимание факт преобладания лиц с наличием 3-4 ССЗ, при этом среднее число ССЗ составило от $2,72 \pm 0,69$ до $2,74 \pm 0,71$.

В табл. 2 представлены данные о сопутствующих хронических некардиальных заболеваниях в сравниваемых группах. Среди пациентов, перенесших COVID-19 на фоне КВММ, доля лиц с хроническими некардиальными заболеваниями была в 2,2 раза выше, чем среди лиц без ССЗ. В группе с КВММ наиболее часто диагностировали сахарный диабет, болезни органов пищеварения, органов дыхания и ХБП, а в группе без сердечно-сосудистой патологии – болезни органов пищеварения и ХБП.

По сравнению с частотой осуществления должных назначений при выписке из стационара отмечено незначимое снижение средней частоты должных назначений препаратов по обязательным показаниям в течение 12 мес после выписки из стационара с 56,8% до 51,3% ($p=0,185$; табл. 3). Наиболее выраженным и статистически значимым оказалось снижение частоты назначения антикоагулянтов при ФП с момента при выписке из стационара и через 30-60 сут после этого с сохранением последующих более низких, чем в начале наблюдения, показателей через 6 и 12 мес (p для тренда $< 0,001$). Статистически значимых изменений частоты других должных назначений фармакотерапии ССЗ не было выявлено.

За период наблюдения: в группе с КВММ было зарегистрировано 9 случаев (5,5%) новых случаев ССЗ, из них ХСН – 4 случая (2,5%), а также АГ, ИБС без ИМ, ФП, ИМ и МИ по 1 случаю (0,6%). В группе без ССЗ после выписки из стационара за время наблюдения было впервые диагностировано 14 (3,7%) случаев впервые выявленных ССЗ, преимущественно АГ ($n=9$; 2,4%). Значимых различий между группами сравнения не выявлено ($p=0,33$).

В ходе наблюдения получены данные об отдаленных событиях в сравниваемых группах (табл. 4). Через 12

Table 1. Proportion of various combinations of cardiovascular diseases, history of myocardial infarction, cerebral stroke in post-COVID-19 patients with cardiovascular multimorbidity (data from the TARGET-VIP registry)

Таблица 1. Доля случаев различных сочетаний АГ, ИБС, ХСН, ФП и частота наличия ИМ, МИ в анамнезе у больных с КВММ, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)

ССЗ	При выписке из стационара (n=163)	Через 30-60 сут (n=153)	Через 6 мес (n=147)	Через 12 мес (n=140)	р для тренда
АГ+ИБС, n (%)	50 (30,7)	47 (30,7)	46 (31,3)	44 (31,4)	0,867
АГ+ХСН, n (%)	2 (1,2)	2 (1,3)	2 (1,4)	2 (1,4)	0,874
АГ+ФП, n (%)	8 (4,9)	8 (5,2)	6 (4,1)	6 (4,3)	0,696
ИБС+ХСН, n (%)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	0,911
ИБС+ФП, n (%)	5 (3,1)	5 (3,3)	4 (2,7)	4 (2,9)	0,851
ХСН+ФП, n (%)	1 (0,6)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	0,911
АГ+ИБС+ХСН, n (%)	40 (24,5)	35 (22,9)	34 (23,1)	32 (22,9)	0,748
АГ+ИБС+ФП, n (%)	25 (15,3)	24 (15,7)	26 (17,7)	24 (17,1)	0,579
АГ+ХСН+ФП, n (%)	3 (1,8)	3 (2,0)	4 (2,7)	4 (2,9)	0,488
ИБС+ХСН+ФП, n (%)	4 (2,5)	3 (2,0)	3 (2,0)	3 (2,1)	0,862
АГ+ИБС+ХСН+ФП, n (%)	24 (14,7)	24 (15,7)	20 (13,6)	19 (13,6)	0,672
ИМ в анамнезе, n (%)	37 (22,7)	35 (22,9)	31 (21,1)	28 (20,0)	0,517
МИ в анамнезе, n (%)	19 (11,7)	16 (10,5)	15 (10,2)	16 (11,4)	0,917
2 ССЗ, n (%)	67 (41,1)	64 (41,8)	60 (40,8)	58 (41,4)	0,999
3-4 ССЗ, n (%)	96 (58,9)	89 (58,2)	87 (59,2)	82 (58,6)	0,999
Количество ССЗ, n	2,74±0,70	2,74±0,71	2,73±0,69	2,72±0,69	0,928

Данные с учетом появления новых случаев ССЗ и соответствующих или новых назначений кардиоваскулярной фармакотерапии.
КВММ – кардиоваскулярная мультиморбидность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ФП – фибрилляция предсердия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт

мес после выписки из стационара у пациентов с КВММ по сравнению с группой без ССЗ были больше доля случаев смерти от всех причин – в 4,4 раза, частота госпитализаций по любой причине – в 3,5 раза, частота случаев нефатального ИМ – в 5 раз. При этом в более молодой группе пациентов без анамнеза ССЗ частота случаев перенесенных ОРВИ/гриппа была в 1,5 раза больше, чем в группе с КВММ. В группах сравнения значимых различий частоты случаев нефатального МИ и повторно перенесенного COVID-19 не выявлено. За период наблюдения были вакцинированы против SARS-CoV-2 в группах с КВММ и без ССЗ, соответственно: 18,4% (n=30) и 23,3% (n=89) постковидных пациентов, против гриппа – 13,5% (n=22) и 18,3% (n=70) пациентов. В совокупности были вакцинированы против SARS-CoV-2 и/или гриппа 31,9% (n=52) и 41,6% (n=159) человек (p=0,03). Таким образом, постковидные пациенты без фоновых ССЗ за анализируемый период были более привержены вакцинации против вирусных инфекций (COVID-19 и/или гриппа).

Обсуждение

В рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП ранее были обобщены данные о клинико-анамнестических характеристиках, фармакотерапии и отдаленных исходах у больных с ССЗ в целом [4-6], а в данной работе подобный анализ был проведен у части из них, характеризующейся наличием КВММ.

Table 2. Concomitant chronic non-cardiac diseases in post-COVID-19 patients with cardiovascular multimorbidity versus without concomitant cardiovascular diseases (data from the TARGET-VIP registry)

Таблица 2. Сопутствующая хроническая некардиальная патология у больных, перенесших COVID-19 на фоне КВММ и без сопутствующих ССЗ (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП при выписке из стационара)

Диагноз	COVID-19 и КВММ (n=163)	COVID-19 без ССЗ (n=382)	р
Сахарный диабет, n (%)	55 (33,7)	20 (5,2)	<0,001
Болезни органов дыхания, n (%)	31 (19,0)	26 (6,8)	<0,001
ХОБЛ, n (%)	15 (9,2)	5 (1,3)	<0,001
Бронхиальная астма, n (%)	9 (5,5)	8 (2,0)	0,040
Хронические болезни почек, n (%)	47 (28,8)	28 (7,3)	<0,001
Болезни органов пищеварения, n (%)	57 (34,9)	75 (19,6)	0,001
Ожирение, n (%)	10 (6,1)	6 (1,6)	0,004
Анемия, n (%)	15 (9,2)	7 (1,8)	0,001
Онкологические заболевания, n (%)	23 (14,1)	22 (5,8)	0,001
Доля лиц с некардиальными заболеваниями, n (%)	132 (80,9)	140 (36,7)	<0,001
Число диагнозов сопутствующих заболеваний, n	1,5±1,2	0,5±0,8	-
Всего диагнозов (ССЗ и сопутствующих), n	4,2±1,4	-	-

КВММ – кардиоваскулярная мультиморбидность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Table 3. Changes in prescribing prognostic significant pharmacotherapy for cardiovascular diseases in post-COVID-19 patients with cardiovascular multimorbidity

Таблица 3. Динамика назначений прогностически значимой фармакотерапии по поводу ССЗ больным перенесших COVID-19 на фоне KBMM (n=124)

Лекарственная терапия и показание	При выписке из стационара	Через 30-60 сут	Через 6 мес	Через 12 мес	p для тренда
Антигипертензивная терапия при АГ	81,6% (93 из 114)	83,3% (95 из 114)	80,9% (93 из 115)	77,4% (89 из 115)	0,361
ИАПФ/БРА при ХСН	51,9% (27 из 52)	55,8% (29 из 52)	45,3% (24 из 53)	50,9% (27 из 53)	0,665
ИАПФ/БРА при ПИКС	68,0% (17 из 25)	69,2% (18 из 26)	57,7% (15 из 26)	50,0% (13 из 26)	0,128
ИАПФ при перенесенном МИ	21,4% (3 из 14)	28,6% (4 из 14)	28,6% (4 из 14)	20,0% (3 из 15)	0,920
β-АБ при ХСН	55,8% (29 из 52)	40,4% (21 из 52)	39,6% (21 из 53)	43,4% (23 из 53)	0,220
β-АБ при ПИКС	72,0% (18 из 25)	53,9% (14 из 26)	57,7% (15 из 26)	53,9% (14 из 26)	0,252
Статины при ИБС	36,0% (40 из 111)	31,5% (35 из 111)	33,9% (38 из 112)	35,7% (40 из 112)	0,942
Статины при перенесенном МИ	42,9% (6 из 14)	50,0% (7 из 14)	57,1% (8 из 14)	40,0% (6 из 15)	0,961
Антикоагулянты при ФП	89,1% (49 из 55)	56,4% (31 из 55)	57,1% (32 из 56)	53,6% (30 из 56)	<0,001
Антиагреганты при ИБС без ФП	38,2% (26 из 68)	47,1% (32 из 68)	46,3% (31 из 67)	47,8% (32 из 67)	0,305
Средняя частота соблюдения обязательных показаний	56,8±30,9% (308 из 530)	52,2±32,8% (286 из 532)	51,5±31,6% (281 из 536)	51,3±34,3% (277 из 538)	0,185

KBMM – кардиоваскулярная мультиморбидность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФП – фибрилляция предсердия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, МИ – мозговой инсульт, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, β-АБ – бета-адреноблокаторы. Показатели оценены только у выживших пациентов с наличием данных на все сроки наблюдения (n=124).

За 12 мес наблюдения не выявлено значимой динамики структуры KBMM, частоты наличия различных сочетаний ССЗ и среднего их числа в группе мультиморбидных пациентов. При этом наиболее частыми ССЗ среди постковидных пациентов были АГ и ИБС, что было показано также и в ряде других публикаций [4,5,12,13].

В нашем исследовании выявлено, что хронические некардиальные заболевания наблюдались у 80,9% постковидных пациентов с KBMM, что было в 2,2 раза больше, чем у лиц без ССЗ (36,7%). Более высокая частота наличия хронических некардиальных заболеваний при KBMM была обусловлена как более старшим возрастом (в среднем на 24 года), так и наличием ряда общих факторов риска развития ССЗ и некардиальных заболеваний, некоторых общих механизмов патогенеза. При этом многочисленными исследованиями показано, что сочетание KBMM и хронической некардиальной патологии ассоциировано с более высоким риском неблагоприятных событий [19].

В работе Н.М. Salah и соавт. оценивались пациенты, выписанные после госпитального лечения по поводу COVID-19 [10]. Среди них также отмечалась большая доля пациентов с наличием некардиальной патологии (болезни органов дыхания – 7%, СД – 24%, ХБП – 11%, ожирение – 22%), среди ССЗ случаи АГ составили 42%, а ИБС – 8% (это несколько меньше, чем в нашей работе). Однако некардиальная патология и ССЗ анализировались авторами как отдельные заболевания без оценки их в структуре мультиморбидности [10].

Качество медикаментозной терапии было недостаточным как в стационаре, так и на последующем ам-

Table 4. Prevalence of events during follow-up in post-COVID-19 patients with cardiovascular multimorbidity versus without concomitant cardiovascular diseases

Таблица 4. Число событий за период наблюдения у пациентов после COVID-19 с KBMM и без ССЗ

События за 12 мес после госпитализации	COVID-19 и KBMM (n=163)	COVID-19 без ССЗ (n=382)	p
Смерть	21 (12,9)	11 (2,9)	<0,001
Нефатальный ИМ	4 (2,5)	2 (0,5)	0,048
Нефатальный МИ	2 (1,2)	2 (0,5)	0,380
Госпитализация	55 (34,7)	38 (9,9)	<0,001
ОРВИ / грипп	31 (19,0)	108 (28,3)	0,020
Повторный COVID-19	6 (3,7)	7 (1,8)	0,190

KBMM – кардиоваскулярная мультиморбидность, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

булаторном этапе. Значимой динамики за год наблюдения в целом не выявлено. При этом обращает на себя внимание выраженное снижение частоты назначения должной антикоагулянтной терапии при ФП (в 1,6 раза) уже через 30-60 сут после выписки из стационара, сохраняющееся и при дальнейшем наблюдении. Высокая частота назначения антикоагулянтов при выписке из стационара у данной категории больных (89,1%) была обусловлена тем, что как тяжелое течение COVID-19, так и ФП являются показаниями к антикоагулянтной терапии [17, 18]. Однако в постгоспитальном периоде перенесенная коронавирусная ин-

фекция является показанием к проведению антикоагулянтной терапии лишь в течение 30 сут [2]. Возможно, поэтому у значительной части пациентов с ФП прием антикоагулянтов был необоснованно прекращен на амбулаторном этапе.

В нашем исследовании доля случаев смерти от всех причин, госпитализаций, развития нефатального ИМ за год наблюдения была значимо выше у больных с КВММ, чем при отсутствии ССЗ. При этом частота вышеуказанных неблагоприятных событий за анализируемый период, приведенная другими исследователями, в целом существенно не отличалась от таковой у постковидных больных с фоновыми ССЗ. По результатам исследования W.T. Leijte и соавт. среди пациентов, перенесших COVID-19, смертность от всех причин за период 2,6 мес составила 6,4%, повторных госпитализаций – 11,7% [12]. Также в этом исследовании была выявлена значительно более высокая смертность после COVID-19 среди пожилых пациентов. Однако в данной работе не оценивалась ассоциация смертности и таких факторов, как наличие сопутствующих ССЗ и некардиальных заболеваний [12]. Похожие данные об отдаленных исходах получены в исследовании российских авторов, в котором смертность от всех причин за период наблюдения 3-7 мес составила 4,4%, частота госпитализаций – 17%, при этом более половины (58,8%) госпитализаций были по поводу ССЗ [13]. Данные о том, что пациенты более старших возрастных групп подвержены большим последствиям перенесенной инфекции, были представлены также в работе D. Ayoubkhanі и соавт., согласно которой риск смерти, повторной госпитализации после перенесенной новой коронавирусной инфекции, был значимо выше для лиц в возрасте 70 лет и старше [8].

В нашем исследовании частота выявления новых случаев ССЗ за год наблюдения постковидных пациентов с КВММ и без ССЗ была небольшой (5,5% и 3,7% соответственно) и значимо не различалась между группами. В работе O. Ogungbe и соавт. у 20% пациентов, перенесших COVID-19, впервые был выявлен повышенный уровень АД, хотя не уточняется, в какой части из этих случаев АД регистрировалась повторно и устанавливался диагноз этого заболевания [11]. В работе Y. Xie и соавт. отмечается, что через 12 мес у выживших после COVID-19 повышается риск развития ССЗ и их осложнений. При этом сердечно-сосудистые осложнения могут развиваться даже у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском. Однако в данной работе не оценивались исходы в группе более высокого риска, таких, как пациенты с КВММ [9].

Частота случаев ОРВИ/гриппа в нашем исследовании была значимо ниже (в 1,5 раза) у постковидных пациентов при КВММ, чем при отсутствии ССЗ, что, возможно, было обусловлено более молодым воз-

растом лиц без ССЗ и их большей социальной активностью, которая подразумевает большее число контактов с другими людьми и более высокий риск заражения вирусными инфекциями [23]. В группах сравнения не выявлено значимых различий доли пациентов, перенесших COVID-19 повторно в течение периода наблюдения.

Необходимо отметить, что для уточнения значимости тенденции на постгоспитальном этапе лечения к снижению частоты назначения должной кардиоваскулярной фармакотерапии, а также определения значимости различий частоты развития повторной новой коронавирусной инфекции между группами сравнения важны результаты более длительного наблюдения на сроки 24-36 мес после COVID-19.

Таким образом, настоящее исследование показало, что пациенты, перенесшие COVID-19 на фоне КВММ, являются прогностически более неблагоприятной группой, чем лица без фоновых ССЗ. Пациенты с КВММ являются группой высокого сердечно-сосудистого риска вне зависимости от факта перенесенной новой коронавирусной инфекции, требуют тщательного динамического наблюдения, контроля качества кардиоваскулярной фармакотерапии [24]. Вопрос о том, насколько у больных с КВММ возрастает риск неблагоприятных событий после COVID-19, будет уточнен по результатам сравнения групп пациентов с КВММ, перенесших и не переносивших новую коронавирусную инфекцию, в частности, по данным проспективных регистров лиц с ССЗ.

Ограничения исследования. В ходе наблюдения получено относительно небольшое число случаев отдаленных исходов, что не позволяет судить о значимых различиях по ряду событий. Для уточнения значимости различий между группами постковидных пациентов с КВММ и без ССЗ по ряду показателей (частота случаев повторной новой коронавирусной инфекции, нефатального МИ, доля вакцинированных против SARS-CoV-2, динамика качества кардиоваскулярной фармакотерапии, число случаев новых ССЗ) необходимо дальнейшее наблюдение с более длительными сроками – 24 и 36 месяцев.

Закключение

По данным проспективного наблюдения пациентов после госпитального лечения по поводу COVID-19 выявлено, что группа с КВММ по сравнению с группой без ССЗ характеризовалась более старшим возрастом и более высокой частотой сопутствующих хронических некардиальных заболеваний – в 2,2 раза. Качество кардиоваскулярной фармакотерапии при выписке из стационара было недостаточным, а в течение 12 мес последующего наблюдения имело место его незначимое снижение. Единственным значимым изменением

качества медикаментозного лечения ССЗ было снижение частоты назначения антикоагулянтов при ФП – в 1,6 раза за первые 30-60 сут наблюдения и в 1,7 раза – через 6 и 12 мес. Доля новых случаев ССЗ была небольшой и значимо не различалась в группах сравнения (5,5% и 3,7%). За период наблюдения у пациентов с КВММ доля случаев смерти от всех причин была в 4,4 раза больше, частота госпитализаций – в 3,5 раза больше, чем у лиц без кардиоваскулярной патологии. Однако частота перенесенных ОРВИ и гриппа была значимо выше (в 1,5 раза) в группе пациентов без ССЗ. Частота случаев нефатального МИ и повторной новой коронавирусной инфекции была небольшой и существенно не различались в сравниваемых группах. Таким образом, пациенты, перенесшие COVID-19 на фоне КВММ, имели более неблагоприятный отдаленный прогноз, связанный с фоновой кардиоваскулярной патологией, однако частота случаев перенесенных ОРВИ/гриппа была выше у постковидных

пациентов без ССЗ. Постковидные пациенты без фоновых ССЗ за анализируемый период были более подвержены вакцинации против вирусных инфекций (COVID-19 и/или гриппа). Целесообразно продолжение наблюдения пациентов с целью уточнения значимости различий частоты повторных случаев COVID-19 в группах сравнения, в том числе, с учетом статуса вакцинации против вируса SARS-CoV-2.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке НМИЦ терапии и профилактической медицины, Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.

Funding. The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center.

References / Литература

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update, 31 August 2022 [cited 2022 Aug 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---14-september-2022>.
2. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) (version 16 of 18.08.2022). Temporary methodological recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022 (In Russ.) [Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 16 от 18.08.2022). Временные методические рекомендации. М.: МЗ РФ; 2022].
3. Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Aleksanyan LA, et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(3):2601 (In Russ.) [Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А., и др. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(3):2601. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2601].
4. Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Experience of creating and the first results of the prospective hospital registry of patients with suspected or confirmed coronavirus infection (COVID-19) and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP). The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(8):6-13 (In Russ.) [Драпкина О.М., Карпов О.Е., Лукьянов М.М., и др. Опыт создания и первые результаты проспективного госпитального регистра пациентов с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP). Профилактическая Медицина. 2020;23(8):6-13]. DOI:10.17116/profmed.2020230816.
5. Drapkina OM, Karpov OE, Loukianov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(6):2727 (In Russ.) [Драпкина О.М., Карпов О.Е., Лукьянов М.М., и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (TARGET-VIP): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(6):2727]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2727.
6. Lukyanov MM, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Long-term outcomes in patients after COVID-19: data from the TARGET-VIP registry. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3):4912 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра TARGET-VIP). Российский Кардиологический Журнал. 2022;27(3):4912]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4912.
7. Kamenskaya OV, Klinkova AS, Loginova IYu, et al. Single-center register of myocardial revascularization in patients with coronary artery disease and acute coronary syndrome in the context of COVID-19 pandemic. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(6):2876 (In Russ.) [Каменская О.В., Клинова А.С., Логинова И.Ю., и др. Результаты одноцентрового регистра реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом на фоне пандемии COVID-19. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2021;20(6):2876]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2876.
8. Ayoubkhani D, Khunti K, Iyan VN, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. BMJ. 2021;372:n693. DOI:10.1136/bmj.n693.
9. Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022;28(3):583-90. DOI:10.1038/s41591-022-01689-3.
10. Salah HM, Fudim M, O'Neil ST, et al. Post-recovery COVID-19 and incident heart failure in the National COVID Cohort Collaborative (N3C) study. Nat Commun. 2022;13(1):4117. DOI:10.1038/s41467-022-31834-y.
11. Ogunjibe O, Gilotra NA., Davidson PM, et al. Cardiac Post-acute Sequelae symptoms of SARS-CoV-2 in Community-Dwelling Adults: Cross-sectional Study. MedRxiv. 2022.07.05.22277260. DOI:10.1101/2022.07.05.22277260.
12. Leijte WT, Wagemaker NMM, van Kraaij TDA, et al. Sterfte en heropname na ziekenhuisopname met covid-19 [Mortality and re-admission after hospitalization with COVID-19]. Ned Tijdschr Geneesk. 2020 Nov 19;164:D5423 (In Dutch).
13. Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(2):118-26 (In Russ.) [Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(2):118-26]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-04-03.
14. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI., Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4165 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (AKTIV SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4165]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4165.
15. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4708 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. от имени группы соавторов. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (AKTIV SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 мес наблюдения). Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(10):4708]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4708.
16. Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1):4287 (In Russ.) [Конради А.О., Виллевалде С.В., Дупляков Д.В., и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(1):4287]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4287.
17. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.

18. Arakelyan MG, Bockeria L.A., Vasilieva EYu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(7):4594 (In Russ.) [Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(7):4594]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594.
19. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66 (In Russ.) Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(1):5-66. DOI:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
20. Glybochko PV, Fomin VV, Avdeev SN, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2020;29(2):21-9 (In Russ.) [Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клиническая Фармакология и Терапия. 2020;29(2):21-9]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
21. Xie J, Prats-Urbe A, Feng Q, et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Incident Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients With COVID-19. JAMA Intern Med. 2022;182(10):1063-70. DOI:10.1001/jamainternmed.2022.3858.
22. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry ("Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2"). Kardiologija. 2021;61(9):20-32 (In Russ.) [Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2). Кардиология. 2021;61(9):20-32]. DOI:10.18087/cardio.2021.9.n1680.
23. Lukyanov MM, Martsevich SYu, Pulin AA, et al. Dynamics of age characteristics and prevalence of concomitant cardiovascular and non-cardiovascular diseases in patients hospitalized with COVID-19 during epidemic wave: data from TARGET-VIP registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(8):3106 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Пулин А.А., и др. Динамика возрастных показателей, частоты коморбидных сердечно-сосудистых и некардиальных заболеваний среди больных, госпитализированных по поводу COVID-19, в течение эпидемической волны (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП). Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2021;20(8):3106]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3106.
24. Drapkina OM, Drozdova LYu, Boytsov SA, et al.: Outpatient care for patients with chronic diseases subject to outpatient care in the context of the COVID-19 pandemic. Interim guidelines. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(3-2):4-41 (In Russ.) [Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Бойцов С.А. и др.: Оказание амбулаторно-поликлинической медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями, подлежащими диспансерному наблюдению, в условиях пандемии COVID-19. Временные методические рекомендации. Профилактическая Медицина. 2020;23(3-2):4-41]. DOI:10.17116/profmed2020230324.

About the Authors/Сведения об авторах:

Смирнов Александр Андреевич [Alexandr A. Smirnov]
eLibrary SPIN 9990-6942, ORCID 0000-0002-6061-2565

Лукьянов Михаил Михайлович [Mikhail M. Loukianov]
eLibrary SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Пулин Андрей Алексеевич [Andrey A. Pulin]
eLibrary SPIN 3099-1412, ORCID 0000-0002-9499-4979

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Андреевко Елена Юрьевна [Elena Yu. Andreenko]
eLibrary SPIN 7009-8609, ORCID 0000-0001-7167-3067

Воронина Виктория Петровна [Victoria P. Voronina]
eLibrary SPIN 1490-6451, ORCID 0000-0001-5603-7038

Диндикова Валерия Александровна [Valeriya A. Dindikova]
eLibrary SPIN 7560-6567, ORCID 0000-0001-6826-860X

Дмитриева Надежда Анатольевна [Nadezhda A. Dmitrieva]
eLibrary SPIN 9174-4234, ORCID 0000-0001-8119-9645

Кудрявцева Мария Максимовна [Maria M. Kudryavtseva]
eLibrary SPIN 4771-6648, ORCID 0000-0001-8846-8481

Лерман Ольга Викторовна [Olga V. Lerman]
eLibrary SPIN 8287-5726, ORCID 0000-0002-3299-1078

Маковеева Анна Николаевна [Anna N. Makoveeva]
eLibrary SPIN 3506-5016, ORCID 0000-0002-9111-8738

Окшина Елена Юрьевна [Elena Yu. Okshina]
eLibrary SPIN 5470-7190, ORCID 0000-0001-7891-3721

Мальцева Алина Андреевна [Alina A. Maltseva]
eLibrary SPIN 6276-1327, ORCID 0000-0003-4024-8281

Белова Екатерина Николаевна [Ekaterina N. Belova]
eLibrary SPIN 3534-0038, ORCID 0000-0002-8169-8919

Кляшторный Владислав Георгиевич [Vladislav G. Klyashtorny]
eLibrary SPIN 3918-9762, ORCID 0000-0002-5501-5731

Кудряшов Егор Николаевич [Egor V. Kudryashov]
eLibrary SPIN 6981-8726, ORCID 0000-0002-7010-9277

Карпов Олег Эдуардович [Oleg E. Karpov]
eLibrary SPIN 7101-2274, ORCID 0000-0002-5227-0657

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Роль структурированной телефонной поддержки в формировании способности к самопомощи у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Картамышева Е.Д.^{1*}, Лопатин Ю.М.^{1,2}

¹ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия

² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель. Изучить влияние структурированной телефонной поддержки на способность к самопомощи у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) за 12 мес наблюдения.

Материал и методы. Самопомощь оценивалась с использованием шкалы The Self-care of Heart Failure Index (SCHFI, version 6.2) у больных ХСН II-IV функционального класса по NYHA (n=130; возраст 63,2±9,6 лет; 70,8% мужчин) с фракцией выброса левого желудочка 47,1±11,6% и ишемической этиологией ХСН в 78,5% случаях. Пациенты были рандомизированы на группы стандартного (контроля) и активного амбулаторного наблюдения (дополнительные контакты по телефону или переписка с помощью доступных мессенджеров – структурированная телефонная поддержка). Все пациенты получали терапию ХСН согласно актуальным российским клиническим рекомендациям. Показатели оценивались исходно и через 12 мес наблюдения.

Результаты. За 12 мес общая сумма баллов по шкале SCHFI значимо выросла на 62% в группе телефонной поддержки и на 34,7% – в группе сравнения (p<0,001). Значимое максимальное улучшение суммы баллов отмечалось в разделе В данной шкалы (управление самопомощью) у пациентов группы с телефонной поддержкой (на 100%; p<0,001). Выявлено улучшение клинического состояния и повышение толерантности к физическим нагрузкам в обеих группах, несколько большее – в группе телефонной поддержки (p>0,05), однако не было получено статистически значимых различий по приему основных групп препаратов и достижению их целевых дозировок (p>0,05).

Заключение. В ходе исследования было установлено положительное влияние структурированной телефонной поддержки на показатели способности к самопомощи и клиническое состояние пациентов с ХСН, хотя оно и не достигало максимально возможных допустимых значений. Необходимы дальнейшие исследования по оценке способности к самопомощи у больных ХСН.

Ключевые слова: способность к самопомощи, сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Картамышева Е.Д., Лопатин Ю.М. Роль структурированной телефонной поддержки в формировании способности к самопомощи у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):510-515. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-02

The Role of Structured Telephone Support in the Development of Self-care in Comorbid Patients with Chronic Heart Failure

Kartamysheva E.D.^{1*}, Lopatin Y.M.^{1,2}

¹ Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Aim. To research the effect of structured telephone support on the self-care in comorbid patients with chronic heart failure (CHF) over 12 months of follow-up.

Material and methods. Self-care was assessed using The Self-care of Heart Failure Index (SCHFI, version 6.2) in 130 patients with CHF II-IV functional class according to NYHA, mean age 63.2±9.6 years old, left ventricular ejection fraction averaged 47.1±11.6%, men (70.8%) and patients with ischemic etiology of CHF (78.5%) prevailed. After fixed simple randomization by the envelope method, the patients were divided into groups of standard (control) and active outpatient follow-up (additional telephone contacts or correspondence using available messengers – structured telephone support). All patients received CHF therapy in accordance with the current Russian clinical guidelines. The indicators evaluated initially and after 12 months of follow-up.

Results. Over 12 months, total SCHFI scores increased significantly by 62% in the telephone support group and by 34.7% in the comparison group (p<0.001). A significant maximum improvement in the score was noted in section B of this scale (self-care management) in patients in the telephone support group (by 100%; p<0.001). There was an improvement in the clinical condition and an increase in exercise tolerance in both groups, somewhat more in the telephone support group (p>0.05). However, there were no statistically significant differences in the intake of the main groups of drugs and the achievement of their target dosages (p>0.05).

Conclusion. The study found a positive effect of structured telephone support on the self-care and the clinical condition of patients with CHF, although it did not reach the maximum possible acceptable values. Further studies are need to assess the self-care in patients with CHF.

Key words: self-care, heart failure, chronic heart failure.

For citation: Kartamysheva E.D., Lopatin Y.M. The Role of Structured Telephone Support in the Development of Self-care in Comorbid Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):510-515. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-02

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): katerina.kartamysheva@yandex.ru

Received/Поступила: 02.01.2022

Accepted/Принята в печать: 21.06.2022

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день остается одной из значимых проблем современного здравоохранения [1-3]. Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении ХСН, число таких больных продолжает неуклонно расти [1-3].

Очевидно, что улучшение и поддержание на хорошем уровне показателей самоконтроля и самопомощи, осуществление регулярного мониторинга, своевременное обращение за медицинской помощью являются важными компонентами, повышающими эффективность ведения и управления ХСН, этим вопросам уделяется большое внимание в современных рекомендациях [1-4].

Главной стратегией снижения смертности от ХСН является назначение болезнью-модифицирующих лекарственных препаратов с доказанной эффективностью и достижение их целевых доз [1,2,5]. По данным различных регистров, фактическое применение этих препаратов и их дозировки значительно отличаются от необходимых согласно рекомендациям, и часто являются необоснованными [6-8]. Кроме того, успех терапии заключается в преемственности работы госпитального и амбулаторного звена здравоохранения, динамическом наблюдении пациентов и сотрудничестве с врачами других специальностей [3,8], что позволяет предотвращать повторные госпитализации и улучшить клинические исходы [5]. Низкая приверженность к лечению больных ХСН ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания, снижением уровня физической активности, ухудшением качества жизни, высоким риском госпитализаций и летальности [4,5,8].

Существуют разные модели обучения и мониторинга для пациентов с ХСН, включая использование различных печатных и видеоматериалов, интернет-ресурсов, а также дополнительные телефонные или личные контакты с медицинскими работниками. Ряд авторов в своих работах ранее продемонстрировал эффективность применения различных вмешательств (включающих обучение, телефонный мониторинг и других) в плане улучшения отдельных результатов (качества жизни, частоты и длительности госпитализаций, смертности) [9,10]. Однако в результатах этих исследований не было продемонстрировано влияние активного амбулаторного наблюдения на способность к самопомощи в процессе длительного наблюдения.

Цель исследования – изучить влияние активного амбулаторного наблюдения (включающего структурированную телефонную поддержку) на способность к самопомощи у коморбидных пациентов с ХСН за 12-месячный период.

Материал и методы

Пациенты с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA (n=130), имеющие хотя бы одно сопутствующее заболевание, были последовательно включены в исследование в соответствии с критериями включения и при условии отсутствия критериев невключения. Критерии включения: возраст от 18 до 80 лет, наличие ХСН II-IV ФК, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: острый коронарный синдром, кардиохирургическое или чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе давностью <30 дней до включения в исследование, невозможность чтения и понимания русского языка, дезориентация. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Good Clinical Practice, принципами Хельсинкской декларации, и было одобрено региональным исследовательским этическим комитетом. Все участники исследования дали письменное информированное согласие на участие.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов на 2 группы по 65 человек – активного (основная группа) и стандартного амбулаторного наблюдения (контрольная группа). Верификация ХСН проводилась с учетом наличия клинических симптомов и признаков, а также данных эхокардиографии. В связи с тем, что N-концевой пропептид натриуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) определялся не у всех пациентов, он не был включен в окончательные расчеты. Все пациенты получали терапию ХСН согласно действующим российским клиническим рекомендациям [1]. С больными обеих групп проводились обучающие занятия, раздавались обучающие материалы, разработанные Обществом специалистов по сердечной недостаточности Российской Федерации, а также рекомендовалось посещение общеевропейского сайта для пациентов с ХСН на русском языке www.heartfailurematters.org. Были предусмотрены обязательные контрольные визиты через 3, 6 и 12 мес. В группе активного наблюдения с пациентами дополнительно контактировали по телефону или с помощью современных доступных мессенджеров (Viber, WhatsApp) – структурированная телефонная поддержка не реже 1 р/мес (между запланированными визитами), а при необходимости – чаще. Во время телефонного контакта или переписки пациенту задавались вопросы (из структурированного телефонного опросника) [11], касающиеся самочувствия, выраженности симптомов ХСН, выполнения рекомендаций по лечению, а также госпитализаций, при необходимости пациенту давались дополнительные рекомендации, или он приглашался на досрочный визит.

Способность к самопомощи оценивалась с помощью валидированной нами ранее русскоязычной версии шкалы The Self-care of Heart Failure Index (SCHFI,

version 6.2), состоящей из трех разделов: А – обеспечение самопомощи, В – управление, С – уверенность [12]. Анализ клинических проявлений СН проводился с помощью шкалы оценки клинического состояния больного ХСН (ШОКС) [1], а толерантность к физическим нагрузкам оценивалась по результатам теста шестиминутной ходьбы [1].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Statistica 16.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего значения (М) и среднеквадратичного отклонения (SD) или медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%; 75%), а также в виде процентных долей. Для сравнительного анализа переменных использовались критерии Манна-Уитни (для независимых переменных), Вилкоксона (для зависимых переменных), хи-квадрат по Пирсону и таблицы сопряженности. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходно по социально-демографическим, этиологическим, клиническим характеристикам, а также терапии больные обеих групп статистически значимо не различались ($p > 0,05$). В группе телефонной поддержки [45 мужчин и 20 женщин; возраст $63,4 \pm 8,8$

года; фракция выброса (ФВ ЛЖ) $45,8 \pm 12,2\%$] преобладали пациенты со II ФК ХСН ($n=43$; $66,1\%$). В группе контроля (47 мужчин и 18 женщин; возраст $63,0 \pm 10,3$ года; ФВ ЛЖ $48,3 \pm 11,0\%$) большинство пациентов имели II ФК ХСН ($n=47$; $72,3\%$). В основной группе 21 (32,3%) пациент с ХСН имел умеренно сниженную ФВ ЛЖ (40-49%), 19 (29,2%) – сниженную ФВ ЛЖ ($< 40\%$). В контрольной группе умеренно сниженная ФВ ЛЖ наблюдалась у 20 (30,8%) пациентов, сниженная ФВ ЛЖ – у 12 (18,4%) пациентов.

Статистически значимых различий между исходными общей суммой баллов, показателями разделов шкалы SCHFI в обеих группах выявлено не было (табл. 1). За период наблюдения отмечалось увеличение общей суммы баллов, свидетельствующее об улучшении способности к самопомощи. В группе с телефонной поддержкой данный показатель увеличился на 62%, в контрольной группе – на 34,7%, различия итоговых результатов обеих групп были статистически значимыми. В группе телефонной поддержки количество пациентов с хорошим уровнем самопомощи (за условный уровень принято 210 баллов – по 70 баллов за каждый раздел шкалы) увеличилось в 25 раз, а в группе контроля – в 4,3 раза по сравнению с исходным значением.

Table 1. Changes in the studied parameters in groups

Таблица 1. Динамика изучаемых показателей в группах

Параметр	Группа телефонной поддержки (n=65)			Группа контроля (n=65)		
	Исходно	Через 12 мес	p	Исходно	Через 12 мес	p
Шкала SCHFI, баллы	137 (108; 167)	222 (212; 230)	<0,001*	134 (112; 154)	181 (159; 207)	<0,001* <0,001†
• раздел А	50 (33; 57)	67 (60; 70)	<0,001*	40 (33; 53)	60 (47; 67)	<0,001* 0,004†
• раздел В	45 (35; 70)	90 (80; 95)	<0,001*	50 (30; 60)	70 (55; 80)	<0,001* <0,001†
• раздел С	39 (28; 50)	67 (67; 72)	<0,001*	44 (33; 61)	56 (44; 67)	<0,001* <0,001†
ФВ ЛЖ, %	$45,8 \pm 12,2$	$48,0 \pm 11,9$	<0,001*	$48,3 \pm 11,0$	$49,8 \pm 9,4$	>0,05*
ШОКС, баллы	5 (4; 7)	4 (3; 5)	<0,001*	5 (4; 6)	4 (3; 6)	<0,001*
6МШТ, м	$280,3 \pm 99,7$	$314,8 \pm 85,6$	<0,001*	$291,6 \pm 75,2$	$312,7 \pm 65,6$	<0,001* >0,05†
Фармакотерапия						
иАПФ, n (%)	44 (67,7)	37 (56,9)	>0,05*	36 (55,4)	35 (54,7)	>0,05*
БРА, n (%)	12 (18,5)	23 (35,4)	0,030*	14 (21,5)	22 (34,4)	>0,05*
Бета-адреноблокаторы, n (%)	54 (83,1)	63 (96,9)	0,009*	54 (83,1)	60 (93,8)	>0,05*
Петлевые диуретики, n (%)	34 (52,3)	40 (61,5)	>0,05*	30 (46,2)	36 (56,3)	>0,05*
АМКР, n (%)	35 (53,8)	49 (75,4)	0,010*	26 (40)	42 (65,6)	0,002*
Антикоагулянты, n (%)	21 (32,3)	30 (46,2)	>0,05*	11 (16,9)	18 (28,1)	>0,05*
SCHFI – The Self-Care of Heart Failure Index, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка ШОКС – шкала оценки клинического состояния, 6МШТ – 6-минутный шаговый тест, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов						

Было отмечено увеличение медианы баллов по разделу А за год как в группе телефонной поддержки (на 34%), так и в контрольной группе (на 50%), при этом различия показателей групп были значимыми ($p=0,004$). Хороший уровень обеспечения самопомощи к концу исследования был выявлен в 6 раз чаще у пациентов основной группы, в контрольной группе – в 2,2 раза.

По разделу В отмечалось увеличение показателя к концу наблюдения в активной группе на 100%, и меньшее в группе контроля – на 40%, различия итоговых показателей обеих групп были значимыми ($p<0,001$). Хорошее управление самопомощью через год продемонстрировали в 3,3 раза больше пациентов основной группы и в 4,1 раза больше больных из контрольной группы, однако процент прироста суммы баллов и исходное число больных с хорошим управлением самопомощью были выше в первой группе.

Значимый прирост баллов раздела С через 12 мес был отмечен у пациентов группы активного наблюдения на 71,8%, в меньшей степени в группе контроля – на 27,3, результаты в конце периода наблюдения различались статистически значимо ($p<0,001$). Уверенность в самопомощи на хорошем уровне исходно была практически у одинакового количества пациентов в обеих группах, которое за время исследования увеличилось в основной группе в 6,4 раза, и лишь в 1,8 раз – в контрольной.

Исходно контролировал массу тела лишь 31 (23,9%) больной, однако через 12 мес наблюдения количество пациентов выросло до 108 (83,7%), большинство были из группы телефонной поддержки ($n=63$; 58,3%). Численность больных, контролирующей отечность нижних конечностей, увеличилась с 60 (46,2%) до 120 (93%), и составила 63 (97%) пациента в активной группе. Соблюдали диету в начале исследования 58 (44,6%) больных, а к концу – 113 (87,6%), среди которых большинство ($n=63$; 55,8%) вновь были из основной группы. Незначительно изменилось за год количество больных, придерживающихся рекомендованной физической активности – с 44 (33,8%) до 49 (38%), и было практически равным в обеих группах. В целом количество приверженных врачебным рекомендациям пациентов изначально было внушительным, возросло за исследуемый период с 119 (91,5%) до 127 (98,4%), и составило 65 (100%) в группе телефонной поддержки. Кроме того, в ходе исследования значимо возросло число пациентов, уверенных в контроле за симптомами ХСН – с 26 (20,0%) до 101 (78,3%), более выражено – в группе телефонной поддержки ($n=62$; 95,4%).

За время исследования не было выявлено статистически значимых различий между группами по частоте приема основных групп препаратов и достижению

их целевых дозировок. На 15,9% снизилось применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у пациентов группы телефонной поддержки и на 2,8% – в группе контроля (см. табл. 1). Напротив, возросло применение блокаторов рецепторов ангиотензина II – основной группе на 91,7%, и на 57,1% – в контроле. Препараты ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина исходно принимали только по 1 пациенту в обеих группах, спустя 12 мес – 5 пациентов в активной группе ($p>0,05$) и 1 – в контрольной ($p>0,05$). Увеличился прием бета-адреноблокаторов на 16,7% у пациентов в группе с телефонной поддержкой, а без нее – на 11,1%.

Наблюдался рост применения петлевых диуретиков в группе активного наблюдения на 17,6%, в группе контроля – на 20%. Также увеличилась частота назначения антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) через 12 мес на 40% в основной и на 61,5% – в контрольной группах. Прием препаратов групп АМКР и петлевых диуретиков одновременно вырос на 22,2% в группе с телефонной поддержкой (с 27 до 33; $p>0,05$), и на 66,7% – в группе контроля (с 15 до 25; $p=0,05$).

Частота назначения антикоагулянтов увеличилась у пациентов в обеих группах: на 42,9% в группе с телефонной поддержкой, и на 63,6% в группе контроля.

Улучшение способности к самопомощи, наблюдающееся в обеих группах, в свою очередь нашло отражение в значимом позитивном изменении следующих клинико-инструментальных характеристик, более выраженное в группе пациентов с телефонной поддержкой: так, отмечалось увеличение пациентов со II ФК ХСН на 14% в группе телефонной поддержки (с 43 до 49; $p>0,05$) и на 12,8% – в контрольной группе (с 47 до 53; $p>0,05$). За исследуемый период отмечался значимый прирост ФВ ЛЖ в активной группе (на 4,8%), в отличие от незначимой динамики в контрольной группе (на 3,1%). Медиана суммы баллов по ШОКС больного ХСН значимо уменьшилась на 20% за 12 мес в первой и второй группах. По данным теста шестиминутной ходьбы среднее значение пройденной дистанции за время исследования значимо возросло на 12,3% у пациентов группы телефонной поддержки и на 7,2% – в контрольной группе. Однако различия между показателями групп были незначимыми.

Обсуждение

Пациенты обеих групп в данном исследовании продемонстрировали изначально низкий уровень способности к самопомощи в общем и по разделам шкалы SCHFI, который в дальнейшем претерпел положительные изменения, аналогично результатам исследователей из Китая (период наблюдения до 6 мес)

[10]. Более значимое улучшение показателей способности к самопомощи было у больных в группе телефонной поддержки, как и в вышеупомянутом исследовании с использованием специализированной медицинской интернет-платформы и опроса медицинских сестер [10].

По данным нашего исследования, максимальное улучшение показателя отмечалось по разделу В (управление самопомощью) у пациентов обеих групп, ожидаемо лучше – в группе с телефонной поддержкой. Наряду с этим наблюдалось значимое улучшение обеспечения самопомощи (раздел А) в обеих группах, при этом его хороший уровень был выявлен в 6 раз чаще у пациентов из группы телефонной поддержки по сравнению с контрольной (лишь в 2,2 раза). Вероятнее всего, это обусловлено как наличием исходного уровня базовых знаний пациентов о симптомах ХСН и принятии дополнительных мер при ухудшении самочувствия, так и закреплением полученных знаний в ходе обучения и динамического наблюдения. Также значимо повысилась уверенность в самопомощи (раздел С) в группе телефонной поддержки по сравнению с контрольной группой. Все это, скорее всего, связано с наличием дополнительной возможности у пациентов этой группы общения с доктором, обсуждением интересующих вопросов. За 12 мес было выявлено значительное увеличение количества пациентов с хорошим уровнем самопомощи в общем и по отдельным компонентам, более выраженное в группе с телефонной поддержкой. Увеличилась доля пациентов, контролирующая массу тела, отечность нижних конечностей, придерживающихся рекомендаций.

На фоне обучения и дополнительной телефонной поддержки удалось достигнуть улучшения способности к самопомощи в обеих группах (более выраженное в группе телефонной поддержки), что позитивно повлияло на ФК, ФВ ЛЖ, клиническое состояние, толерантность к физическим нагрузкам.

В ходе исследования не выявлено статистически значимых различий по приему основных групп препаратов и достижению их целевых дозировок. При этом доля пациентов, принимающих препараты в дозе 75-100% от целевой, к концу исследования варьировала в группе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента от 40 до 46%, блокаторов рецепторов ангиотензина II – от 18,2 до 21,7%, бета-адреноблокаторов – от 10 до 15,8%, АМКР – от 35,7 до 55,1%, петлевых диуретиков – от 50 до 72,5%, препарат группы ингибиторов ангиотензиновых рецепторов и неприлизина во всех случаях применялся в дозировках 50% от целевой. В первой группе лишь 2 пациента исходно и 1 через год принимали антикоагулянт в до-

зировке 50% от целевой, остальные – в целевых дозировках, в контрольной же группе к 12-му месяцу наблюдения 2 пациента самостоятельно сократили дозу антикоагулянта на 50%, остальные продолжили принимать препарат в прежней дозе. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшей разработки мероприятий по повышению приверженности к терапии и достижению целевых доз препаратов.

Данное исследование является первым, результаты которого доказали, что такое дополнение к стандартному ведению пациентов с ХСН, как телефонный контакт или переписка с помощью современных доступных мессенджеров, позволило значительно улучшить способность к самопомощи и другие показатели за 12 мес наблюдения. Несомненно, того уровня способности к самопомощи, которого удалось достичь за исследуемый период, было достаточно для улучшения состояния и прогноза больных, хотя остается резерв для достижения максимальных возможных показателей.

Необходимо продолжить поиск наиболее эффективных методов оптимизации ведения больных ХСН, которые будут способствовать коррекции образа жизни, улучшению состояния и качества жизни, навыков самопомощи, повышению приверженности к немедикаментозному и медикаментозному лечению, профилактике декомпенсаций ХСН, а также улучшению взаимодействия медицинских работников с пациентами.

Ограничения исследования. Возможно, уровень способности к самопомощи мог быть и выше при условии участия в исследовании большего количества пациентов в рамках нескольких центров. Не исключено влияние на итоговые показатели того, что часть пациентов из обеих групп, включенных в данное исследование, уже наблюдались в центре ранее и имели некоторые знания о СН. Нельзя не отметить, что оценка пациентами своего самочувствия и способности к самопомощи носит субъективный характер.

Заключение

В ходе данного исследования было установлено положительное влияние структурированной телефонной поддержки на способность к самопомощи, приверженность рекомендациям и клиническое состояние пациентов с ХСН, хотя показатели и не достигали максимально возможных значений. Безусловно, необходимо проведение дополнительных исследований по оценке способности к самопомощи у больных ХСН, включающих большее количество пациентов с более длительным периодом наблюдения для изучения долгосрочного влияния на способность к самопомощи

различных факторов, отдаленных последствий и изменения в поведении пациентов с ХСН.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Tereshchenko SN, Galyavich AS, Uskach TM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Галаявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая Сердечная Недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. McDonagh TA, 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Villevalde SV, Soloveva AE, Zvartau NE, et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S3):4558 (In Russ.) [Виллвалде С.В., Соловьева А.Е., Звартану Н.Э., и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. Российский Кардиологический Журнал. 2021;26(S3):4558]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4558.
4. Toukhsati SR, Driscoll A, Hare DL. Patient Self-management in Chronic Heart Failure - Establishing Concordance Between Guidelines and Practice. *Card Fail Rev*. 2015;1(2):128-31. DOI:10.15420/cfr.2015.1.2.128.
5. Vinogradova NG, Tiurin AA, Fomin IV, et al. Patients after acute decompensation of Heart Failure: adherence to self-monitoring and treatment depending on the mode of outpatient monitoring. *Kardiologia*. 2020;60(5):25-34 (In Russ.) [Виноградова Н.Г., Тюрин А.А., Фомин И.В., и др. Пациенты после острой декомпенсации сердечной недостаточности: приверженность к самоконтролю и лечению в зависимости от условий амбулаторного наблюдения. Кардиология. 2020;60(5):25-34]. DOI:10.18087/cardio.2020.5.n1022.
6. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation. *Kardiologia*. 2015;55(10):13-21 (In Russ.) [Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;55(10):13-21]. DOI:10.18565/cardio.2015.10.5-13.
7. Cowie MK, Schöpe J, Wagenpfeil S, et al. Patient factors associated with titration of medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY international registry. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):861-871. DOI:10.1002/ehf2.13237.
8. Larina VN, Leonova MV, Bondarenkova AA, et al. Patient compliance and physicians' adherence to guidelines on heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2398 (In Russ.) [Ларина В.Н., Леонова М.В., Бондаренкова А.А., и др. Приверженность пациентов медикаментозной терапии и врачей клиническим рекомендациям по хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(2):2398]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2398.
9. McAlister F, Stewart S, Ferrua S, et al. Multi-disciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk of admission: A systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):810-9. DOI:10.1016/j.jacc.2004.05.055.
10. Sun J, Zhang ZW, Ma YX, et al. Application of self-care based on full-course individualized health education in patients with chronic heart failure and its influencing factors. *World J Clin Cases*. 2019;7(16):2165-75. DOI:10.12998/wjcc.v7.i16.2165.
11. Boytsov SA, Ageev FT, Blankova ZN, et al. Guidelines for nurses in the cabinet of patients with heart failure. Moscow: National medical research center of cardiology, Society of Heart Failure Specialists; 2020 (In Russ.) [Бойцов С.А., Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н. и др. Методические рекомендации для медицинских сестер кабинета больных сердечной недостаточностью. Москва: НМИЦ кардиологии, ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»; 2020].
12. Kartamysheva ED, Lopatin YuM. Validity and reliability of the Russian-language version of the Self-Care of Heart Failure Index in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3639 (In Russ.) [Картамышева Е.Д., Лопатин Ю.М. Валидность и надежность русскоязычной версии шкалы The Self-Care of Heart Failure Index у больных с хронической сердечной недостаточностью. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(1):3639]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-1-3639.

About the Authors/Сведения об авторах:

Картамышева Екатерина Дмитриевна
[Ekaterina D. Kartamysheva]

eLibrary SPIN 2026-1808, ORCID 0000-0002-9873-9254

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Волгоградского областного клинического кардиологического центра.

Funding: The study was performed with the support of the Volgograd Regional Clinical Cardiology Center.

Лопатин Юрий Михайлович [Yury M. Lopatin]

eLibrary SPIN 4850-3618, ORCID 0000-0001-8744-7144

Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения

Подзолков В.И., Брагина А.Е.*, Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Баятина Д.А.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить частоту избыточной толщины паранефральной жировой ткани (ПНЖТ) и ее взаимосвязь с антропометрическими индексами ожирения.

Материал и методы. Обследованы 372 пациента (152 мужчины и 220 женщин), средний возраст $63,5 \pm 13,3$ лет. Проведены измерения роста, веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ), соотношения ОТ/рост, сагиттального абдоминального диаметра, процента жира в организме, площади поверхности тела, индекса ожирения тела и индекса висцерального ожирения. Всем исследуемым была выполнена мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости. Определение толщины ПНЖТ проводилось на одном срезе на уровне левой почечной вены.

Результаты. В обследуемой группе ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ был у 27%, у 28% была выявлена повышенная масса тела, у 45% – ожирение. Медиана толщины ПНЖТ составила 1,61 (1,03; 2,46) см. Выявлены корреляции толщины ПНЖТ с уровнем глюкозы плазмы крови натощак ($r=0,64$, $p<0,05$) и мочевой кислоты ($r=0,46$, $p<0,05$). Граница нормальной ориентировочной нормы толщины ПНЖТ составила 1,91 см. Частота паранефрального ожирения составила 9,9% среди лиц с нормальной массой тела, 29,3% среди лиц с избыточной массой тела, 66,1% в группе с ожирением 1 степени, 67,7% – 2 степени и 90,1% – 3 степени. При проведении корреляционного анализа была выявлена значимая положительная связь между объемом ПНЖТ со всеми индексами ожирения, кроме индекса висцерального ожирения и индекса ожирения тела: с ИМТ ($r=0,43$, $p<0,05$), ОТ ($r=0,57$, $p<0,05$), сагиттальным абдоминальным диаметром ($r=0,58$, $p<0,05$), процентом жира в организме ($r=0,48$, $p<0,05$), ОТ/рост ($r=0,46$, $p<0,05$) и площадью поверхности тела ($r=0,58$, $p<0,05$).

Заключение. Избыточная ПНЖТ может выявляться изолированно без внешних антропометрических признаков ожирения, будучи при этом активным компонентом метаболических нарушений, свойственных ожирению. Наиболее значимыми индексами для выявления паранефрального ожирения могут быть ОТ, сагиттальный абдоминальный диаметр и площадь поверхности тела.

Ключевые слова: ожирение, эктопическая жировая ткань, индексы ожирения, паранефральная жировая ткань

Для цитирования: Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К., Родионова Ю.Н., Баятина Д.А. Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):516-521. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-04.

Pararenal Fat Tissue: Rate of Pararenal Obesity and Relation with Anthropometric Indices of Obesity

Podzolkov V.I., Bragina A.E.*, Osadchiy K.K., Rodionova J.N., Bayutina D.A.

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

Aim. To study a rate of excessive pararenal fat tissue (PRFT) thickness and its relationship with anthropometric obesity indices.

Material and methods. 372 patients (152 men and 220 women) were included in the study, the average age was 63.5 ± 13.3 years. There were measured: height, weight, waist circumference (WC), hip circumference (HC), body mass index (BMI), WC/height ratio, sagittal abdominal diameter (SAD), body fat percentage (BFP), body surface area (BSA), body adiposity index (BAI) and visceral obesity index (VAI). All subjects underwent abdominal multispiral computed tomography. PRFT thickness was detected on a single slice at the level of the left renal vein.

Results. 27% of the examined group had BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, 28% – excessive body mass, 45% – obesity. The median PRFT thickness was 1.61 (1.03; 2.46) cm. There were correlations between PRFT thickness and glucose ($r=0,64$, $p<0,05$) and uric acid ($r=0,46$, $p<0,05$) levels. The threshold of referential PRFT thickness was 1,91 cm. The rate of pararenal obesity was 9,9% among those with normal body mass, 29,3% in excessive body mass, 66,1% – in 1 class obesity, 67,7% – in 2 class, and 90,1% – in 3 class. The correlation analysis revealed a significant positive correlation between the PRFT thickness and obesity indices with exception of VAI and BAI: with BMI ($r=0.43$, $p<0.05$), WC ($r=0.57$, $p<0.05$), SAD ($r=0.58$, $p<0.05$), BFP ($r=0.48$, $p<0.05$), WC/height ratio ($r=0.46$, $p<0.05$), and BSA ($r=0.58$, $p<0.05$).

Conclusion. Excessive PRFT may be detected isolated without any external anthropometric signs of obesity, wherein it is an active component of metabolic disorders typical for obesity. The most significant indices for the detection of pararenal obesity may be WC, SAD, and BSA.

Keywords: obesity, ectopic fat tissue, obesity indices, pararenal fat tissue.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Osadchiy K.K., Rodionova J.N., Bayutina D.A. Pararenalfat Tissue: Rate of Pararenal Obesity and Relation with Anthropometric Indices of Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):516-521. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): anna.bragina@mail.ru

Received/Поступила: 07.06.2022

Accepted/Принята в печать: 01.10.2022

Введение

Эпидемия ожирения стала одной из основных проблем современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения за последние 40 лет количество людей с ожирением увеличилось практически вдвое [1]. Избыточная масса тела способствует развитию и прогрессированию основных факторов риска хронической болезни почек (ХБП), в том числе, артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета и дислипидемии [2], а также вызывает развитие специфической, ассоциированной с ожирением гломерулопатии [3]. Особо значимым фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП является висцеральный тип ожирения [4]. Так, в многоцентровом исследовании с участием 20282 пациентов с АГ из 26 стран установлено, что увеличение окружности талии (ОТ) связано с развитием микроальбуминурии независимо от индекса массы тела (ИМТ) [5]. В другом исследовании с участием 22480 пациентов старше 18 лет продемонстрировано увеличение частоты встречаемости ХБП с 6,9% до 25,2% по мере увеличения доли висцерального жира, измеренной методом биоимпедансометрии [4].

Развитие и увеличение доступности и чувствительности визуализирующих методик, в том числе, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии способствовало пониманию того, что накопление жировой ткани происходит не только подкожно или в области большого сальника, но внутри и вокруг органов и тканей – по ходу сосудов, вокруг сердца и почек [6]. Данные депо рассматриваются в качестве эктопической жировой ткани. В последнее время активно обсуждается значение дисфункциональной эктопической жировой ткани в генезе дисфункции органов, окруженных избыточной жировой тканью [6,7].

Одной из разновидностей депо эктопической жировой ткани является паранефральная жировая ткань (ПНЖТ), расположенная между паренхимой почек и почечной фасцией [8]. В субисследовании в рамках Framingham Heart Study было показано, что избыточное накопление ПНЖТ связано с увеличением риска развития АГ в 2,12 раза и ХБП – в 2,3 раза независимо от ИМТ и избыточной массы висцеральной жировой ткани [9]. В исследовании G. Geraci и соавт. была показана связь между толщиной ПНЖТ, измеренной ультразвуковым методом, и снижением скорости клубочковой фильтрации независимо от других показателей ожирения у больных АГ [10]. В китайском исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была выявлена связь толщины ПНЖТ с микроальбуминурией [11]. Нами выявлена связь ПНЖТ с дисфункцией почек у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Основным методом выявления ПНЖТ является МСКТ, которая позволяет верифицировать и измерять жировые депо различной локализации, однако, учитывая высокую стоимость данного метода, лучевую нагрузку на пациента, трудоемкость выполнения, а также необходимость наличия специально обученного персонала их применение в качестве скринингового метода ограничено [6].

Для диагностики ожирения разработаны различные индексы, большинство из которых просты и доступны [13]. Они основаны на антропометрических данных, таких как рост, вес и окружность талии (ОТ), в части из них также используются биохимические показатели. Некоторые индексы ожирения широко применимы в рутинной клинической практике, в том числе, индекс массы тела (ИМТ) и ОТ, другие используются реже, и их диагностическая значимость по-прежнему обсуждается [13]. Помимо этого, в литературе отсутствуют данные о связи этих индексов с толщиной ПНЖТ в российской популяции, что могло бы прояснить вопрос о возможности их применения для выявления дисфункциональной ПНЖТ.

Цель исследования – изучить частоту избыточной толщины ПНЖТ и ее взаимосвязь с антропометрическими индексами ожирения.

Материал и методы

Проведено одноцентровое когортное исследование пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения Университетской клинической больницы № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все участники подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета от 22.01.2021г. (протокол №01-21).

В исследование были включены 372 пациента (152 мужчины и 220 женщин).

Критерии включения: возраст > 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: симптоматическая АГ, клинические проявления ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни, хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса, нарушения сердечного ритма, воспалительные заболевания любой этиологии, сахарный диабет 1 и 2 типов, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания.

Для оценки выраженности висцерального ожирения всем пациентам проводили антропометрические измерения: определение роста, веса, ОТ, окружность

бедер (ОБ), отношение ОТ (см)/рост (см); рассчитывали ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м)². Процент жира в организме был рассчитан методом биоимпедансометрии, проводился на аппарате «InnerScan V» (модель ВС-545N), натошак, в легкой одежде и без обуви. Определение сагиттального абдоминального диаметра проводили в положении лежа на спине, с помощью линейки измеряли условный перпендикуляр от верхнего края туловища на уровне подвздошного гребня до поверхности, на которой лежал обследуемый [14]. Площадь поверхности тела была рассчитана по формуле Мостеллера [15].

Индекс висцерального ожирения (Visceral Adiposity Index, VAI) рассчитывался для мужчин по формуле [16]:

$$VAI = \left(\frac{ОТ(см)}{39,68} + (1,88 \times ИМТ) \right) \times \frac{TГ (ммоль/л)}{1,03} \times \frac{1,31}{ЛПВП (ммоль/л)}$$

для женщин [16]:

$$VAI = \left(\frac{ОТ(см)}{36,58} + (1,89 \times ИМТ) \right) \times \frac{TГ (ммоль/л)}{0,81} \times \frac{1,52}{ЛПВП (ммоль/л)}$$

Индекс ожирения тела (Body Adiposity Index) был рассчитан по формуле [17]:

$$\text{Индекс ожирения тела} = \frac{\text{Окружность бедер(см)}}{\text{Рост(м)} \times \sqrt{\text{Рост(м)}}} - 18$$

Степень АГ определяли в соответствии с актуальными рекомендациями Российского кардиологического общества по АГ у взрослых [18].

Всем пациентам выполнялась рентгеновская компьютерная томография забрюшинного пространства в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с пиковым напряжением на трубке 120 кВ и автоматическим выбором силы тока в диапазоне от 100 до 500 мА, с толщиной среза 1 мм. Определение толщины ПНЖТ, состоящей из пара- и периренальной жировой клетчатки, проводилось на одном срезе на уровне левой почечной вены путем измерения толщины ретро-ренального жира вертикально от нижнего полюса левой почки до точки соединения мышц спины и внутренней поверхности брюшной стенки в соответствии с методикой, описанной L. Goldenberg и соавт. [19].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25%;

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the examined patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Параметр	Значение
Пол: муж/жен, n (%)	152 (41) / 220 (59)
Возраст, годы	63,5±13,3
Вес, кг	85,4±19,5
Избыточная масса тела (25 кг/м ² <ИМТ<30 кг/м ²), n (%)	104 (28)
Ожирение (ИМТ≥30кг/м ²), n (%)	167 (45)
Степень ожирения 1/2/3, %	58/28/14
Артериальная гипертензия, n (%)	306 (82)
Дислипидемия, n (%)	311 (84)
ИМТ – индекс массы тела	

75%). При межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, при внутригрупповом сравнении двух независимых выборок – непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническо-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Частота АГ в исследуемой когорте составила 82%. Уровень ИМТ выше нормы был выявлен у 73% обследованных лиц. У всех пациентов с ИМТ>30 кг/м² имелся абдоминальный тип ожирения.

Медиана толщины ПНЖТ в обследованной когорте составила 1,61 (1,03; 2,46) см. В зависимости от ИМТ выявлены различия толщины ПНЖТ (рис. 1), которая у лиц с ожирением оказалась значимо больше таковой при нормальной и избыточной массе тела.

При корреляционном анализе выявлены значимые связи толщины ПНЖТ с сыровоточным уровнем глюкозы натошак ($r=0,64$, $p<0,05$) и мочевого кислоты (0,46, $p<0,05$).

Для расчета ориентировочных нормативов толщины ПНЖТ из общей когорты обследованных пациентов для последующего анализа были исключены пациенты с АГ, дислипидемией и ИМТ≥30кг/м². Таким образом, была выделена группа условно здоровых пациентов ($n=34$) была рассчитана толщина ПНЖТ >90-го перцентиля, что рассматривалось в качестве избыточной толщины ПНЖТ. Граница ориентировочной нормы толщины ПНЖТ составила 1,91 см. Рассчитана частота избыточной толщины ПНЖТ в зависимости от ИМТ (рис. 2). У пациентов с ожирением она оказалась значимо выше по сравнению с лицами с нормальной и избыточной массой тела. Однако, как видно из рисунка, паранефральное ожирение отсутствует у 9,9%

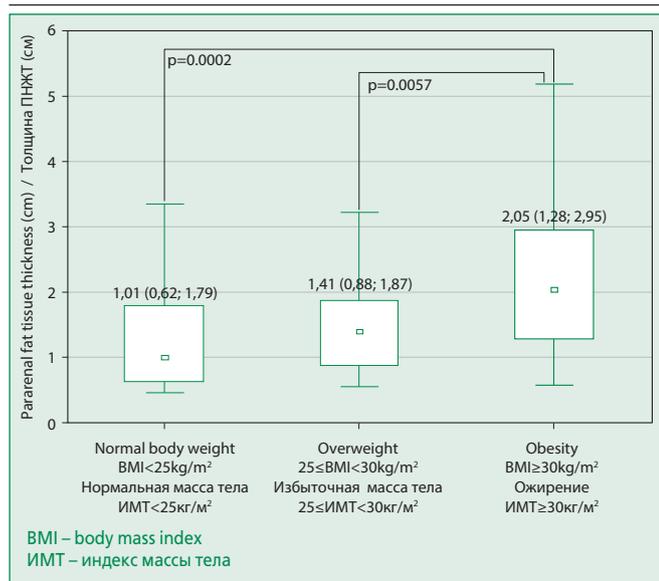


Figure 1. Average values of pararenal fat tissue thickness in patients with normal weight, overweight and obesity

Рисунок 1. Средние значения толщины ПНЖТ у пациентов с нормальным весом, избыточной массой тела и ожирением

пациентов с ожирением 3 степени, и наоборот, является у 17% лиц с нормальной массой тела.

С целью оценки целесообразности тестирования имеющихся индексов ожирения для выявления паранефрального ожирения проведен корреляционный анализ толщины ПНЖТ с рядом индексов ожирения (табл. 2). Выявлены значимые положительные корреляции толщины ПНЖТ с большинством проанализи-

зированных индексов, за исключением индекса ожирения тела и индекса висцерального ожирения. Наибольший коэффициент корреляции ($r > 0,5$) получен для ОТ, сагиттального абдоминального диаметра и площади поверхности тела.

Обсуждение

Поражение почек – одно из самых прогностически неблагоприятных системных проявлений ожирения в связи с риском развития терминальной почечной недостаточности, а также сердечно-сосудистых осложнений [2, 20]. Увеличение ПНЖТ способствует развитию почечной дисфункции и АГ посредством механического сдавления сосудов, увеличения интерстициального давления в почках [21], синтеза адипоцитами дисфункциональной ПНЖТ провоспалительных, проатерогенных, профибротических биологических активных веществ, потенцирующих процессы оксидативного стресса, воспаления и фиброза в почках [22], а также прямой липотоксичности [23].

В обследованной когорте получены данные, свидетельствующие о том, что ожирение сопровождается большей толщиной ПНЖТ. Выявлена значимо более высокая толщина ПНЖТ у пациентов с избыточной массой тела и ожирением при сравнении с группой пациентов с нормальной массой тела.

Наряду с этим нами показано, что избыточная ПНЖТ может быть выявлена у пациентов с нормальной массой тела. И наоборот, пациенты с ожирением, диагностированным на основании расчета ИМТ, могут иметь нормальную толщину ПНЖТ. Сходные данные

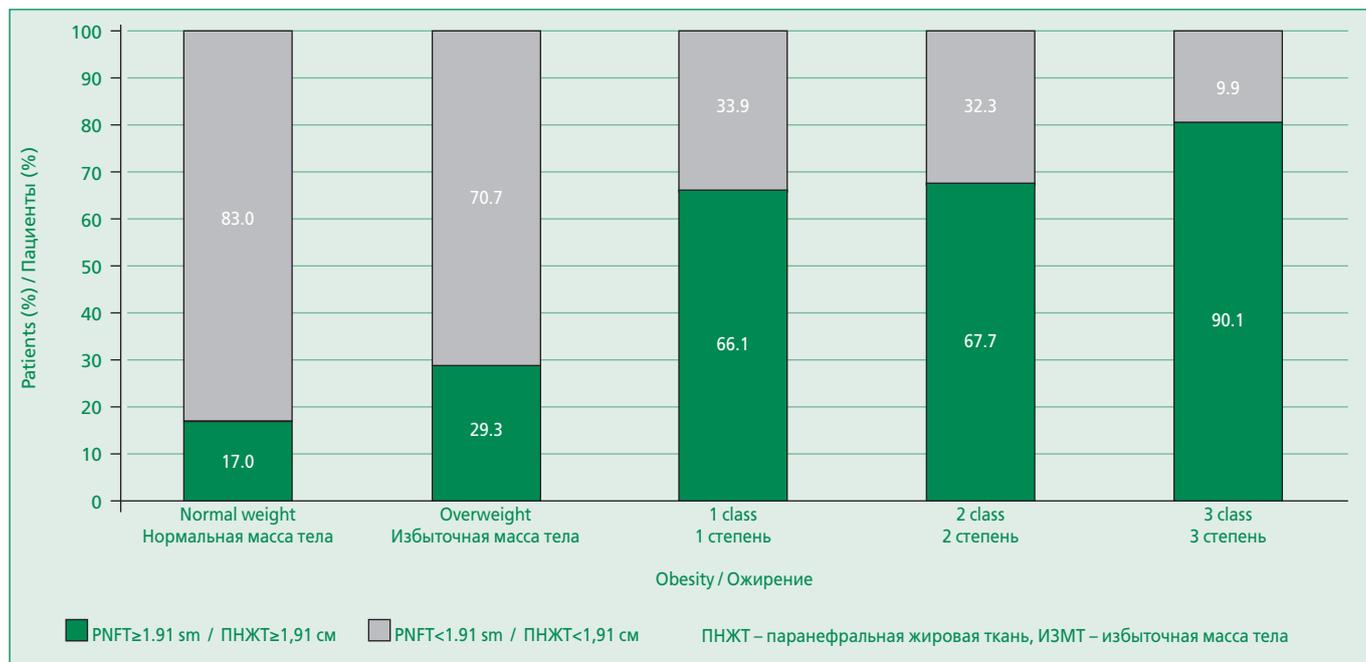


Figure 2. Frequency of pararenal obesity depending on body mass index ($\chi^2=19.91$, $p<0.001$)

Рисунок 2. Частота паранефрального ожирения в зависимости от ИМТ ($\chi^2=19,91$; $p<0,001$)

Table 2. Obesity indices and their relationship with the pararenal fat tissue thickness

Таблица 2. Индексы ожирения и их связь с толщиной ПНЖТ

Параметр	Значение	Коэффициент корреляции с толщиной ПНЖТ	p
ИМТ, кг/м ²	30,1±6,2	0,43	<0,05
ОТ, см	103,1± 16,6	0,57	<0,05
ОТ/рост	0,6±0,1	0,46	<0,05
Сагиттальный абдоминальный диаметр, см	21,3±3,7	0,58	<0,05
Индекс ожирения тела	32,4±8,2	-0,11	>0,05
Индекс висцерального ожирения	3,35±2,86	0,17	>0,05
Процент жира в организме, %	34,6±8,3	0,48	<0,05
Площадь поверхности тела, м ²	1,98±0,25	0,57	<0,05

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии

были получены в субисследовании Framingham Heart Study в отношении перикардиальной жировой ткани [24]. Учитывая взаимосвязь толщины ПНЖТ с наличием почечной дисфункции [9–12], а также с метаболическими факторами, возникает вопрос о необходимости метода выявления паранефрального ожирения. Золотым стандартом определения эктопической жировой ткани, в том числе и ПНЖТ, является МСКТ [6], но высокая стоимость, наличие излучения и оператор-зависимость являются существенным препятствием для его использования с этой целью в повседневной врачебной практике.

В связи с этим определенный интерес представляет тестирование различных индексов ожирения для выявления ПНЖТ. Наиболее распространенными в рутинной практике индексами являются ИМТ и ОТ, реже применяется отношение ОТ/рост. Разработаны более сложные антропометрические измерения, в том числе – сагиттальный абдоминальный диаметр, индекс ожирения тела, а также включающие в свою формулу биохимические параметры (индекс висцерального ожирения) для определения состава тела используются специальные инструментальные методики – биоимпедансометрия. Большинство из них являются доступными в повседневной врачебной практике, не сопряжены с какими-либо рисками для пациента, не требуют дополнительных временных и материальных затрат.

В ряде исследований показана связь различных индексов ожирения с дисфункцией почек и неблагоприятными исходами у пациентов с ХБП, в том числе, ИМТ [25,26], ОТ [25,27] и ОТ/рост [26]. Однако, несмотря на высокую информативность антропометрических методов в отношении выявления подкожного ожирения, их значимость для выявления эктопического жирового депо менее очевидна [6]. Имеются единичные зарубежные публикации о связи толщины ПНЖТ с индексами ожирения. Так, в работе G. Gegeci и соавт. проанализирована связь ПНЖТ с такими показателями, как ИМТ, ОТ, ОТ/рост у 296 пациентов с АГ [10]. В ис-

следовании выявлена значимая корреляция толщины ПНЖТ с ИМТ ($r=0,484$), ОТ ($r=0,461$), ОТ/рост ($r=0,353$) и площадью поверхности тела ($r=0,420$). еще в одном исследовании М.А. Ricci и соавт. проводилась оценка взаимосвязи ПНЖТ с ИМТ и ОТ у 284 пациентов с морбидным ожирением более молодого по сравнению с нашей когортой возраста (44 года), которым планировалось проведение бариатрического хирургического вмешательства. Коэффициенты корреляции в данном исследовании составили 0,396 для связи толщины ПНЖТ с ИМТ и 0,468 – с ОТ [28]. Отличием нашей когорты являлось наличие более широкого спектра пациентов, в том числе, не только с АГ и морбидным ожирением. Кроме этого, подобная работа впервые выполнена в российской популяции с использованием большего количества индексов ожирения. В нашем исследовании получены сопоставимые результаты корреляционного анализа толщины ПНЖТ и ИМТ. Наиболее высокие коэффициенты корреляции выявлены для ОТ ($r=0,57$), сагиттального абдоминального диаметра ($r=0,58$) и площади поверхности тела ($r=0,58$), в то время как для ИМТ он был ниже ($r=0,43$). Критика ИМТ как маркера ожирения широко представлена в литературе. Обсуждается тот факт, что этот индекс не отражает истинного объема жировой ткани в организме [27,29], не позволяет стратифицировать пациентов по уровню распространенности метаболических факторов риска ССЗ [30]. Рядом авторов высказывается мнение о том, что такие антропометрические индексы, как ОТ и ОТ/рост превосходят ИМТ в качестве скрининга кардиометаболического риска и ХБП [31,32]. Сходные данные о более высоком коэффициенте корреляции ОТ с толщиной ПНЖТ получены нами.

Ограничения исследования. В качестве ограничения исследования можно указать относительно небольшой объем когорты для расчета нормативов ПНЖТ, что требует дальнейших исследований в этой области.

Заключение

Избыточная ПНЖТ, будучи связанной с метаболическими нарушениями, может выявляться изолированно без внешних антропометрических признаков ожирения, при этом наиболее значимыми индексами для выявления паранефрального ожирения могут быть ОТ, сагиттальный абдоминальный диаметр и площадь поверхности тела.

References / Литература

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. DOI:10.1056/NEJMoa1614362.
2. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-30. DOI:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
3. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001;59(4):1498-509. DOI:10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x.
4. Kang SH, Cho KH, Park JW, et al. Association of visceral fat area with chronic kidney disease and metabolic syndrome risk in the general population: analysis using multi-frequency bioimpedance. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(3):223-30. DOI:10.1159/000368498.
5. Thoenes M, Reil JC, Khan BV et al. Abdominal obesity is associated with microalbuminuria and an elevated cardiovascular risk profile in patients with hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(4):577-85. DOI:10.2147/vhrm.s5207.
6. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715-25. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
7. Bragina AE, Tarzimanova AI, Osadchiy KK, et al. Ectopic fat depots: physiological role and impact on cardiovascular disease continuum. *Russian Open Medical Journal.* 2022;11:e0104. DOI:10.15275/ru-somj.2022.0104.
8. Liu BX, Sun W, Kong XQ. Perirenal fat: a unique fat pad and potential target for cardiovascular disease. *Angiology.* 2018;70(7):584-93. DOI:10.1177/0003319718799967.
9. Foster MC, Hwang SJ, Porter SA, et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2011;58(5):784-90. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315.
10. Geraci G, Zammuto MM, Mattina A, et al. Para-perirenal distribution of body fat is associated with reduced glomerular filtration rate regardless of other indices of adiposity in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(10):1438-46. DOI:10.1111/jch.13366.
11. Shen FC, Cheng BC, Chen JF. Peri-renal fat thickness is positively associated with the urine albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(4):345-9. DOI:10.1016/j.orcp.2020.06.006.
12. Bragina AE, Osadchiy KK, Rodionova JN, et al. Pararenal Fat and Renal Dysfunction in Patients without Significant Cardiovascular Disease. *Am J Nephrol.* 2022;53:416-22. DOI:10.1159/000522311.
13. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases. National clinical guidelines [cited 2022 Jan 10]. Available from: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf (In Russ.) [Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации [цитировано 10.01.2022]. Доступно из: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf].
14. Sjöström CD, Lissner L, Sjöström L. Relationships between changes in body composition and changes in cardiovascular risk factors: the SOS Intervention Study. *Swedish Obese Subjects.* *Obes Res.* 1997;5(6):519-30. DOI:10.1002/j.1550-8528.1997.tb00572.x.
15. Si S, Tewara MA, Ji X, et al. Body surface area, height, and body fat percentage as more sensitive risk factors of cancer and cardiovascular disease. *Cancer Med.* 2020;9(12):4433-46. DOI:10.1002/cam4.3076.
16. Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, et al. Visceral Adiposity Index (VAI) Is Predictive of an Altered Adipokine Profile in Patients with Type 2 Diabetes. *Plos One.* 2014;9(3):e91969. DOI:10.1371/journal.pone.0091969.

About the Authors / Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Брагина Анна Евгеньевна [Anna E. Bragina]
eLibrary SPIN 3753-5539, ORCID 0000-0002-2699-1610

Осадчий Константин Константинович [Konstantin K. Osadchiy]
ORCID 0000-0001-8202-4492

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding: The study was performed with the support of the Sechenov University.

17. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(5):1083-9. DOI:10.1038/oby.2011.38.
18. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский Кардиологический Журнал.* 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
19. Goldenberg L, Saliba W, Hayeq H, et al. The impact of abdominal fat on abdominal aorta calcification measured on non-enhanced CT. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(49):e13233. DOI:10.1097/MD.00000000000013233.
20. Bobkova IN, Gussaova SS, Stavrovskaya EV, Struve A.V. Nephrological aspects of surgical weight correction in morbid obesity. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2018;90(6):98-104. DOI:10.26442/terarkh201890698-104 (In Russ.) [Бобкова И.Н., Гуссаова С.С., Ставровская Е.В., Струве А.В. Нефрологические аспекты хирургической коррекции массы тела при морбидном ожирении. *Терапевтический Архив.* 2018;90(6):98-104]. DOI:10.26442/terarkh201890698-104.
21. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM, et al. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Dis.* 2004;28 (Suppl. 4):S58-65. DOI:10.1038/sj.ijo.0802858.
22. Liu Y, Wang L, Luo M, et al. Inhibition of PAI-1 attenuates perirenal fat inflammation and the associated nephropathy in high-fat diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019;316(2):E260-E267. DOI:10.1152/ajpendo.00387.2018.
23. Axelsson J, Moller HJ, Witasap A, et al. Changes in fat mass correlate with changes in soluble sCD163, a marker of mature macrophages, in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48(6):916-25. DOI:10.1053/j.ajkd.2006.08.022.
24. Thanassoulis G, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(5):559-66. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.110.956706.
25. Kramer H, Gutiérrez OM, Judd SE, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and ESRD in the REGARDS (Reasons for geographic and racial differences in stroke) study. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):62-9. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.05.023.
26. He Y, Li F, Wang F, et al. The association of chronic kidney disease and waist circumference and waist-to-height ratio in Chinese urban adults. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(25):e3769. DOI:10.1097/MD.0000000000003769.
27. Oh H, Quan SA, Jeong JY, et al. Waist circumference, not body mass index, is associated with renal function decline in Korean population: Hallym aging study. *PLoS One.* 2013;8(3):e59071. DOI:10.1371/journal.pone.0059071.
28. Ricci MA, Scavizzi M, Ministrini S, et al. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(10):1430-7. DOI:10.1111/jch.13370.
29. Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Holder R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol.* 2006;129(1):151-6. DOI:10.1002/ajpa.20262.
30. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes.* 2012;36(2):286-94. DOI:10.1038/ijo.2011.100.
31. Yang S, Li M, Chen Y, et al. Comparison of the Correlates Between Body Mass Index, Waist Circumference, Waist-to-Height Ratio, and Chronic Kidney Disease in a Rural Chinese Adult Population. *J Ren Nutr.* 2019;29(4):302-9.e1. DOI:10.1053/j.jrn.2018.10.008.
32. Chen X, Liu Y, Sun X, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, conicity index, and waist-to-height ratio for predicting incidence of hypertension: the rural Chinese cohort study. *J Hum Hypertens.* 2018;32(3):228-35. DOI:10.1038/s41371-018-0033-6.

Родионова Юлия Нурисламовна [Julia N. Rodionova]
ORCID 0000-0003-3461-6703

Баятина Дарья Александровна [Darya A. Bayutina]
ORCID 0000-0002-6670-7178

Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью

Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А.*

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Нейрегулин-1 β является потенциальным биомаркером хронической сердечной недостаточности (ХСН), механизмы действия которого у больных ХСН до конца не изучены. В ранее выполненных исследованиях описаны кардиопротективные и противовоспалительные эффекты нейрегулина-1 β .

Цель. Определить концентрацию нейрегулина-1 β у больных ХСН и изучить ассоциацию нейрегулина-1 β с маркерами системного воспаления и миокардиального фиброза, а также с клиническими исходами.

Материалы и методы. В наблюдательное проспективное исследование было включено 86 пациентов с ХСН: с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ; n=47) и низкой фракцией выброса (СНнФВ; n=39). Группу здоровых добровольцев (ЗД) составили 40 человек. Всем участникам определялись уровни нейрегулина-1 β , биомаркеров системного воспаления [высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), sVCAM-1, ST2] и фиброза (ММР-9, Галектин-3, ТГФ- β). Пациенты с ХСН наблюдались в течение 2 лет. Регистрировались сердечно-сосудистая смертность и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Результаты. В группах СНсФВ, СНнФВ и ЗД медиана концентрации нейрегулина-1 β составила 0,969 (0,348; 1,932) нг/мл, 0,63 (0,348; 1,932) нг/мл и 0,379 (0,195; 0,861) нг/мл соответственно. В группе СНсФВ уровень нейрегулина-1 β был значимо выше по сравнению с группой ЗД ($p=0,004$) и не отличался от такового в группе СНнФВ. У больных ХСН концентрации всех исследуемых биомаркеров системного воспаления (ИЛ-6, sVCAM-1, ТГФ- β и ST2) были значимо выше, чем у ЗД. Концентрации ST-2, ТГФ- β и ИЛ-6 были выше у пациентов с СНнФВ, чем у СНсФВ. Уровни вЧСРБ, sVCAM-1, ММР-9 и Галектина-3 между группами пациентов с ХСН не различались. У пациентов с СНсФВ уровень нейрегулина-1 β значимо ассоциировался с маркерами системного воспаления: вЧСРБ ($r_s=0,378$, $p=0,023$), ИЛ-6 ($r_s=0,378$, $p=0,014$) и фиброза: ТГФ- β ($r_s=0,603$, $p=0,001$). Анализ Каплана-Майера показал, что у пациентов с СНсФВ, но не СНнФВ, имеющих повышенные уровни нейрегулина-1 β и ИЛ-6, частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН была выше, чем у больных с низкими уровнями биомаркеров (logrank test, $p=0,046$ и $p=0,012$ соответственно). Многофакторный анализ показал, что ассоциация нейрегулина-1 β с исходами оставалась значимой при включении в модель факторов пол, возраст, NTproBNP.

Заключение. У больных СНсФВ концентрация нейрегулина-1 β выше, чем у здоровых добровольцев, и сопоставима с таковой в группе СНнФВ. Высокие уровни нейрегулина-1 β ассоциируются с маркерами системного воспаления и фиброза у больных СНсФВ. Дальнейшие исследования необходимы для оценки прогностической значимости нейрегулина-1 β при СНсФВ.

Ключевые слова: нейрегулин-1 β , хроническая сердечная недостаточность, СНсФВ, высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-6, ММР-9, sVCAM-1, ТГФ- β , галектин-3.

Для цитирования: Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Железных Е.А., Зекцер В.Ю., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):522-529. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-05.

Neuregulin-1 β , Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients

Zhbanov K.A., Salakhееva E.Yu., Sokolova I.Ya., Zheleznykh E.A., Zektser V.Y., Privalova E.V., Belenkov Yu.N., Shchendrygina A.A.*
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Neuregulin-1 β (NRG-1) is an emerging biomarker of heart failure (HF). The mechanisms of its action in HF patients are yet to be investigated. Cardio-protective and anti-inflammatory effects of NRG-1 have been reported.

Aim. To assess NRG-1 levels in HF patients and investigate the association between NRG-1 and biomarkers of inflammation and myocardial fibrosis.

Material and Methods. NRG-1, biomarkers of inflammation and fibrosis (hsCRP, IL-6, sVCAM-1, MMP-9, Galectin-3, ST2, TGF- β) were assessed in 47 patients with HF and preserved ejection fraction (HFpEF); 39 patients with HF and reduced ejection fraction (HFrEF) and 40 healthy participants. The associations between NRG-1 and biomarkers of inflammation and fibrosis, as well as the composite outcomes of cardiovascular death and HF hospitalisations were assessed.

Results. Median NRG-1 levels in HFpEF were 0.969 (0.348; 1.932) ng/ml, in HFrEF – 0.63 (0.348; 1.932), in healthy participants 0.379 (0.195; 0.861) ng/ml, and was significantly higher in HFpEF compared to healthy volunteers ($p=0.004$). There was no difference in NRG-1 concentration between HFpEF and HFrEF. In HF patients, all biomarkers of inflammation and fibrosis were higher than in controls. ST2, IL-6 and TGF- β were significantly higher in HFrEF compared to HFpEF patients, while hsCRP, sVCAM-1, MMP-9, and Galectin-3 levels were comparable. In HFpEF, NRG-1 was associated with hsCRP ($r_s=0.378$, $p=0.023$) and IL-6 ($r_s=0.378$, $p=0.014$). Median follow-up time in patients with HFpEF and in patients was 312 (236; 388) days, in HFrEF – 147 (98; 237) days. In HFpEF, 2 patients died and 19 were hospitalized due to HF. In HFrEF, 10 deaths and 19 hospitalizations were registered. Kaplan-Mayer analysis showed that HFpEF patients with increased NRG-1 and IL-6 had higher levels of HF hospitalisation (log rank test, $p=0.046$ and $p=0.012$, respectively). In a multivariable cox proportional hazard model, the association between the NRG-1 and outcomes remained significant after adjustment for age, gender and NTproBNP but diminished when hsCRP and IL-6 were included in the model.

Conclusion. NRG-1 level significantly higher in HFpEF compared to healthy participants, and comparable with NRG-1 concentrations in HFrEF. In HFpEF, NRG-1 was associated with biomarkers of inflammation and fibrosis. The prognostic value of NRG-1 in HF requires further investigations

Key words: neuregulin-1 β , chronic heart failure, HFpEF, hsCRP, IL-6, MMP-9, sVCAM-1, TGF- β , Galectin-3.

For citation: Zhbanov K.A., Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Zheleznykh E.A., Zektser V.Y., Privalova E.V., Belenkov Yu.N, Shchendrygina A.A. Neuregulin-1 β , Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5): 522-529. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.shchendrygina@gmail.com

Received/Поступила: 04.08.2022

Accepted/Принята в печать: 29.09.2022

Введение

Высокая заболеваемость и смертность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяют необходимость дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и лечению данного состояния [1]. Нейрегулин-1 β является эндотелиальным фактором роста, который вырабатывается эндотелиоцитами коронарных микрососудов в ответ на оксидативный стресс и ишемическое повреждение [2-4]. Нейрегулин-1 β активирует рецепторы тирозинкиназы 3 и 4 типов на мембране кардиомиоцитов, фибробластов и эндотелия коронарных сосудов, запуская каскад адаптивных внутриклеточных реакций, что приводит к повышению устойчивости кардиомиоцитов к воздействию оксидативного стресса и апоптозу [2,4,5]. В настоящее время нейрегулин-1 β изучается как потенциальный биомаркер сердечной недостаточности. В ряде исследований была продемонстрирована его прогностическая значимость [6,7]. У пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) изменения уровня нейрегулина-1 β отмечены уже на ранних стадиях заболевания [8]. Кроме того, было показано, что введение рекомбинантного нейрегулина-1 β пациентам с СНнФВ приводит к улучшению систолической функции левого желудочка (ЛЖ), развитию обратного ремоделирования миокарда [8]. Механизмы кардиопротективного воздействия нейрегулина-1 β при ХСН продолжают изучаться.

Значимость субклинического системного воспаления, дисфункции эндотелия коронарных микрососудов и миокардиального фиброза в развитии и прогрессировании ХСН была неоднократно продемонстрирована как у больных СНнФВ, так и у пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [9,10]. Недавние исследования свидетельствуют о противовоспалительных и антифибротических эффектах нейрегулина-1 β [11-16]. Оценка ассоциации между уровнем нейрегулина-1 β и маркерами системного воспаления и фиброза у больных ХСН ранее не проводилась.

Цель исследования – определить концентрацию нейрегулина-1 β у больных с ХСН и изучить ассоциацию нейрегулина-1 β с маркерами системного воспаления и фиброза миокарда, определить ассоциации исследуемых биомаркеров с клиническим исходами.

Материал и методы

Проспективное наблюдательное исследование проведено в соответствии с рекомендациями STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [17] и принципами Хельсинкской декларации.

В исследование было включено 86 пациентов с ХСН [больные СНсФВ (n=47), пациенты с СНнФВ (n=39)] и здоровые добровольцы (контроль; n=40). Исследование проводилось на базе кардиологического отделения Университетской клинической больницы №1 (Сеченовский Университет) в период с сентября 2019 по июнь 2020 г.

Критерии включения для пациентов с СНсФВ: симптомы ХСН [II-IV функциональный класс (ФК) NYHA]; фракция выброса левого желудочка >50%; уровень мозгового конечного натрийуретического пептида (NT-proBNP) >300 пг/мл; наличие структурных изменений сердца по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ): гипертрофия левого желудочка – толщина задней стенки ЛЖ \geq 12 мм и/или увеличение левого предсердия (ЛП), и/или увеличение индекса левого предсердия >34 мл/м², и/или индекса массы левого желудочка >115 г/м² для мужчин и 95 г/м² для женщин [18].

Критерии включения для пациентов с СНнФВ: симптомы ХСН (II-IV ФК NYHA) и фракция выброса левого желудочка <40% по данным ЭХО-КГ [18].

Критерии невключения: острые формы ишемической болезни сердца (ИБС); инсульт в течение 3 мес до начала исследования; хроническая обструктивная болезнь легких 3-4 стадии; тяжелые нарушения функции печени; обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта; острая почечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа; гипотиреоз или гипертиреоз в стадии декомпенсации; аутоиммунные заболевания; вирусные гепатиты В и С, носительство ВИЧ-инфекции, онкологические заболевания.

В группу здоровых добровольцев включались лица старше 50 лет, у которых отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и факторы риска ССЗ.

Пациенты с ХСН наблюдались в течение 2 лет. Регистрировались число случаев сердечно-сосудистой смертности (ССС) и госпитализации по поводу декомпенсации ХСН.

Клинические данные

Демографические и клинические параметры включали пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), факторы риска ССЗ, ФК по NYHA. Эти данные вместе с сопутствующей патологией регистрировались в индивидуальной электронной карте больного в системе RedCAP.

Биомаркеры

Забор венозной крови пациентов производился в момент включения пациента в исследование. После центрифугирования в течение 20 мин при ускорении 2000 g образцы плазмы крови были заморожены и хранились при температуре -80°C . Оценка концентрации нейрегулина-1 β , матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9), галектина-3, растворимой молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), трансформирующего фактора роста β (ТГФ- β), стимулирующего фактора роста (ST-2) проводилась методом ИФА с использованием следующих наборов: NRG-1 DuoSet ELISA (R&D Systems[®], США), коэффициент вариации (CV) внутри серий составлял 6,1%, между анализами – 13,8%; MMP-9 Human ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher, США), CV внутри серий – 7,3%, между – 10,2%; Galectin-3 Human ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher, США), CV внутри серий – 5,4%, между – 7,5%; VCAM-1 (Soluble) Human ELISA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher, США), CV внутри серий – 5,2%, между – 3,1%; TGF beta-1 Human ELISA Kit (Invitrogen, ThermoFisher, США), CV внутри серий – 4,9%, между – 3,2%; Presage[®] ST2 Assay+Control kit (Critical Diagnostics, США) CV внутри серий – 6,3%, между – 4,8%. Учет результатов анализа проводился на микропланшетном ридере («Luminometer Photometer LMA0B Beckman Coulter», 450 нм), обработка данных выполнялась с применением алгоритма 5PL.

Концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6) и N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) определялись методом иммунохимического анализа с использованием наборов Elecsys proBNP II (Roche, Швейцария) и Elecsys IL-6 (Roche, Швейцария) соответственно. Учет результатов производился в автоматическом режиме с помощью анализатора CobaseE 601 (Roche, Швейцария). Количественное определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) в плазме крови проводили иммунонефелометрическим методом с латексным усилением с помощью автоматического анализатора BN ProSpec производства («Dade-Behring», Германия) при использовании реагента CardioPhasehs CRP (Siemens, США).

Эхокардиографическое исследование

ЭХО-КГ проводилось на аппарате Toshiba Apilo 500 в соответствии с российскими рекомендациями по

эхокардиографии [19]. Определялись параметры площади и объемов левого и правого предсердий, конечный систолический и диастолический объем левого желудочка (ЛЖ), его масса. Проводилась индексация объемных показателей на площадь поверхности тела. Определялись толщина стенок ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ оценивалась с применением метода Симпсона. Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась с применением методов пульсовой и тканевой доплерографии с последующим расчетом параметра E/e'. Определялось состояние перикарда и клапанного аппарата сердца.

Статистический анализ

Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), в противном случае – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25%; 75%). Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Для попарных сравнений использованы критерии хи-квадрат или U-критерий Манна-Уитни. Для оценки различий в трех группах при нормальном распределении показателя проводится однофакторный дисперсионный анализ с применением критерия Тьюки или Геймса-Хауэлла. При распределении, отличном от нормального, использован критерий Краскела-Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$. Для сравнения времени наступления событий в подгруппах больных, имеющих высокие и низкие уровни биомаркеров, построены кривые Каплана-Мейера. Для проведения анализа Каплана-Мейера в качестве референсных значений для нейрегулина-1 β , ИЛ-6, sVCAM-1, MMP-9, ТГФ- β использовалась медиана концентрации данных биомаркеров, полученная в исследуемой когорте пациентов с ХСН. Для вЧСРБ референсным значением служили 2 мг/л [20], для ST-2 – 23 нг/мл [21], для галектина-3 – 17,8 нг/мл [22] – значения, прогностическая значимость которых была установлена в ранее проведенных исследованиях. Различия оценивались при помощи log-rank теста. Регрессия Кокса применялась для оценки ассоциации между изучаемыми биомаркерами и исходами. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и GraphPad Prism 8 Software (GraphPad Software Inc., США).

Результаты

Основные характеристики групп представлены в табл. 1. В группе СННФВ преобладали мужчины (n=23;

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of Patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	p
Мужчины, n (%)	15 (31,9)	23 (59,0)	0,010
Возраст, лет	70 (66; 77)	71 (64; 78)	0,882
Курение, n (%)	7 (14,9)	4 (10,3)	0,571
ИМТ, кг/м ²	32,2 (29,8; 37,8)	29,0 (25,6; 30,7)	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	102 \pm 23	115 \pm 36	0,083
NTproBNP, пг/мл	692 (453; 956)	3714 (1432; 11564)	<0,001
Эхокардиографические параметры			
иММЛЖ, г/м ²	110 \pm 27	134 \pm 32	<0,001
ОТС ЛЖ	0,46 \pm 0,06	0,39 \pm 0,08	0,364
иОЛП, мл/м ²	41 \pm 11	44 \pm 10	0,001
КДО, мл	102 \pm 23	142 \pm 41	<0,001
КСО, мл	45 \pm 12	98 \pm 31	<0,001
ФВ ЛЖ, %	57 \pm 4	33 \pm 7	<0,001
ТМД Ems, см/с	5 (5; 6)	4 (4; 4)	0,014
ТМД Eml, см/с	8 (7; 8)	5 (5; 7)	0,023
СДЛА, мм рт.ст.	29 (26; 33)	51 (37; 56)	<0,001
Клинические проявления			
ФК по NYHA I-II, n (%)	36 (76,5)	4 (10,3)	<0,001
ФК по NYHA III-IV, n (%)	11 (23,5)	35 (89,7)	<0,001
бМТХ, м	368 (323; 405)	252 (166; 282)	<0,001
Коморбидность			
ГБ, n (%)	46 (97,9)	35 (89,7)	0,172
СД 2-го типа, n (%)	22 (46,8)	14 (35,9)	0,307
Дислипидемия, n (%)	32 (68,0)	12 (30,8)	<0,001
ХБП, n (%)	18 (38,3)	15 (38,5)	0,988
ФП, n (%)	34 (72,3)	23 (59,0)	0,192
ИБС, n (%)	21 (44,7)	23 (59,0)	0,187
Фармакотерапия			
иАПФ, n (%)	26 (55,3)	18 (46,2)	0,397
БРА, n (%)	15 (31,0)	8 (20,5)	0,234
АРНИ, n (%)	0 (0,0)	4 (10,3)	0,039
Бета-блокаторы, n (%)	35 (74,5)	35 (89,7)	0,096
Статины, n (%)	36 (76,6)	19 (48,7)	0,007
АМКР, n (%)	18 (38,3)	28 (71,8)	0,002
Петлевые диуретики, n (%)	33 (70,2)	35 (89,7)	0,034
Данные представлены в виде M \pm SD или Me (25; 75), если не указано иное			
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ИМТ – индекс массы тела, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка, иОЛП – индекс объема левого предсердия, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический размер, ФВ – фракция выброса, ТМД Ems – тканевая доплерометрия септальной створки митрального клапана, ТМД Eml – тканевая доплерометрия свободной створки митрального клапана, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, ФК – функциональный класс, бМТХ – тест 6-ти минутной ходьбы, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АРНИ – антагонисты рецепторов неприлизина, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов			

59%), а в группе СНсФВ – женщины (n=32; 68%). Пациенты групп СНнФВ и СНсФВ были сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний. Пациенты с СНнФВ чаще, чем больные СНсФВ получали петлевые диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (p=0,034 и p=0,002 соответственно). Различий по частоте назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов в группах ХСН не наблюдалось. В группе СНсФВ была выше доля пациентов со II ФК по NYHA. Возраст здоровых добровольцев (n=40; 45% мужчин) составил 56 (53; 61) лет.

Концентрация нейрегулина-1 β в группе СНсФВ значительно не отличалась от таковой в группе с СНнФВ, но была значимо выше, чем в группе контроля (табл. 2). У больных ХСН уровни всех исследуемых биомаркеров системного воспаления (ИЛ-6, sVCAM-1, ТГФ- β и ST2) были значимо выше таковых в контрольной группе. У пациентов с СНнФВ концентрации ST-2, ТГФ- β и ИЛ-6 были значимо выше, чем у больных СНсФВ. При этом, вЧСРБ и sVCAM-1 в группах пациентов с ХСН были сопоставимы (p>0,05). Уровни биомаркеров фиброза MMP-9 и галектина-3 не различались между группами СНсФВ и СНнФВ (p>0,05), однако были значительно выше в обеих группах ХСН по сравнению с группой контроля (p<0,01).

В группе СНнФВ у пациентов ФК III-IV по NYHA по сравнению с NYHA I-II были значимо выше уровни биомаркеров системного воспаления – вЧСРБ [6 (2; 21) против 1,04 (0,75; 2,57) мг/л; p=0,012], ИЛ-6 [10,1 (3,8; 25,5) против <1,50 пг/мл (менее порога определения анализатора); p=0,007], ST-2 [41 (32; 53) против 31 (29; 32) нг/мл; p=0,042], тогда как уровень нейрегулина-1 β значимо не различался. В группе с СНсФВ различий уровня биомаркеров в зависимости от ФК ХСН не наблюдалось (табл. П1).

В группе СНсФВ отмечена значимая корреляция средней силы между уровнями нейрегулина-1 β и биомаркеров системного воспаления (вЧСРБ; ИЛ-6) и фиброза (ТГФ- β) (рис. 1). Корреляции уровня нейрегулина-1 β с демографическими, лабораторными характеристиками и биомаркерами воспаления и фиброза представлены в табл. П2.

В группе СНсФВ за период наблюдения длительностью 456 (240; 730) дней зарегистрированы 2 (4%) смерти от ССЗ и 19 (40%) госпитализаций по поводу ХСН. В группе СНнФВ за период наблюдения 407 (98; 730) дней умерли 10 (25%) пациентов и 19 (48%) были госпитализированы по поводу декомпенсации ХСН.

Анализ Каплана-Майера показал, что у пациентов с СНсФВ, имеющих повышенные уровни нейрегулина-1 β , частота госпитализаций по поводу декомпен-

Table 2. Concentrations of Neuregulin-1 β and Biomarkers of Systemic Inflammation and Fibrosis in the Study Groups
Таблица 2. Концентрации нейрегулина-1 β и биомаркеров системного воспаления и фиброза в исследуемых группах

Параметр	СНсФВ (n=47)	СНнФВ (n=39)	p	Контроль (n=40)	p
Нейрегулин-1 β , нг/мл	0,969 (0,348; 1,932)	0,630 (0,394; 1,093)		0,379 (0,195; 0,861)	0,004 [†]
вЧСРБ, мг/л	2,95 (1,15; 7,02)	5,42 (1,77; 17,00)		0,75 (0,39; 1,74)	<0,001 [†] <0,001 [‡]
ИЛ-6, пг/мл	2,97 (1,50; 6,59)	8,80 (1,70; 21,40)		<1,5	<0,001 [*]
ТГФ- β , пг/мл	7251 (3390; 14632)	7658 (4951-18785)	0,049 [†]	4321 (2898; 5508)	0,039 [†] <0,001 [‡]
sVCAM-1, нг/мл	852 (716; 1025)	1006 (723; 1179)		490 (427; 552)	<0,001 [†] <0,001 [‡]
ST-2, нг/мл	29,7 (15,8; 35,5)	40,1 (31,9; 51,7)	<0,001 [†]	27,7 (14,3; 32,9)	<0,001 [‡]
ММР-9, нг/мл	62,8 (43,6; 91,0)	54,8 (37,8; 124,5)		37,8 (25,1; 50,5)	<0,001 [†] <0,001 [‡]
Галектин-3, нг/мл	15,9 (14,4; 19,0)	17,9 (15,0; 20,7)		8,5 (7,5; 14,5)	<0,001 [†] <0,001 [‡]

Данные представлены в виде Me (25; 75)

*различия между всеми группами; [†] по сравнению с группой СНсФВ; [‡] по сравнению с группой СНнФВ

СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, NRG-1 – нейрегулин-1 β , ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9, sVCAM-1 – растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, ТГФ- β – трансформирующий фактор роста β , ИЛ-6 – интерлейкин 6, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

сацией ХСН значимо выше, чем у тех, у кого значения биомаркеров оставались низкими (11 повторных госпитализаций против 8; $p=0,046$). Пациенты с СНсФВ и высоким уровнем ИЛ-6 также имели значимо более высокую частоту регистрируемых исходов (14 повторных госпитализаций против 5 у пациентов с низкой концентрацией ($p=0,012$)) (рис. П1)). Ввиду низкого уровня сердечно-сосудистой смертности в группе пациентов с СНсФВ анализ ассоциации биомаркеров с данным исходом не проводился. В ходе однофакторного регрессионного анализа установлено, что у пациентов с СНсФВ высокие концентрации нейрегули-

на-1 β , ИЛ-6 и вЧСРБ ассоциировались с высоким риском госпитализации по поводу ХСН. В группе СНнФВ таких ассоциаций не получено (табл. 3).

Ассоциация между уровнем нейрегулина-1 β и риском госпитализации оставалась значимой после включения в модель пола, возраста, уровня NTproBNP ($p=0,028$) (табл. 4).

Обсуждение

В нашем исследовании отмечено, что концентрация нейрегулина-1 β была выше у пациентов с СНсФВ, чем у здоровых лиц. При этом уровень биомаркера значимо

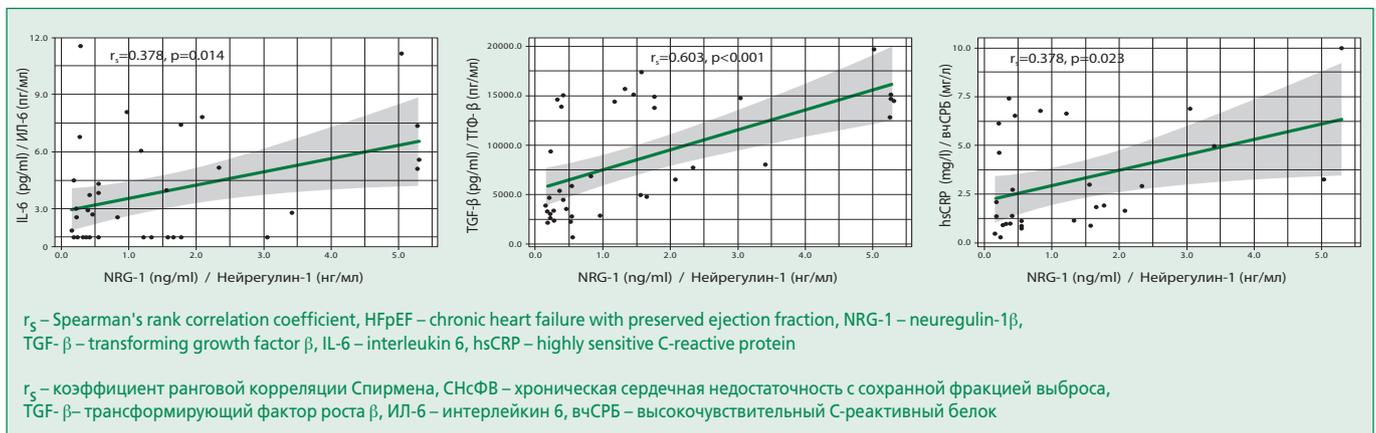


Figure 1. Graphs of Regression Functions Characterizing the Dependence of IL-6, hsCRP, TGF- β levels on NRG-1 level in the HFpEF

Рисунок 1. Графики регрессионных функций, характеризующие зависимость уровней ИЛ-6, вЧСРБ, ТГФ- β от концентрации нейрегулина-1 β в группе СНсФВ

Table 3. Characterization of the Factors Influencing the Risk of Hospitalizations and Death from Cardiovascular Diseases in the Study Groups

Таблица 3. Характеристика факторов, влияющих на риск повторных госпитализаций и смерти от ССЗ в исследуемых группах

Параметр	СНсФВ			СНнФВ			СНнФВ		
	Повторная госпитализация (n=19)			Повторная госпитализация (n=19)			Смерть от ССЗ (n=10)		
	ОР	95%ДИ	p	ОР	95%ДИ	p	ОР	95%ДИ	p
Нейрегулин-1 β	1,30	1,01-1,66	0,037	1,09	0,71-1,49	0,619	1,09	0,70-1,49	0,618
Пол	0,48	0,13-0,38	0,207	0,58	0,18-1,65	0,322	0,57	0,17-1,64	0,322
Возраст	0,99	0,94-1,04	0,738	1,00	0,94-1,06	0,967	1,00	0,94-1,06	0,966
NTproBNP	1,00	0,99-1,00	0,980	1,00	1,00-1,00	0,887	1,0	1,00-1,00	0,887
вЧСРБ	1,12	1,02-1,25	0,017	0,99	0,97-1,00	0,294	0,99	0,97-1,00	0,2949
ИЛ-6	1,08	1,00-1,16	0,020	0,99	0,98-1,00	0,688	0,99	0,98-1,00	0,6880
ТГФ- β	1,00	0,99-1,00	0,400	1,00	0,99-1,00	0,633	1,00	0,99-1,00	0,6333
sVCAM-1	0,99	0,99-1,00	0,787	0,99	0,99-1,00	0,754	0,99	0,99-1,00	0,7544
ST-2	1,00	0,96-1,05	0,705	0,99	0,97-1,00	0,686	0,99	0,97-1,00	0,6864
ММР-9	0,99	0,98-1,00	0,680	0,99	0,99-1,00	0,301	0,99	0,99-1,00	0,3012
Галектин-3	0,91	0,79-1,05	0,242	0,96	0,88-1,02	0,307	0,96	0,88-1,02	0,3071

Данные представлены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ)

СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, NT-proBNP – N-концевой пролепептид натрийуретического гормона В-типа, NRG-1 – нейрегулин-1 β , ММР-9 – матричная металлопротеиназа-9, sVCAM-1 – растворимая молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, ТГФ- β – трансформирующий фактор роста β , ИЛ-6 – интерлейкин 6, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

не отличался в подгруппах ХСН. Также было показано, что у больных СНсФВ нейрегулин-1 β значимо коррелировал с маркерами системного воспаления. Установлено, что нейрегулин-1 β , вЧСРБ и ИЛ-6 ассоциировались с высоким риском развития госпитализаций по поводу ХСН в группе СНсФВ, но не в группе СНнФВ.

Ранее С. Наге и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с СНсФВ уровень нейрегулина-1 β был значимо выше, чем у пациентов СНнФВ [6]. Вероятно, относительно небольшой размер выборки в нашем исследовании не позволил зафиксировать возможные различия концентраций биомаркера в подгруппах ХСН. Причины различия уровня нейрегулина-1 β при СНсФВ и СНнФВ до конца не ясны и продолжают изучаться. Можно предполагать, что высокий уровень нейрегулина-1 β у пациентов с СНсФВ характеризует активность адаптивных механизмов, которые способствуют устойчивости кардиомиоцитов к воздействию оксидативного стресса и апоптозу.

Более низкие концентрации нейрегулина-1 β у больных СНнФВ могут быть связаны с выраженной дисфункцией коронарных микрососудов [23-27], в условиях которой выработка нейрегулина-1 β эндотелием прогрессивно снижается. В пользу такого предположения также свидетельствуют данные о снижении экспрессии мРНК, регулирующей синтез нейрегулина-1 β , при СНнФВ [28]. Данные предположения требуют проведения дальнейших исследований.

Table 4. Characteristics of the Factors Included in the Risk Assessment Models for Hospitalization in the HFpEF Group

Таблица 4. Характеристика факторов, включенных в модели оценки риска повторных госпитализаций в группе СНсФВ

	ОР	95%ДИ	p
Модель 1			
Нейрегулин-1 β	1,39	1,04-1,89	0,028
Пол	0,61	0,16-1,91	0,424
Возраст	0,95	0,89-1,01	0,178
NTproBNP	1,00	0,99-1,00	0,872

Данные представлены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ)

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, NT-proBNP – N-концевой пролепептид натрийуретического гормона В-типа, NRG-1 – нейрегулин-1 β , ИЛ-6 – интерлейкин 6, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

В нашей работе впервые было показано, что у пациентов с СНсФВ имеет место положительная корреляция между нейрегулином-1 β и маркерами системного воспаления (вЧСРБ, ИЛ-6). Аналогично данным ранее выполненных исследований мы не наблюдали ассоциаций нейрегулина-1 и с такими маркерами фиброза, как ST-2 (p=0,277), галектин-3 (p=0,752), а также с NTproBNP (p=0,545) [6].

Важно подчеркнуть, что в нашем исследовании ИЛ-6 был значимо выше у больных СНнФВ, чем у пациентов с СНсФН. Полученные результаты согласуются с данными ранее выполненных исследований, в которых также была продемонстрирована прогностическая роль ИЛ-6 у данной категории пациентов [29]. Интересно отметить, что у больных СНнФВ уровень маркеров воспаления был значимо выше у пациентов с тяжелой ХСН (ФК III-IV NYHA), в то время как в группе СНсФВ уровни данных маркеров не различались в зависимости от ФК, хотя были значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Вероятно, что у больных СНнФВ тяжесть состояния определяет выраженность системного воспаления, в то время как у пациентов с СНсФВ системное воспаление имеет место независимо от тяжести ХСН, играя важную роль в развитии и прогрессировании заболевания.

Уровни маркеров фиброза миокарда (ММП-9, галектин-3) были выше у больных с ХСН, чем у ЗД. При этом концентрации данных биомаркеров не различались у пациентов с СНсФВ и СНнФВ, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [30,31].

В ходе оценки ассоциаций исследуемых биомаркеров с риском развития неблагоприятных исходов в нашем исследовании впервые было показано, что в группе больных СНсФВ более высокие концентрации нейрегулина-1 β наряду с ИЛ-6 ассоциировались с высоким риском развития повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, в то время как у больных СНнФВ ассоциаций исследуемых биомаркеров с риском смерти от ССЗ и риском повторных госпитализаций получено не было. При этом ассоциации нейрегулина-1 β и исходов оставались значимыми даже при коррекции на пол, возраст и уровень NTproBNP.

Важно отметить, что именно высокие концентрации нейрегулина-1 ассоциировались с повышенным риском неблагоприятных исходов. Можно предположить, что система нейрегулина-1 у пациентов с СНсФВ активируется по механизму положительной обратной связи

аналогично тому, как это происходит в случае с натрийуретическим пептидом. Эти предположения требуют проведения дальнейших исследований.

Ограничения исследования. Однако, несмотря на новизну полученных данных, необходимо подчеркнуть, что исследование имеет ряд ограничений, в числе которых – относительно небольшая выборка, что ограничивает построение многофакторной прогностической модели для оценки прогностической значимости ряда биомаркеров. Тем не менее, данная работа дополняет наши представления о роли нейрегулина-1 β у больных ХСН и формирует предпосылки для проведения дальнейших исследований на большей когорте пациентов с ХСН.

Заключение

У больных СНсФВ концентрация нейрегулина-1 β выше, чем у здоровых добровольцев, и сопоставима с таковой в группе СНнФВ. Высокие уровни нейрегулина-1 β у больных СНсФВ ассоциируются с маркерами системного воспаления и фиброза, и риском развития госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-515-76002, научного гранта «Роль нейрегулина-1 β в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии: выявление агониста ErbB4 рецептора и приоритетных групп терапии».

Funding. The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the framework of scientific project №18-515-76002, scientific grant “The neuregulin-1 pathway in development and progression cardiovascular disease: identification of small molecule ErbB4 agonists and identification of patient populations that could benefit the most”.

References / Литература

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020;22(8):1342-56. DOI:10.1002/ehfj.1858.
2. Lemmens K, Segers VFM, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. J Biol Chem. 2006;281(28):19469-77. DOI:10.1074/jbc.M600399200.
3. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: Implications for therapy of heart failure. Circulation. 2007;116(8):954-60. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690487.
4. Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. Circ Res. 2012;111(10):1376-85. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.267286.
5. Segers VFM, Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Cardiac remodeling: Endothelial cells have more to say than just NO. Front Physiol. 2018;9:382. DOI:10.3389/fphys.2018.00382.
6. Hage C, Wårdell E, Linde C, et al. Circulating neuregulin1- β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. ESC Heart Fail. 2020;7(2):445-55. DOI:10.1002/ehf2.12615.
7. Ky B, Kimmel SE, Safa RN, et al. Neuregulin-1 β is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. Circulation. 2009;120(4):310-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310.
8. De Keulenaer GW, Feyen E, Dugaucquier L, et al. Mechanisms of the Multitasking Endothelial Protein NRG-1 as a Compensatory Factor during Chronic Heart Failure. Circ Heart Fail. 2019;12(10):1-15. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006288.
9. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S. Cellular and Molecular Differences between HFrEF and HFpEF: A Step Ahead in an Improved. Cells. 2020;9(1):242. DOI:10.3390/cells9010242.
10. DeBerge M, Shah SJ, Wilsbacher L, Thorp EB. Macrophages in Heart Failure with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. Trends Mol Med. 2019;25(4):328-40. DOI:10.1016/j.molmed.2019.01.002.
11. Vermeulen Z, Hervent AS, Dugaucquier L, et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. Am J Physiol - Hear Circ Physiol. 2017;313(5):H934-45. DOI:10.1152/ajpheart.00206.2017.
12. Vandekerckhove L, Vermeulen Z, Liu ZZ, et al. Neuregulin-1 attenuates neuregulin-1 attenuates development of nephropathy in a type 1 diabetes mouse model with high cardiovascular risk. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2016;310(7):E495-E504. DOI:10.1152/ajpendo.00432.2015.
13. Xu Z, Jiang J, Ford G, Ford BD. Neuregulin-1 is neuroprotective and attenuates inflammatory responses induced by ischemic stroke. Biochem Biophys Res Commun. 2004;322(2):440-6. DOI:10.1016/j.bbrc.2004.07.149.

14. Wu L, Walas S, Leung W, et al. Neuregulin1- β Decreases IL-1 β -Induced Neutrophil Adhesion to Human Brain Microvascular Endothelial Cells. *Transl Stroke Res.* 2015;6(2):116-24. DOI:10.1007/s12975-014-0347-9.
15. Galindo CL, Kasasbeh E, Murphy A, et al. Anti-Remodeling and Anti-Fibrotic Effects of the Neuregulin-1 β Glial Growth Factor 2 in a Large Animal Model of Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):1-22. DOI:10.1161/jaha.113.000773.
16. Gupte M, Lal H, Ahmad F, et al. Chronic Neuregulin-1 β Treatment Mitigates the Progression of Post-myocardial Infarction Heart Failure in the Setting of Type 1 Diabetes Mellitus by Suppressing Myocardial Apoptosis, Fibrosis, and Key Oxidant-Producing Enzymes. *J Card Fail.* 2017;23(12):887-99. DOI:10.1016/j.cardfail.2017.08.456.
17. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(5):S31-4. DOI:10.4103/sja.SJA_543_18.
18. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, 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. *Kardiologija.* 2018;58(6S):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические Рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная Недостаточность: Хроническая (ХСН) и Острая Декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, Профилактика и Лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233-71. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
20. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/nejmoa1707914.
21. Najjar E, Faxén UL, Hage C, et al. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Scand Cardiovasc J.* 2019;53(1):21-7. DOI:10.1080/14017431.2019.1583363.
22. Meijers WC, Januzzi JL, Defilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term re-hospitalization in heart failure: A pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J.* 2014;167(6):853-60.e4. DOI:10.1016/j.ahj.2014.02.011.
23. Van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012;126(7):830-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
24. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(1):44-52. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
25. Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1742-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehs135.
26. Griendling KK, Soreescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86(5):494-501. DOI:10.1161/01.RES.86.5.494.
27. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation.* 2005;111(7):879-886. DOI:10.1161/01.CIR.0000155615.68924.B3.
28. Munk M, Memon AA, Goetze JP, Nielsen LB, Nexø E, Sørensen BS. Hypoxia changes the expression of the epidermal growth factor (EGF) system in human hearts and cultured cardiomyocytes. *PLoS One.* 2012;7(7):1-10. DOI:10.1371/journal.pone.0040243.
29. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):965-73. DOI:10.1002/ehfj.1482.
30. Podzolkov V, Dragomiretskaya N, Kazadaeva A, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(4):4957 (In Russ.) [Подзолков В. И., Драгомирецкая Н.А., Казадаева А.В., и др. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. Российский Кардиологический Журнал. 2022;27(4):4957]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4957.
31. Musikhina NA, Petelina TI, Kostousova AI, et al. Biomarkers of inflammation in patients with myocardial infarction and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: 5-year prospective follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(12):3726 (In Russ.) [Мусихина Н.А., Петелина Т.И., Костоусова А.И., и др. Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(12):3726]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3726.

About the Authors / Сведения об авторах:

Жбанов Константин Александрович [Konstantin A. Zhanov]

ORCID 0000-0002-1574-3881

Салахеева Екатерина Юрьевна [Ekaterina Yu. Salakheeva]

ORCID 0000-0003-4323-9671

Соколова Ирина Яковлевна [Irina Ya. Sokolova]

ORCID 0000-0002-8884-1087

Железных Елена Анатольевна [Elena A. Zheleznykh]

ORCID 0000-0002-2596-192X

Зекцер Вита Юрьевна [Vita Yu. Zektser]

ORCID 0000-0002-8547-8673

Привалова Елена Витальевна [Elena V. Privalova]

ORCID 0000-0001-6675-7557

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

ORCID 0000-0002-3014-6129

Щендрыгина Анастасия Александровна

[Anastasia A. Shchendrygina] ORCID 0000-0002-8220-0350

Распространенность и степень тяжести кальциноза артерий молочной железы – нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин

Бочкарева Е.В.^{1*}, Бутина Е.К.¹, Байрамкулова Н.Х.¹, Молчанова О.В.¹, Рожкова Н.И.², Гаврилова Н.Е.³, Драпкина О.М.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

² Национальный центр онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва, Россия

³ ООО «Скандинавский Центр Здоровья», Москва, Россия

Цель. Определить частоту выявления и степень тяжести кальциноза артерий молочной железы (КАМЖ) среди женщин, проходящих маммографию на базе лечебно-профилактических учреждений г. Москвы.

Материал и методы. В анализ включено 4274 цифровых маммограммы женщин 40-93 лет, прошедших профилактическую или диагностическую маммографию. Выполнялись стандартные полноформатные цифровые маммограммы в краниокаудальной и медиолатеральной кривой проекциях. В дополнение к стандартной диагностике заболеваний молочной железы все маммограммы оценивались на наличие КАМЖ. Степень тяжести КАМЖ оценивали по 12-балльной шкале, легкий – 3-4 балла, умеренный – 5-6 баллов, тяжелый – 7-12 баллов.

Результаты. Средняя частота КАМЖ составила 10,1%, в средней возрастной группе 50-59 лет – 6,0%. Частота КАМЖ увеличивалась с возрастом: с 0,4-0,6% у женщин <50 лет, до >50% у женщин ≥80 лет. Выявлена статистически значимая сильная корреляция между возрастом женщины и наличием КАМЖ r (Пирсона)=0,769 ($p<0,001$). Также отмечена менее умеренная статистически значимая корреляция между возрастом и степенью тяжести КАМЖ r (Спирмена)=0,319 ($p<0,001$). Регрессионный анализ позволил оценить вероятность КАМЖ в зависимости от возраста. У женщин <50 лет встречался только легкий и умеренный кальциноз, в возрасте ≥65 лет наблюдалось значительное увеличение частоты тяжелого КАМЖ.

Заключение. Выявлено ожидаемое увеличение с возрастом как распространенности, так и степени тяжести КАМЖ. Случаи тяжелого КАМЖ у женщин <65 лет и любого КАМЖ у женщин <50 лет являются нетипичными и требуют уточнения их связи с сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями.

Ключевые слова: кальциноз артерий молочной железы, маммография, распространенность, степень тяжести.

Для цитирования: Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., Молчанова О.В., Рожкова Н.И., Гаврилова Н.Е., Драпкина О.М. Распространенность и степень тяжести кальциноза артерий молочной железы – нового маркера сердечно-сосудистого риска у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):530-535. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-01.

Prevalence and Severity of Breast Arterial Calcification on Routine Mammography

Bochkareva E.V.^{1*}, Butina E.K.¹, Bayramkulova N.Kh.¹, Molchanova O.V.¹, Rozhkova N.I.², Gavrilova N.E.³, Drapkina O.M.¹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

² The National Center of Oncology of Reproductive Organs of "P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute" – Branch of the National Research Radiological Center, Moscow, Russia

³ Scandinavian Health Center, Moscow, Russia

Aim. To determine the frequency of detection and severity of breast arterial calcification (BAC) among women undergoing mammography on the basis of medical institutions in Moscow.

Material and methods. The analysis included 4274 digital mammograms of women aged 40-93 who underwent preventive or diagnostic mammography. Standard full-format digital mammograms were performed in craniocaudal and mediolateral oblique projections. In addition to the standard diagnosis of breast disease, all mammograms were evaluated for the presence of BAC. The severity of BAC was assessed on a 12-point scale: mild 3-4 points, moderate 5-6 points, severe 7-12 points.

Results. The average frequency of BAC was 10.1%, in the middle age group 50-59 years – 6.0%. The incidence of BAC increased with age, from 0.4% to 0.6% in women <50 years of age to >50% in women ≥80 years of age. A statistically significant and pronounced correlation was found between the woman's age and the presence of BAC r Pearson =0.769 ($p<0.001$). There was also a less noticeable but statistically significant correlation between age and severity of BAC r Spearman =0.319 ($p<0.001$). Regression analysis made it possible to estimate the probability of CAD depending on age. In women <50 years of age, only mild to moderate calcification occurred, while those ≥65 years of age had a significant increase in the incidence of severe CAD.

Conclusion. There was an expected increase with age in both prevalence and severity of BAC. Cases of severe BAC in women younger than 65 years of age and any BAC in women younger than 50 years of age are atypical and require clarification of their association with cardiovascular and other diseases.

Keywords: Breast arterial calcification, mammography, prevalence, severity.

For citation: Bochkareva E.V., Butina E.K., Bayramkulova N.Kh., Molchanova O.V., Rozhkova N.I., Gavrilova N.E., Drapkina O.M. Prevalence and Severity of Breast Arterial Calcification on Routine Mammography. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):530-535. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-01.

Received/Поступила: 05.07.2022

Accepted/Принята в печать: 12.09.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
ebochkareva@gnicpm.ru

Введение

Кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ), легко выявляемый при скрининговой маммографии, морфологически представляет собой кальциноз медиальной оболочки артерий, и с онкологической точки зрения рассматривается как случайная «доброкачественная» находка. Вместе с тем имеется значительный массив данных о связи КАМЖ с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-3], риском неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) событий [1,3,4], кальцинозом коронарных артерий, наличием коронарных атером и высокой вероятностью их прогрессирования [5]. Высказывается мнение, что у женщин наличие КАМЖ может служить новым гендер-специфическим маркером СС риска [4,5], что открывает перспективы для использования маммографии в качестве инструмента ранней диагностики не только рака молочной железы, но и ССЗ.

По данным зарубежных источников, распространенность КАМЖ составляет в среднем 10-12% и увеличивается с возрастом. Имеются существенные расовые и этнические особенности в распространенности КАМЖ – различия в частоте выявления этой формы кальциноза между этническими группами могут достигать 2-2,5 раза [6]. Прогностическая значимость КАМЖ в большой мере зависит от степени его выраженности: тяжелый кальциноз имеет более сильную связь с ССЗ, чем легкий кальциноз [7], что делает необходимым не только выявление факта наличия КАМЖ на маммограмме, но и количественная оценка его тяжести. Однако унифицированные подходы к количественной оценке КАМЖ в настоящее время отсутствуют. Имеются буквально единичные исследования по количественному денситометрическому определению массы КАМЖ (в мг), что требует применения специального оборудования [6]. Попытки создания компьютерных программ для количественной оценки КАМЖ также успехом пока не увенчались, поэтому в абсолютном большинстве исследований применяется так называемая визуальная полуколичественная оценка с помощью различных критериев и оценочных шкал – от 2-балльной (да/нет) до 12-балльной, основанной на определении числа кальцинированных артерий, плотности и протяженности кальцинатов [8]. Исходя из вышеизложенного, следует заключить, что при разработке методических подходов к использованию маммографии для выявления женщин с высоким СС риском зарубежные данные не могут автоматически быть приняты за основу и перенесены в практику отечественного здравоохранения, хотя в России частота выявления КАМЖ, а также степень его тяжести ранее не изучались.

Цель исследования – определить частоту выявления и степень тяжести КАМЖ среди женщин, проходящих

скрининговую и диагностическую маммографию в лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы.

Материал и методы

В анализ включены 4274 цифровые маммограммы женщин, последовательно прошедших профилактическую или диагностическую маммографию в ФГБУ «НИМЦ ТПМ» Минздрава России, НИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, ООО «Скандинавский Центр Здоровья» (г. Москва) на цифровых маммографических системах Mammomat Fusion (Siemens, Германия), GE Senographe Essential (США), МТЛ Маммо-4МТ (Россия). Выполнялись стандартные полноформатные цифровые маммограммы в краниокаудальной и медиолатеральной кривой проекциях. В дополнение к стандартной диагностике заболеваний молочной железы все маммограммы оценивались на наличие КАМЖ.

Степень тяжести КАМЖ оценивали по 12-балльной шкале, в которой учитывалось количество кальцинированных артерий (оценка 1-6 баллов), протяженность (1-3 балла) и плотность кальциноза (1-3 балла) [8]. Для каждой молочной железы определяли сумму баллов, в расчет принимался показатель той молочной железы, где суммарный балл был выше. Показатель 3-4 балла соответствовал легкой степени тяжести КАМЖ, 5-6 баллов – средней (умеренной) и 7-12 – тяжелой степени. Преимуществом данной 12-балльной шкалы является хорошая воспроизводимость результатов оценки, а также четкие и понятные характеристики наиболее трудно оцениваемого показателя – плотности кальцинатов. Кроме того, 12-балльный уровень оценки по сравнению с 2-4-балльными шкалами дает возможность более детального изучения роли КАМЖ как биомаркера в научных исследованиях.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 24 (IBM, США). Обследованные женщины были распределены на 9 возрастных групп (40-44 года, 45-49 лет, 50-54 года, 55-59 лет, 60-64 года, 65-69 лет, 70-74 года, 75-79 лет, ≥80 лет). Для нормализации распределения данных о распространенности КАМЖ, выраженных в процентах (%), было выполнено их преобразование на основе ARCSINE по формуле: $\text{arcspt} = \text{ARSIN}(\text{SQRT}(\text{var}/100))$, где arcspt – выходная переменная, var – исходная переменная (%). Связь между возрастом и наличием КАМЖ описывалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона $[r(P)]$ и линейной регрессии. Корреляция между возрастом и степенью кальцификации была описана с помощью коэффициента корреляции Спирмена $[r(S)]$. Критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Возраст обследованных женщин составил от 40 до 93 лет, средняя частота КАМЖ – 10,1%. Частота КАМЖ увеличивалась с возрастом: с 0,4%-0,6% у женщин моложе 50 лет, до >50% у женщин 80 лет и старше (табл. 1, рис. 1 и 2). У женщин средней возрастной группы 50-59 лет КАМЖ встречался в 6,0% случаев. Коэффициент корреляции Пирсона между возрастом и наличием КАМЖ составил $r(P)=0,769$ ($p<0,001$), а зависимость наличия КАМЖ (после преобразования) от возраста описывалась следующим уравнением регрессии: $Y=-4,441+0,106 \times (\text{возраст})$. Возраст объясняет 56,5% (R^2 стандартизованный=0,565; $p<0,001$) вариабельности arcsine sqrt пропорции КАМЖ.

Обращает на себя внимание скачкообразное (пятикратное) увеличение частоты КАМЖ в возрастной группе 50-54 года по сравнению с женщинами 40-49 лет, а также практически трехкратное увеличение частоты КАМЖ в возрастной группе 55-59 лет по сравнению с группой 50-54 лет (табл. 2).

Степень тяжести КАМЖ также увеличивалась по мере повышения возраста женщины (см. табл. 2; рис. 3). Коэффициент корреляции Спирмена между возрастом и степенью тяжести КАМЖ – $r(S)=0,319$; $p<0,001$ ($n=4274$), что указывает на значимую, но слабую связь этих показателей.

Среди женщин с КАМЖ в возрасте <50 лет в 100% случаев имелся легкий и средний (умеренный) кальциноз. Тяжелый КАМЖ наблюдался, начиная с возрастной группы 50-54 лет, сначала как редкая находка (0,4% случаев), в возрасте 70-74 лет – уже у каждой десятой, а в возрасте ≥ 80 – почти у каждой третьей женщины (см. табл. 2 и рис. 3). При этом отмечено

Table 1. Prevalence of breast arterial calcification in various age groups

Таблица 1. Распространенность КАМЖ в разных возрастных группах

Возрастная группа (лет)	Оценка точки	95% ДИ*	
		нижняя граница	верхняя граница
40-44	0,08	0,04	0,13
45-49	0,07	0,03	0,11
50-54	0,18	0,14	0,22
55-59	0,30	0,27	0,34
60-64	0,36	0,33	0,40
65-69	0,43	0,38	0,47
70-74	0,50	0,44	0,55
75-79	0,64	0,54	0,74
≥ 80	0,85	0,76	0,95

*95% доверительные интервалы для прогнозируемой частоты КАМЖ в каждой возрастной группе
КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы

практически 2-кратное увеличение частоты тяжелого КАМЖ у женщин ≥ 65 лет по сравнению с более молодой группой 60-64 лет.

Обсуждение

Впервые в России изучена частота выявления и степень тяжести КАМЖ при рутинной маммографии и, по нашим данным, это лишь второе исследование в мире [14], в котором охарактеризована степень тяжести КАМЖ в разных возрастных группах.

В обследованной группе женщин средняя частота КАМЖ составила 10,1%, что сопоставимо с большин-

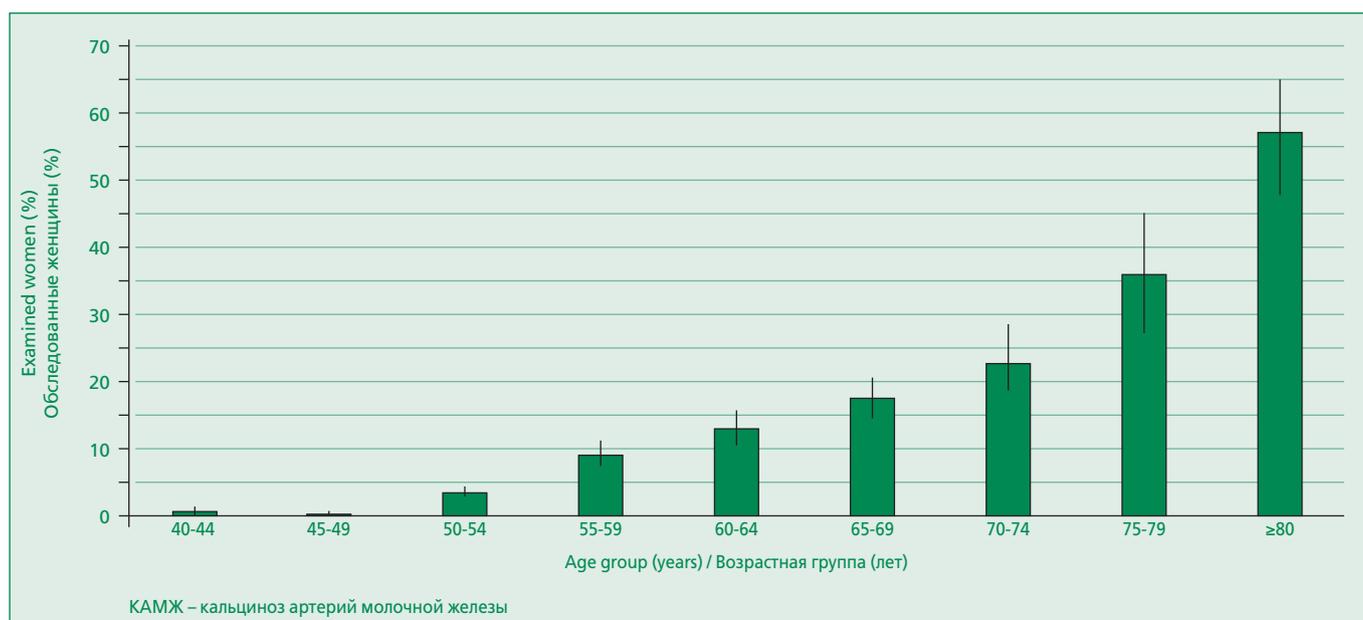


Figure 1. Frequency of breast arterial calcification presence (>0) in various age groups (n=4274)

Рисунок 1. Частота выявления КАМЖ (>0) в разных возрастных группах (n=4274)

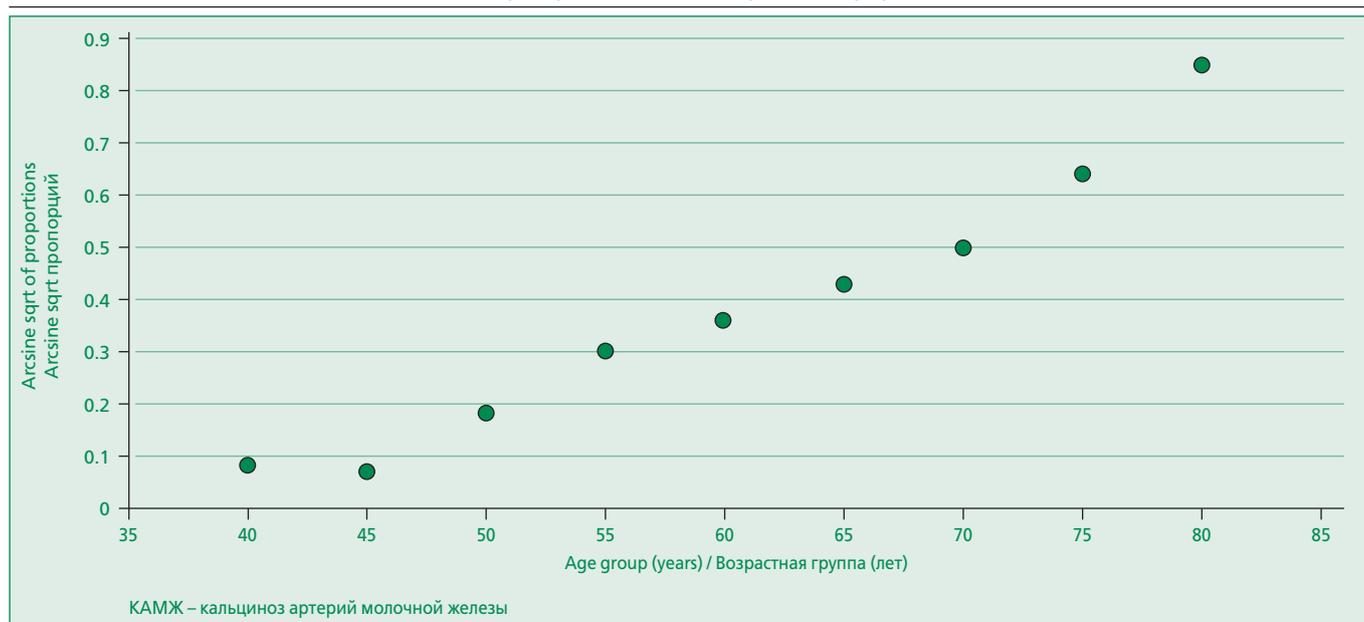


Figure 2. Presence of breast arterial calcification depending on age (arcsine sqrt proportions)

Рисунок 2. Зависимость КАМЖ (arcsine sqrt пропорций) от возраста.

ством других крупных исследований, выполненных преимущественно в белой европейской популяции, где данный показатель соответствовал 8,6-14,2% [9,11-15]. Вместе с тем выявленная в настоящем исследовании частота КАМЖ значительно выше, чем в исследовании [10], где в большой выборке (n=12761) этот показатель был значительно более низким и составил лишь 3%, что авторы объясняют мультиэтническим составом когорты и применением пленочной маммографии, чувствительность которой ниже, чем цифровой.

Полученные в настоящем исследовании данные показали экспоненциальное увеличение частоты КАМЖ с возрастом – от <1% до >50%, что согласуется с результатами других авторов [13,14] и характерно для большинства традиционных факторов риска ССЗ. Вместе с тем показано, что КАМЖ не является атрибутом «здорового старения», поскольку его связь с наличием ССЗ и других заболеваний неоднократно была под-

тверждена результатами многофакторного анализа, в котором всегда учитывался фактор возраста [7]. Кроме того, считается установленным, что прогностическая значимость КАМЖ в отношении ССЗ зависит от степени его тяжести. По данным крупного мета-анализа значимую связь с ИБС демонстрирует, прежде всего, КАМЖ средней и тяжелой степени тяжести (отношение шансов 4,38; 95% доверительный интервал 1,50-15,53), тогда как связь легкого кальциноза с ССЗ является не такой выраженной [7].

В связи с этим, оценивая результаты настоящего исследования, следует обратить внимание на существенное – в 4 раза, увеличение частоты КАМЖ (>0), начиная с возраста 50 лет, и более чем двукратное увеличение частоты тяжелого КАМЖ в 65-69 лет по сравнению с более молодыми возрастными группами.

Эти наблюдения позволяют заключить, что, во-первых, рентгенологам при анализе маммограмм сле-

Table 2. Prevalence and severity of breast arterial calcification in different age groups

Таблица 2. Распространенность и степень тяжести КАМЖ в зависимости от возраста

Степень тяжести КАМЖ	Возрастные группы (лет)									Всего
	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	≤80	
Нет, n (%)	459 (99,4)	700 (99,6)	713 (96,9)	629 (91,0)	570 (87,3)	411 (82,9)	248 (77,3)	65 (64,4)	48 (43,2)	3843
Легкая, n (%)	1 (0,2)	2 (0,3)	11 (1,5)	29 (4,2)	37 (5,7)	32 (6,5)	19 (5,9)	10 (9,9)	4 (3,6)	145
Умеренная, n (%)	2 (0,4)	1 (0,1)	9 (1,2)	20 (2,9)	31 (4,7)	25 (5,0)	22 (6,9)	13 (12,9)	27 (24,3)	150
Тяжелая, n (%)	0	0	3 (0,4)	13 (1,9)	15 (2,3)	28 (5,6)	32 (10,0)	13 (12,9)	32 (28,8)	136
Всего с КАМЖ, n (%)	3 (0,6)	3 (0,4)	23 (3,1)	62 (9,0)	83 (12,7)	85 (17,1)	73 (22,7)	36 (35,6)	63 (56,8)	431
Всего обследовано, n	462	703	736	691	653	496	321	101	111	4274

КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы

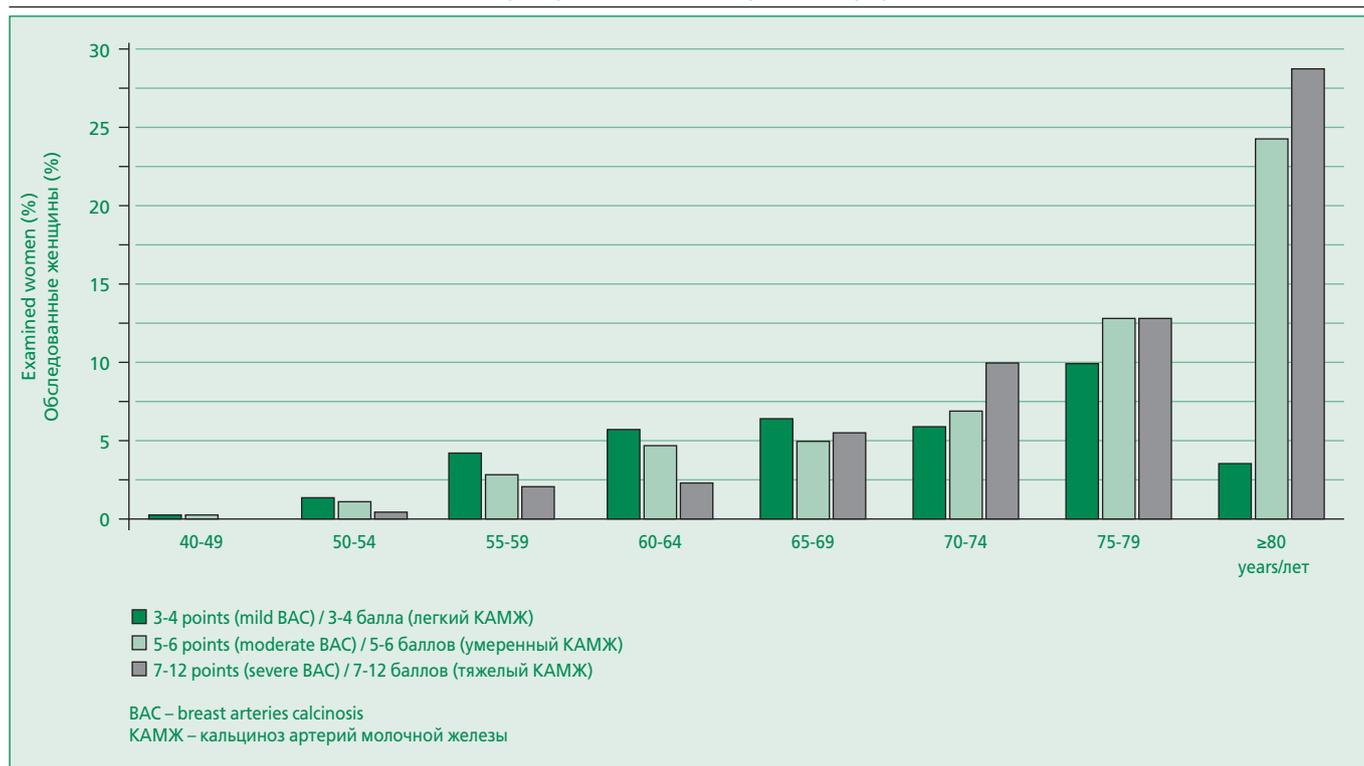


Figure 3. Frequency of mild, moderate and severe breast arterial calcification in various age groups (n=4274)

Рисунок 3. Частота выявления легкого, умеренного и тяжелого КАМЖ в разных возрастных группах (n=4274)

дует проявлять настороженность в отношении КАМЖ, уже начиная с возраста женщины 50 лет.

Во-вторых, представленные данные свидетельствуют, что пристального внимания заслуживают женщины с КАМЖ, у которых, с учетом их возраста, наличие кальциноза является маловероятным, например, женщины <50 лет с наличием КАМЖ любой степени тяжести, либо женщины моложе 65 лет с тяжелым кальцинозом. Такие случаи относятся к нетипичным, и их возможная связь с ранее не диагностированными или асимптомными заболеваниями (ССЗ, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др.) требует уточнения. В частности, при выявлении у женщины <65 лет тяжелого КАМЖ, свидетельствующего о высокой вероятности ССЗ, целесообразно уточнить СС анамнез, рекомендовать консультацию кардиолога или врача общей практики, при необходимости – направить на дополнительное обследование [16].

Проблема стратификации СС риска у женщин имеет особую актуальность в связи отсутствием значимой положительной динамики показателей заболеваемости и смертности от ССЗ в этой группе населения [17], что в определенной мере обусловлено недостаточной валидностью у женщин существующих инструментов оценки СС риска (Европейская шкала SCORE, Framingham Risk Score и др). В связи с этим в мире ведется поиск новых гендер-специфических маркеров для женщин, среди которых КАМЖ является наиболее привлека-

тельным и перспективным – с точки зрения простоты обнаружения, масштабов охвата маммографией женского населения и отсутствия потребности в каких-либо дополнительных экономических затратах [18].

Следует подчеркнуть, что прогностическая значимость КАМЖ в отношении ССЗ и других заболеваний, продемонстрированная в зарубежных исследованиях, должна быть подтверждена данными, полученными в российской популяции, и такие исследования в настоящее время ведутся [8]. Представленные в данной публикации результаты определения частоты и степени тяжести КАМЖ у женщин разных возрастных групп, а также проведенное ранее изучение воспроизводимости количественной оценки [8] являются необходимыми этапами при разработке диагностического алгоритма для определения риска ССЗ у женщин с учетом данных маммографии.

С учетом возрастной структуры женского населения России маммографический скрининг в рамках диспансеризации должны ежегодно проходить не менее 5 млн женщин ≥55 лет. В этой возрастной категории наблюдается не только существенное повышение заболеваемости раком молочной железы, но также возрастание риска нежелательных СС событий, в первую очередь, инфаркта миокарда и инсульта. Определение КАМЖ позволит с помощью маммографии не только диагностировать онкологическую патологию, но и выявлять группы женщин, нуждающихся в профилактике

жизненно-опасной СС патологии, что существенно расширяет возможности использования данной скрининговой методики для профилактики заболеваний в женской популяции.

Ограничения исследования. В обследованной выборке было значительное представительство более здоровых женщин, прошедших маммографию по программам скрининга рака молочной железы, и поэтому оценка распространенности КАМЖ могла быть несколько заниженной. Набор материала будет продолжен.

Заключение

Выявлено ожидаемое увеличение с возрастом как распространенности, так и степени тяжести КАМЖ.

References / Литература

1. Bochkareva EV, Kim IV, Butina EK, et al. Mammographic Screening as a Tool for Cardiovascular Risk Assessing. Part 2. Association of Breast Arterial Calcification and Cardiovascular Diseases. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(3):424-30 (In Russ.). [Бочкарева Е.В., Ким И.В., Бутина Е.К., и др. Маммографический скрининг как инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. Часть 2. Ассоциация кальцификации артерий молочной железы и сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(3):424-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-424-430.
2. Polonsky TS, Greenland P. Breast Arterial Calcification Expanding the Reach of Cardiovascular Prevention. Circulation. 2017;135(6):499-501. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025277.
3. Suh JW, Yun B. Breast Arterial Calcification: A Potential Surrogate Marker for Cardiovascular Disease. Cardiovasc Imaging. 2018;26(3):125-34. DOI:10.4250/jcvi.2018.26.e20.
4. Hendriks EJE, de Jong PA, van der Graaf Y, et al. Breast arterial calcifications: A systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. Atherosclerosis. 2015;239(1):11-20. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.035.
5. Yoon YE, Kim KM, Lee W, et al. Breast arterial calcification is associated with the progression of coronary atherosclerosis in asymptomatic women: A preliminary retrospective cohort study. Scientific Reports. 2020;10(1):2755. DOI:10.1038/s41598-020-59606-y.
6. Iribarren C, Sanchez G, Husson G, et al. Multiethnic Study of Breast Arterial Calcium Gradation and Cardiovascular Disease: cohort recruitment and baseline characteristics. Ann Epidemiol. 2018;28(1):41-47.e12. DOI:10.1016/j.annepidem.2017.11.007.
7. Lee SC, Phillips M, Bellinge J, et al. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease? — A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020;15(7):e0236598. DOI:10.1371/journal.pone.0236598.
8. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NK, et al. Assessment of the Severity of Breast Artery Calcification on a Mammogram: Intraoperator and Interoperator Reproducibility. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(5):688-95 (In Russ.). [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.К., и др. Оценка тяжести кальциноза артерий молочной железы на маммограмме как маркера сердечно-сосудистого риска: внутри- и межоператорская воспроизводимость показателей. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(5):688-95]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-07.
9. Kemmeren M, van Noord PAH, Beijerinck D, et al. Arterial calcification found on breast cancer screening mammograms and cardiovascular mortality in women the DOM Project. Am J Epidemiol. 1998;147(4):333-41. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009455.

About the Authors / Сведения об авторах:

Бочкарева Елена Викторовна [Elena V. Bochkareva]
ORCID 0000-0003-0836-7539

Бутина Екатерина Кронидовна [Ekaterina K. Butina]
eLibrary SPIN 1170-0594, ORCID 0000-0003-2960-7044

Байрамкулова Нурджан Хусейевна [Nyurdzhan Kh. Bayramkulova]
ORCID 0000-0002-0883-1955

Молчанова Ольга Викторовна [Olga V. Molchanova]
eLibrary SPIN 5860-0052, ORCID 0000-0003-3623-5752

Случаи тяжелого КАМЖ у женщин <65 лет и любого КАМЖ у женщин <50 лет являются нетипичными и требуют уточнения их связи с сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке НМИЦ терапии и профилактической медицины.

Funding. The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

10. Iribarren C, Go AS, Tolstykh I, et al. Breast vascular calcification and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure. J Womens Health (Larchmt). 2004;13(4):381-9. DOI:10.1089/154099904323087060.
11. Rotter MA, Schnatz PF, Currier AA Jr, O'Sullivan DM. Breast arterial calcifications (BACs) found on screening mammography and their association with cardiovascular disease. Menopause. 2008;15(2):276-81. DOI:10.1097/gme.0b013e3181405d0a.
12. Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. The association of breast arterial calcification and coronary heart disease. Obstet Gynecol. 2011;117(2 Pt 1):233-41. DOI:10.1097/AOG.0b013e318206c8cb.
13. Hendriks EJE, Beulens JWJ, Mail WPTM, et al. Breast arterial calcifications and their association with incident cardiovascular disease and diabetes: the Prospect-EPIC cohort. J Am Coll Cardiol. 2015;65(8):859-60. DOI:10.1016/j.jacc.2014.12.015.
14. Loberant N, Salamon V, Carmi N, Chernihovsky A. Prevalence and Degree of Breast Arterial Calcifications on Mammography: A Cross-sectional Analysis. J Clin Imaging Sci. 2013;3:36. DOI:10.4103/2156-7514.119013.
15. Yoon YE, Kim KM, Han JS, et al. Prediction of Subclinical Coronary Artery Disease with Breast Arterial Calcification and Low Bone Mass in Asymptomatic Women Registry for the Women Health Cohort for the BBC Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(7Pt1):1202-11. DOI:10.1016/j.jcmg.2018.07.004.
16. Abouzeid C, Bhatt D, Amin N. The Top Five Women's Health Issues in Preventive Cardiology. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2018;12:6. DOI:10.1007/s12170-018-0568-7.
17. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. Circulation. 2015;132(11):997-1002. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293.
18. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in Of the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):3235 (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2022;21(4):3235]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235.

Рожкова Надежда Ивановна [Nadezhda I. Rozhkova]
eLibrary SPIN 8478-1840, ORCID 0000-0003-0920-1549

Гаврилова Наталья Евгеньевна [Natalia E. Gavrilova]
ORCID 0000-0001-8963-5325

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

Роль клинического фармаколога в мониторинге нарушений медикаментозного лечения у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Бирадар С.М.^{1,2*}, Кохима Б.¹, Наяк В.¹, Нандикол С.¹, Варад В.², Бьякод С.М.², Хунасаги Б.С.¹, Авасти С.Р.¹

¹ Фармацевтический и исследовательский центр SSM, Виджаяпур, Индия

² Больница и исследовательский центр Медицинского колледжа Шри Б.М. Патила, Виджаяпур, Индия

Цель. Выявить и оценить характер и частоту нарушений медикаментозного лечения (НМЛ), а также продемонстрировать роль клинического фармаколога в обеспечении безопасного и эффективного использования лекарств у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с применением классификации PCNE для оценки и сообщения о НМЛ.

Материал и методы. Обсервационное проспективное исследование было проведено в клинической больнице третичного уровня в отделении общей и интенсивной терапии в течение 6 мес для выявления и оценки характера и частоты НМЛ и демонстрации роли клинического фармаколога в обеспечении безопасного и эффективного использования лекарственных препаратов (ЛП) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием классификации PCNE для оценки и сообщения о НМЛ.

Результаты. Были оценены 94 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из которых у 78 (82,9%) были зарегистрированы 208 НМЛ. Из 208 было выявлено 140 (67,3%) случаев межлекарственных взаимодействий, 15 (7,2%) – неназначения ЛП при наличии показаний, 12 (5,8%) – нежелательных лекарственных реакций, 10 (4,8%) – назначения ЛП без показаний, 8 (3,8%) – применения ЛП в недостаточной терапевтической дозе, 8 (3,8%) – недостаточной продолжительности лечения, 5 (2,4%) – лечения неутонченными дозами ЛП, 4 (1,9%) – использования неподходящей лекарственной формы, 3 (1,4%) – слишком длительного лечения, 2 (1,0%) – полипрагмазии, 1 (0,5%) – злоупотребления лекарственными препаратами. Для 208 НМЛ было проведено 74 вмешательства клинического фармаколога, в том числе 30 (41,6%) отмен ЛП, 24 (33,3%) добавления нового ЛП, 4 (5,55%) изменения лекарственной формы и 14 (19,4%) снижений дозы ЛП.

Заключение. Настоящее исследование показало, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют многочисленные НМЛ, которые могут быть выявлены, устранены или в некоторой степени предотвращены вмешательством клинического фармаколога. Следовательно, в исследовании рассматривается важность клинического фармаколога в коррекции НМЛ у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, нарушения медикаментозной терапии, клинический фармаколог, фармакотерапия.

Для цитирования: Бирадар С.М., Кохима Б., Наяк В., Нандикол С., Варад В., Бьякод С.М., Хунасаги Б.С., Авасти С.Р. Роль клинического фармаколога в мониторинге нарушений медикаментозного лечения у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):536-543. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-07.

Assessment of Drug Related Problems and Pharmacist Interventions in Inpatients with Cardiovascular Disease

Biradar S.M.^{1,2*}, Kohima B.¹, Nayak V.¹, Nandikol S.¹, Warad V.², Byakod S.M.², Hunasagi B.S.¹, Awasthi S.R.¹

¹ SSM College of Pharmacy and Research Centre, Vijayapur, India

² Shri B.M. Patil Medical College Hospital and Research Centre, Vijayapur, India

Aim. To identify and evaluate the nature and incidence of drug-related problems (DRPs) and to manifest the role of a pharmacist in ensuring safe and efficient use of medications with cardiovascular disease patients by using PCNE Classification to assess and report drug-related problems.

Material and Methods. An Observational and Prospective study was conducted in a tertiary care hospital of medicine department of general and intensive/critical care units for a period of 6 months to identify and evaluate the nature and incidence of DRPs and to manifest the role of a pharmacist in ensuring safe and efficient use of medications with cardiovascular disease patients by using PCNE Classification to assess and report drug-related problems.

Results. Of 94 Patient profiles were evaluated out of which 78 (82.9%) patient profiles were identified with 208 DRPs. Among 208, 140 (67.3%) drug interactions, 15 (7.2%) untreated indication, 12 (5.8%) adverse drug reactions, 10 (4.8%) drug use without indication, 8 (3.8%) drug underused, 8 (3.8%) duration of treatment too short, 5 (2.4%) dose unclear, 4 (1.9%) inappropriate drug form, 3 (1.4%) duration of treatment too long, 2 (1.0%) too many drugs prescribed for an indication, 1 (0.5%) drug overused. For 208 DRPs identified and provided with 74 interventions which includes 30 (41.6%) drug discontinuation, 24 (33.3%) addition of a new drug, 4 (5.55%) change of dosage form, and 14 (19.4%) decrease the dose.

Conclusion. The present study revealed that patients with cardiovascular diseases suffer from numerous DRPs that can be identified, resolved, or prevented to some extent by pharmacist intervention. Hence the study addresses the importance of clinical pharmacist in the management of DRPs among cardiovascular patients.

Keywords: cardiovascular diseases, drug therapy problems, pharmacist intervention, pharmaceutical care.

For citation: Biradar S.M., Kohima B., Nayak V., Nandikol S., Biradar S.M., Warad V., Byakod S.M., Hunasagi B.S., Awasthi S.R. Assessment of Drug Related Problems and Pharmacist Interventions in Inpatients with Cardiovascular Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5): 536-543. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-07.

Received/Поступила: 26.02.2021

Accepted/Принята в печать: 08.02.2022

* Corresponding Author (Автор ответственный за переписку):

smbiradar@rediffmail.com

Введение

Нарушения медикаментозного лечения (НМЛ) часто возникают у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), которые вынуждены принимать несколько лекарственных препаратов (ЛП). НМЛ представляют собой событие или обстоятельство, связанное с фармакотерапией, которое мешает или потенциально может мешать пациенту в достижении оптимального ее результата [1]. Для анализа НМЛ и разделения их по основным категориям (нежелательные реакции, выбор ЛП, дозирование ЛП, назначение ЛП, продолжительность приема ЛП, применение несоответствующей лекарственной формы, межлекарственные взаимодействия и др.) используется классификация PCNE (Pharmaceutical Care Network Europe Version 8.01) [2]. НМЛ могут возникать на любом этапе лечения от назначения до непосредственного процесса терапии. Большинство проблем обычно возникает во время приема лекарств, но отсутствие надлежащего наблюдения врачом за фармакотерапией и пациентом также является серьезной проблемой [1,3,4]. НМЛ вызывают серьезную озабоченность в здравоохранении из-за увеличения длительности госпитализаций, затрат и экономического бремени, заболеваемости и почти двукратного роста риска смерти [5,6]. В последние десятилетия во всех странах, среди всех этнических групп и культур отмечается глобальный рост ССЗ [7,8]. ССЗ обычно наблюдаются у мужчин и женщин среднего или пожилого возраста. На рубеже веков ССЗ стали ведущей причиной смертности и в Индии [9]. По сравнению с лицами европейского происхождения ССЗ поражают индийцев по крайней мере на десять лет раньше и в наиболее продуктивные годы среднего возраста. Например, в европейской популяции только 23% смертей от ССЗ происходят в возрасте до 70 лет, в то время как в Индии это число составляет 52% [10]. Согласно исследованию глобального бремени болезней (2010 г.) почти четверть (24,8%) всех смертей в Индии связаны с ССЗ [10]. Наиболее распространенными ССЗ являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и артериальная гипертензия, в то время как фибрилляция предсердий была менее распространена в Индии по сравнению с западными странами [11]. Несмотря на то, что фармакотерапия ССЗ может улучшить качество жизни пациентов, ее преимущества могут быть скомпрометированы НМЛ [12,13]. Клинический фармаколог – специалист в области здравоохранения, принимающий участие в выявлении НМЛ, в правильном внедрении принципов рационального использования ЛП путем преднамеренного предоставления услуг, связанных с ЛП, а также в развитии и улучшении услуг фармакологической помощи путем наблюдения за пациентом в процессе медикаментозного лечения [14]. Раннее выявление типов

НМЛ и факторов, связанных с ними, может улучшить их профилактику и коррекцию. Классификация и выявление НМЛ также позволит практикующему врачу в команде с пациентом составить наилучший план лечения [7,9,15]. Задача клинического фармаколога – оптимизация лекарственной терапии, достижение положительных клинических результатов при реальных экономических затратах и улучшение качества жизни пациента [4,16]. Ведущая роль клинического фармаколога во всем процессе медикаментозного лечения может оказаться лучшим путем для достижения терапевтических целей у пациентов и улучшения результатов лечения за счет эффективного и безопасного использования лекарств [17].

Цель исследования – выявить и оценить характер и частоту НМЛ, а также продемонстрировать роль клинического фармаколога в обеспечении безопасного и эффективного использования лекарств у госпитализированных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с применением классификации PCNE для оценки и сообщения о НМЛ.

Материал и методы

Обсервационное проспективное исследование проводилось в течение 6 мес в клинической больнице третичного уровня (вместимостью 1000 коек) в г. Виджаяпуре (Индия) с участием пациентов с ССЗ, которые были госпитализированы в отделение общей и интенсивной терапии. Исследование проводилось в соответствии с установленным протоколом, а вмешательство клинического фармаколога в терапию пациентов проводилось всегда в случае необходимости. Весь процесс исследования был разделен на 3 этапа следующим образом.

Этап 1: Обзор литературы и составление протокола (2 мес).

Этап 2: Сбор данных (3 мес).

Этап 3: Анализ результатов и описание (1 мес).

Критерии включения: Пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, госпитализированные в стационар по поводу ССЗ в сочетании с сопутствующими заболеваниями или без них.

Критерии исключения: Пациенты, выписавшиеся вопреки врачебным рекомендациям, выписки пациентов, относящиеся к судебномедицинским делам, а также пациенты, не желающие участвовать в исследовании.

Материалы: Каждый проанализированный файл с историей болезни пациентов содержал в себе: информацию о демографических данных, клинические характеристики, социальный анамнез, клинический диагноз, наименование и дозировки лекарств, продолжительность лечения пациента. Также использовались онлайн-базы данных по лекарствам Truven Mi-

cromedex, классификация PCNE, учебные материалы по фармакологии, исследовательские статьи и информационные бюллетени.

Сбор и оценка данных: Данные из историй болезни были проанализированы на основе классификации, идентификации и оценки НМЛ с помощью установленной системы, разработанной Европейской сетью фармацевтической помощи (PCNE).

Статистический анализ: Все данные были проанализированы и представлены в процентах и диаграммах. Статистический анализ был выполнен с использованием SPSS 17 (IBM, США). Критерий хи-квадрат использовался для проверки значимости различий внутри групп, которые были классифицированы в форме PCNE, например, по типу, причинам проблемы, вмешательству и исходу. Связь между количеством назначаемых препаратов, клинико-фармакологическими факторами риска и НМЛ выявляли с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В общей сложности в исследовании участвовали 94 пациента [54 (57,4%) мужчины и 40 (42,6%) женщины], из которых 78 были консультированы фармакологом по поводу одной или нескольких НМЛ. Анализ распределения по возрасту показал, что максимальное количество пациентов с НМЛ приходится на возрастную группу от 51 до 65 лет (40,4%), а минимальное – старше 81 года (6,3%) (рис. 1). Факторы риска, влияющие на возникновение НМЛ, включают количество назначенных лекарственных препаратов и сопутствующие заболевания, тогда как социальный анамнез [семейный анамнез, профессиональные заболевания; потребление табака (жевательный табак),

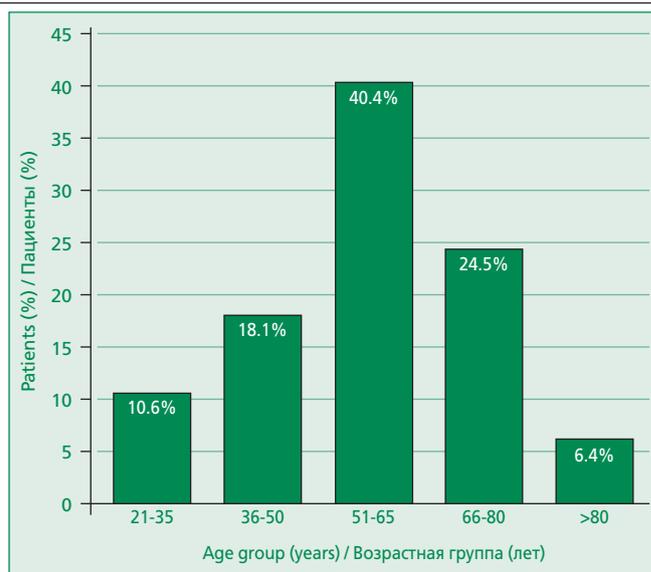


Figure 1. Distribution of patients according to age groups
Рисунок 1. Распределение больных по возрастным группам

курение (сигареты) и злоупотребление алкоголем] не был связан с НМЛ (табл. 1, рис. 2).

Распределение обследуемых лиц по сердечно-сосудистым заболеваниям, наиболее частыми из которых были ИБС и артериальная гипертензия, представлено на рис. 3.

Оценка нарушений медикаментозного лечения

Были изучены данные 94 пациентов, из которых у 78 (82,9%) были зарегистрированы 208 НМЛ (табл. 2).

Межлекарственные взаимодействия

Среди всех НМЛ наиболее часто встречались межлекарственные взаимодействия – 140 (67,3%), что

Table 1. Risk factors significantly associated with drug-related problems

Таблица 1. Факторы риска, в значительной степени связанные с НМЛ

Факторы	Количество пациентов (n=94)	С НМЛ	Без НМЛ	Значение χ^2	Значение p
Социальный анамнез, n (%)					
Да	20 (21,3)	15	5	1,551	0,213
Нет	74 (78,7)	61	13		
Количество лекарственных препаратов, принимаемых пациентов, n (%)					
<5	2 (2,1)	1	1	15,690	0,001
5-10	31 (33,0)	18	13		
11-20	48 (51,1)	42	6		
>20	13 (13,8)	13	0		
Сопутствующие заболевания, n (%)					
Нет	40 (42,6)	32	8	7,430	0,049
1	39 (41,5)	29	10		
2	13 (13,8)	13	0		
3	2 (2,1)	1	1		
НМЛ – нарушение медикаментозного лечения					

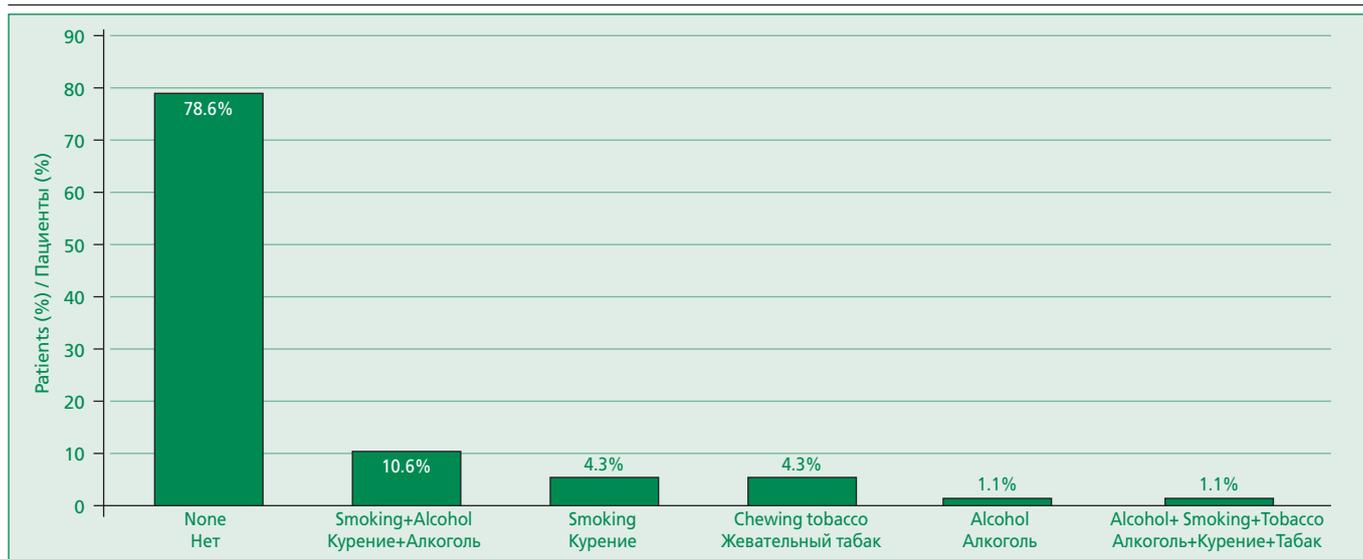


Figure 2. Distribution according to social habits

Рисунок 2. Распределение участников по социальным привычкам

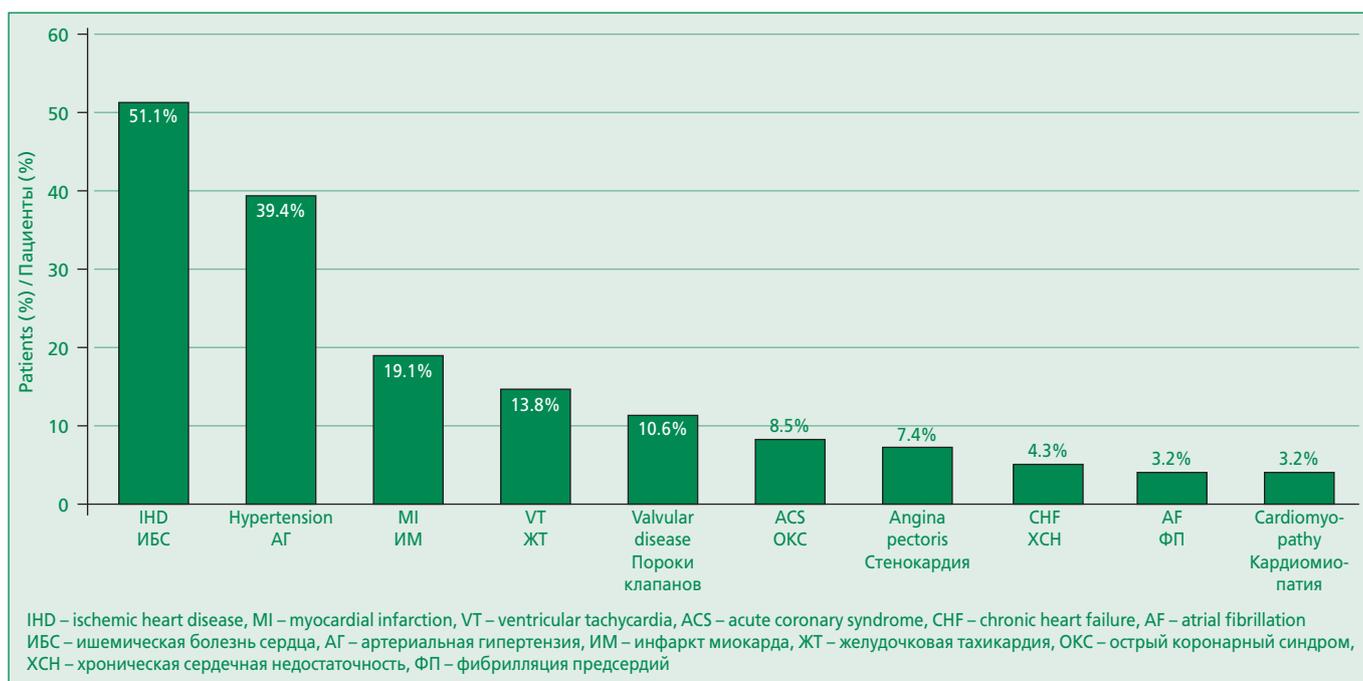


Figure 3. Distribution of cases according to cardiovascular diseases

Рисунок 3. Распределение случаев по сердечно-сосудистым заболеваниям

составляет 70 (50%) основных лекарственных взаимодействий, 54 (38,5%) умеренных лекарственных взаимодействий и 16 (11,4%) второстепенных лекарственных взаимодействий (табл. 3).

Выбор препарата

Наиболее распространенными состояниями, при которых в истории болезни терапия не отражалась, были: кашель, лихорадка и озноб (20%), одышка, анемия, боль в животе (13,3%) и диарея, рвота/тошнота (6,6%). Назначение лекарственных препаратов без показаний было в 4,8%, что в дальнейшем могло

увеличивать вероятность нежелательных реакций вследствие проблем с безопасностью ЛП (табл. 4).

Нежелательные лекарственные реакции

На нежелательные лекарственные реакции приходилось 5,8% от общего числа наблюдаемых НМЛ. Комбинация дигоксина и спиронолактона индуцирует НМЛ типа гинекомастии (n=4), за которой по частоте регистрации следовал амлодипин-индуцированный двусторонний отек стоп (n=2), клопидогрел-индуцированная гематурия (n=5) и алпразолам-индуцированный случай нечленораздельной речи (n=1) (табл. 5).

Table 2. Types of drug related problems (n=208)

Таблица 2. Типы проблем, связанных с лекарственными препаратами (n=208)

Код PCNE	Тип НМЛ	n (%)
P2.1	Нежелательные реакции Перенесенные побочные эффекты	12 (5,8)
C1	Выбор препарата	
C1.6	Не указано показание для назначения лекарства	15 (7,2)
C1.7	Слишком много лекарств по одному показанию	2 (1,0)
C1.3	Нет показаний для применения лекарственного средства	10 (4,8)
C2.1	Форма препарата Неподходящая форма препарата	4 (1,9)
C3	Выбор дозы	
C3.1	Слишком малая доза	08 (3,8)
C3.2	Слишком большая доза	1 (0,5)
C3.5	Препарат неясен	5 (2,4)
C4	Продолжительность лечения	
C4.1	Слишком короткая продолжительность лечения	8 (3,8)
C4.2	Слишком большая продолжительность лечения	3 (1,4)
C8.2	Межлекарственные взаимодействия	140 (67,3)

НМЛ – нарушение медикаментозного лечения

Выбор дозы

Препараты в недостаточной терапевтической дозе назначались в 3,8% случаев, при этом наиболее частым таким лекарственным средством был рамиприл. Рамиприл назначался в дозе 1,25 мг без диуретиков, тогда как стандартная доза при назначении должна составлять 2,5 мг при назначении монопрепарата. В 2,4% случаях назначалась комбинация метопролола и изосорбида динитрата в дозах, не относящихся к терапевтическим. Злоупотребление препаратами составило 0,5% при остром коронарном синдроме (ОКС), инсульте, ИБС. Клопидогрел назначался в дозах 150 и 300 мг при монотерапии (табл. 6).

Продолжительность лечения

В 3,8% случаев продолжительность лечения была слишком короткой. Так, левофлоксацин, эноксапарин

Table 4. Drug selection

Таблица 4. Назначение препаратов без показаний

НМЛ	n (%)
Использование препаратов без показаний (n=10)	
Ондансетрон	2 (20)
Рифампицин+изониазид	1 (10)
Гидрокортизон	1 (10)
Порошок испагол+лактилол	3 (30)
Парацетамол	2 (20)
Осельтамивир	1 (10)
Слишком много ЛС по одному показанию (n=2)	
АГ	2 (100)
Не указаны показания для назначения ЛС (n=15)	
Диарея	1 (6,6)
Боль в животе	2 (13,3)
Диабет 2 типа	1 (6,6)
Лихорадка и озноб	3 (20,0)
Кашель	3 (20,0)
Рвота/тошнота	1 (6,6)
Одышка	2 (13,3)
Анемия	2 (13,3)

НМЛ – нарушение медикаментозного лечения, ЛС – лекарственное средство, АГ – артериальная гипертензия

и карведилол назначались только в течение 3-5 дней. Во всех этих случаях было рекомендовано пролонгирование приема препарата. Слишком длительная продолжительность лечения была у 1,4% пациентов. Ал-празолам при тревожно-ассоциированной депрессии, предменструальном синдроме и панических расстройствах в настоящем исследовании назначали более чем на 7 дней (табл. 7).

Вмешательства клинического фармаколога

Было осуществлено 74 вмешательства клинического фармаколога по поводу 208 выявленных НМЛ, в том числе 30 (41,6%) отмен препарата, 24 (33,3%) до-

Table 3. Frequently occurring Drug Interactions

Таблица 3. Частота межлекарственных взаимодействий

Взаимодействующие препараты	Эффект	Тяжесть	n (%)	Рекомендации фармаколога
Аспирин+клопидогрел	Увеличивает риск кровотечения	Серьезная	34 (24,3)	Внимательно наблюдать за состоянием
Цефтриаксон+эноксапарин	Снижает активность протромбина	Серьезная	15 (10,7)	Избегать или использовать альтернативные препараты
Дигоксин+пантопразол	Усиливает эффект дигоксина	Серьезная	9 (6,4)	Использовать альтернативный ЛП (ранитидин)
Дигоксин+метопролол	Увеличивает брадикардию	Серьезная	5 (3,6)	Использовать альтернативный ЛП
Рамиприл+аспирин	Снижает функцию почек	Серьезная	4 (2,9)	Внимательно наблюдать за состоянием
Дигоксин/Рамиприл+спиринолактон	Гиперкалиемия	Умеренная	10 (7,1)	Тщательно наблюдать за состоянием
Пантопразол+клопидогрел	Снижает эффект клопидогрела	Умеренная	8 (5,7)	Частоту приема ЛП можно изменить
Фуросемид+амилорид/дигоксин	Гиперкалиемия	Умеренная	7 (5,0)	Контролировать уровень калия в сыворотке
Другие			48 (34,3)	

ЛП – лекарственный препарат

Table 5. Adverse drug reactions

Таблица 5. Побочные реакции на лекарственные препараты

Препарат	НМЛ	n (%)	Рекомендации фармаколога
Дигоксин и Спиринолактон	Гинекомастия	4 (33,3)	Лечение дигоксином было продолжено, а спинолактон заменен на фуросемид
Амлодипин	Двусторонний отек	2 (16,6)	Дозу уменьшили до 2,5 мг
Клопидогрел	Гематурия	5 (41,6)	Тщательно наблюдать за возможным развитием кровотечения
Алпразолам	Нечленораздельная речь	1 (8,3)	Доза алпразолама была снижена и продолжена

НМЛ – нарушение медикаментозного лечения

Table 6. Dose selection

Таблица 6. Выбор дозы

НМЛ	n (%)	Назначенная доза (мг)	Рекомендованная фармакологом дозировка (мг)
Недостаточные дозы препаратов			
Рамиприл	5 (62,5)	1,25	2,5
Амиодарон	1 (12,5)	800	400
Тадалафил	2 (25,0)	20	40
Доза неясна			
Метопролол	2 (40,0)	250	100
Изосорбида динитрат	3 (60,0)	50	30
Злоупотребление препаратами			
Клопидогрел	1 (100)	300	75

НМЛ – нарушение медикаментозного лечения

Table 7. Treatment Duration

Таблица 7. Продолжительность лечения

НМЛ	n (%)	Назначенная продолжительность терапии (дней)	Рекомендованная продолжительность терапии (дней)
Слишком короткая продолжительность лечения			
Левефлоксацин	5 (62,5)	3-5	>7
Эноксапарин натрия	2 (25,0)	3-5	>7
Карведилол	1 (12,5)	3-5	14
Слишком большая продолжительность лечения			
Алпразолам	3 (100)	7-10	2-3

НМЛ – нарушение медикаментозного лечения

бавления к терапии нового препарата, 4 (5,55%) изменения лекарственной формы и 14 (19,4%) снижений дозы. Из 74 предложенных вмешательств всего лишь 17 случаев было отражено в истории болезни и подтверждено лечащим врачом. 12 рекомендаций были согласованы, но терапия не менялась, возможно, из-за отсутствия надлежащей информации, в 43 случаях рекомендации не были предложены, а лекарственная терапия не проводилась (табл. 8).

Обсуждение

В настоящем исследовании количество мужчин оказалось преобладающим, что может быть связано с тем, что женщины менее склонны к ССЗ (согласно индийскому сценарию). Пожилой возраст и коморбидность могут также способствовать развитию ССЗ. К

факторам риска, способствующим появлению НМЛ, можно отнести количество принимаемых лекарств, сопутствующие заболевания, в то время как социальные привычки не оказывали такого влияния. Заболеваемость НМЛ была выше у мужчин, чем у женщин в возрастных группах 51-65 лет. Эти результаты могут быть связаны с применением нескольких схем терапии из-за их множественной коморбидности и изменений фармакокинетики и фармакодинамики у пожилых пациентов. Так, большинство пациентов имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, а также принимали более 6 ЛП во время госпитализации, что увеличивало вероятность развития НМЛ. Показано, что количество ЛП при поступлении в медицинское учреждение и количество клинических/фармакологических факторов риска являются независимыми факторами риска возникновения НМЛ [16, 17].

Распределение обследуемых по сердечно-сосудистым заболеваниям

Наиболее часто диагностируемыми сердечно-сосудистыми заболеваниями были ИБС (в т.ч. инфаркт миокарда) и артериальная гипертензия. Основными факторами, способствующими возникновению ССЗ могут быть генетическая особенность представителей индийской популяции, социальные привычки и игнорирование других факторов риска.

Межлекарственные взаимодействия

Вероятность межлекарственного взаимодействия повышалась в случае совместного назначения клопидогрела с ингибиторами протонной помпы (пантопразол или рабепразол), поскольку оба класса препаратов метаболизируются путем цитохрома P450 [1, 22]. Подобная комбинированная терапия безопасна, если она показана пациентам с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения, но им также следует прекратить терапию ингибиторами протонной помпы, если показания отсутствуют. Более высокая частота лекарственных взаимодействий в исследовании предполагает, что регулярный анализ историй болезни пациентов, включая лекарственную терапию, помогает в выявлении и НМЛ [20, 23]. Большинство лекарственных взаимодействий было выявлено среди антиагрегантов, антикоагулянтов, антигипертензивных

Table 8. Types of Pharmacist Interventions (n=72)

Таблица 8. Типы вмешательств клинического фармаколога (n=72)

Типы вмешательств	Количество вмешательств	Выполнено	Не выполнено	Неизвестно
Отмена препарата	30 (41,7)	6	2	22
Добавление нового препарата	24 (33,3)	4	6	14
Смена формы дозирования	4 (5,6)	4	0	0
Изменение дозы	14 (19,4)	3	4	7
Всего	72	17	12	43

средств и ЛП, используемых для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто встречающееся лекарственное взаимодействие среди сердечно-сосудистых ЛП включает совместное применение аспирина, клопидогрела, дигоксина, аторвастатина с антигипертензивными ЛП (амлодипин, фуросемид, амиодарон, рамиприл, спиронолактон, метопролол) и антикоагулянтами (варфарин и эноксапарин) [1,12,16].

Выбор препарата

Среди всех НМЛ можно выделить группу состояний, для которых не назначались ЛП при наличии показаний. В основном они были связаны с имеющимися сопутствующими желудочно-кишечными, респираторными заболеваниями, бактериальными или вирусными инфекциями. В таких случаях при консультации фармаколога были добавлены такие ЛП, как сироп от кашля (тербуталин, бромгексин, гвайфенезин, ментол), парацетамол, пробиотики и ондансетрон. Некоторые ЛП назначались без показаний, например, порошок испагол+лактилол, ондансетрон, парацетамол, осельтамивир, гидрокортизон, рифампицин и изониазид, при этом симптоматики, требующей назначения подобных препаратов, не было. В подобных случаях при возможности рекомендовалась отмена ЛП.

Нежелательные лекарственные реакции

Пациенты с гематурией должны находиться под тщательным наблюдением по поводу дальнейшего возникновения кровотечения. Среди побочных явлений, наблюдаемых при приеме алпразолама, чаще всего возникала нечленораздельная речь. В этом случае фармакологом было предложено снижение дозы до 0,25 мг. Гинекомастия была одним из нежелательных явлений, связанных с приемом дигоксина и спиронолактона. При совместном применении обоих препаратов вероятность гинекомастии была выше [21,24]. В таких случаях следует избегать одновременного применения, а также рекомендовалось отменить спиронолактон и при возможности заменить его фуросемидом. Амлодипин вызывал отек стоп, часто встречавшийся у пожилых лиц, поэтому было рекомендовано снижение дозы до 2,5 мг [11,12].

Выбор дозы

Использование лекарственных средств в недостаточной дозе наблюдалось в 3,8% случаев, при этом наиболее часто – при лечении рамиприлом. В случае артериальной гипертензии доза рамиприла при назначении с диуретиками должна составлять 1,25 мг, но в этом исследовании рамиприл назначался в дозе 1,25 мг без диуретиков (в этом случае стандартная доза рамиприла должна составлять 2,5 мг). Выбор неадекватной дозы для метопролола и изосорбида динитрата отмечен в 2,4% случаев. Злоупотребление лекарственными препаратами составляло 0,5%. При ОКС, инсульте и ИБС клопидогрел необходимо назначать по 75 мг/сут, возможно – в комбинации с аспирином 75-325 мг/сут. Это исследование показало, что клопидогрел назначали в дозах 150 и 300 мг, когда он применялся в качестве монотерапии.

Продолжительность лечения

Слишком короткая продолжительность лечения наблюдалась в 3,8% случаях. Левофлоксацин при внебольничной пневмонии, хронической обструктивной болезни легких и кожных инфекциях, а также эноксапарин при нестабильной стенокардии, ОКС и тромбозе глубоких вен следует назначать не менее, чем на 7-10 дней, тогда как в этом исследовании эти ЛП назначали только на 3-4 дня. Карведилол при хронической сердечной недостаточности и ИМ следует назначать не менее, чем на 2 нед, но в данном случае его назначали только на 3-5 дней. Фармакологом было рекомендовано продолжение приема препарата. Слишком большая продолжительность лечения составляла 1,4%. Алпразолам при тревожно-ассоциированной депрессии, предменструальном синдроме и панических расстройствах следует назначать на 3-4 дня, но в настоящем исследовании его назначали более чем на 7 дней. Было рекомендовано отменить прием препарата, поскольку это может привести к побочным эффектам, таким как сонливость, усталость, головокружение и потеря памяти.

Вмешательства клинического фармаколога

Клинический фармаколог может внести весомый вклад в улучшение качества лечения пациента. Общие

результаты исследования заключаются в том, что клинический фармаколог может выявлять проблемы, связанные с лекарствами, а быстрое и правильное вмешательство поможет добиться улучшения качества ухода и медикаментозной терапии пациентов.

Заключение

Настоящее исследование показало, что пациенты с ССЗ страдают от многочисленных НМЛ, которые могут быть идентифицированы, устранены или в определенной степени предотвращены вмешательством клинического фармаколога. Достижение результата терапии может быть улучшено за счет раннего выявления НМЛ у пациента.

Следование рекомендациям ESC по назначению препаратов и лечению поможет уменьшить количество случаев НМЛ. Для улучшения результатов лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями также настоятельно рекомендуется четко следовать инструкции

к лекарственному средству, повышать приверженность пациентов к терапии, а также оперативное вмешательство клинического фармаколога. Текущее исследование ясно продемонстрировало, что услуги клинического фармаколога могут оказать значительное влияние на качество жизни пациентов с ССЗ.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Фармацевтического и исследовательского центра SSM (Виджаяпур, Индия) и Больницы и исследовательского центра Медицинского колледжа Шри Б.М. Патила (Виджаяпур, Индия).

Funding: The study was performed with the support of the SSM College of Pharmacy and Research Centre and Shri B.M. Patil Medical College Hospital and Research Centre.

References / Литература

- Javedh S, Sandeep B, Shastry CS. Assessment of Drug Related Problems in Patients with Cardiovascular Diseases in a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Pharm Care.* 2014;2(2):70-6.
- PCNE Classification V8.01, 2017-6-15 [cited 2021 Jan 10]. Available from: https://www.pcne.org/upload/files/215_PCNE_classification_V8-01.pdf.
- Wincent MM, Potrlingam D, Anagha V. Assessment of Drug Related Problems in patients with Chronic diseases in the general medicine units of a tertiary care hospital. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2017;9(12):194-200. DOI:10.22159/ijpps.2017v9i12.21660.
- Sharma A, Baldi A, Sharma D. Assessment of drug related problems among Diabetes and Cardiovascular disease patients in a tertiary care teaching hospital. *Pharm Aspire.* 2018;10(1):7-12. DOI:10.4314/tjpr.v15i10.29.
- Gashaw B, Mequanent K, Masho T. Assessment of Drug Related Problems and its Associated Factors among Medical Ward Patients in University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia: A Prospective Cross-Sectional Study. *J Basic Clin Pharma.* 2017;8(S1):S16-S21.
- Gobeze T, Belay Y, Elias Ali Y, et al. Drug Therapy Problems among patients with Cardiovascular Diseases in Felege Hiwot Referral Hospital North East Ethiopia. *International Journal of Pharmacy Teaching and Practices.* 2014;5(5):989-96. DOI:10.22270/ijdt.v9i2-s.2439.
- Tegegne G, Yimam B, Yesuf E. Drug Therapy Problem among patients with Cardiovascular Disease in Felege Hiwot Referral Hospital. *Int J Pharm Teach Pract.* 2014;5(3):989-96.
- Gizaw K, Dubale M. Drug Related Problems and Contributing Factors among Adult Ambulatory Patients with Cardiovascular Disease at Gebretsadik Shawogeneral hospital. *Journal of Natural Sciences Research.* 2017;7(1):2224-3186.
- Chauhan S, Aeri B. Prevalence of Cardiovascular disease in India and its economic impact. *Int J Sci Res Publ.* 2013;3(10):2250-3153.
- Dorairaj P, Panniyammakal J, Ambuj R. Cardiovascular disease in India Current epidemiology and future directions. *Circulation.* 2016;1(1):1605-20. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008729.
- Soumya S, Ramakrishna P, Vidya S, et al. Pattern of pharmacotherapy and assessment of drug related problems in Ischemic Heart Disease patients. *Int Res J Pharma.* 2019;10(3):136-43. DOI:10.7897/2230-8407.100392.
- Rani RA. Drug Related Problems And Reactive Pharmacist Interventions for Inpatients Receiving Cardiovascular Drugs. *IJBMS.* 2013;3(2):42-8.
- Olatz U, Olivia F, Sonia L, et al. Patient risk factors for developing a drug related problem in a cardiology ward. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:9-15. DOI:10.2147/TCRM.S71749.
- Laika G, Arijana M, Bilgen B. Pharmacist intervention in drug related problems for patients with cardiovascular disease in selected community pharmacies in Northern Cyprus. *Trop J Pharm Res.* 2016;15(10):2275-81. DOI:10.4314/tjpr.v15i10.29.
- Murray M, Ritchey M, Wu J, et al. Effect of a pharmacist on Adverse Drug Events and Medication Errors in Outpatients with Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(8):757-63. DOI:10.1001/archinternmed.2009.59.
- Sai Hamsini L, Priyanka G, Chandralekha D, et al. A study to assess drug related problems in patients with Cardiovascular Diseases in a tertiary care teaching hospital. *J Drug Del Ther.* 2019;9(2):20-7. DOI:10.22270/ijdt.v9i2-s.2439.
- Prajapati A, Shrikalp D. Drug Therapy Management of Cardiovascular Disease patients admitted to Intensive Care Units of Tertiary Care Hospitals. *Indian J Pharm Prac.* 2015;8(1):13-8. DOI:10.5530/ijopp.8.1.4.
- Sushil G, Ramesh G, Kumar G, et al. Emerging risk factors for disease: Indian context. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(5):806-14. DOI:10.4103/2230-8210.117212.
- Bela S, Prashant M. Surveillance of Cardiovascular disease risk factors in India: The need and scope. *Indian J Med Res.* 2013;132(5):634-42. DOI:10.4103/0971-5916.73420.
- Devarashetty V, Praveen A, Manjunath R. Potential Drug-Drug interaction among Ischemic Heart Disease patients at a tertiary care hospital. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol.* 2020;10(7):557-62. DOI:10.5455/njppp.2020.10.12389201926042020.
- Yaschilal M, Belanyeh G, Amberbir A. A prospective observational study of drug therapy problems in medical ward of a referral hospital in northeast Ethiopia. *BMC Health Services Research.* 2018;18(1):808. DOI:10.1186/s12913-018-3612-x.
- Punniyakotti S, Nimisha. A retrospective observational study on Drug Related Problems in patients with Rheumatic Heart Disease. *Int J Res Pharma Sci.* 2018;10(1):135-9. DOI:10.26452/ijrps.v10i1.1789.
- Yirga L, Kabaye K, Tesfaye D. Drug Therapy Problems and contributing factors in the management of Heart Failure patients in Jimma University specialised hospital Southwest Ethiopia. *PLoS One.* 2018;13(10):e0206120. DOI:10.1371/journal.pone.0206120.
- Omboni S, Caserini M. Effectiveness of Pharmacist's intervention in the management of cardiovascular disease. *Open Heart.* 2018;5(1):e000687. DOI:10.1136/openhrt-2017-000687.

About the Authors / Информация об авторах:

Сиддаруда М. Бирадар [Siddaruda M. Biradar]

ORCID 0000-0001-9186-4221

Кохима Бонту [Kohima Bonthu]

ORCID 0000-0003-1839-8363

Вишванат Наяк [Vishwanath Nayak]

ORCID 0000-0003-0611-4861

Сунанда Нандикол [Sunanda Nandikol]

ORCID 0000-0002-6100-2929

Сидданагуда М. Бирадар [Siddanagouda M. Biradar]

ORCID 0000-0003-3467-4399

Виджайкумар Варад [Vijaykumar Warad]

ORCID 0000-0001-8655-2209

Шаранабасаппа М. Бякод [Sharanabasappa M. Byakod]

ORCID 0000-0001-5901-7331

Басаварадж С. Хунасаги [Basavaraj S. Hunasagi]

ORCID 0000-0002-9172-3882

Сантош Р. Авасти [Santhosh R. Awasthi]

ORCID 0000-0002-7791-2214

Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты

Гебекова З.А.^{1*}, Иванов И.И.², Асамбаева А.¹, Скрипка А.И.¹, Соколова А.А.¹, Напалков Д.А.¹, Вуймо Т.А.³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

Цель. Изучить характеристики процесса тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), принимающих различные прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), с помощью теста «Тромбодинамика».

Материалы и методы. Тест «Тромбодинамика» был выполнен у 100 пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП, принимающих различные ПОАК, доза антикоагулянта была подобрана в соответствии с инструкцией к препарату. Для анализа использовалась свежая цитратная безтромбоцитарная плазма, забор крови осуществлялся перед очередным запланированным приемом ПОАК (остаточная концентрация).

Результаты. Все пациенты не имели в анамнезе тромботических или геморрагических событий на момент включения в исследование. Все параметры теста «Тромбодинамика», выполненного при остаточной концентрации ПОАК, были преимущественно в пределах референсных значений, что соответствует нормокоагуляции: время роста сгустка (V) – 26,6 (25,0; 29,2) мкм/мин, время задержки роста сгустка (Tlag) – 1,05 (0,85; 1,27) мин, начальная скорость роста сгустка (Vi) – 44,3±7,7 мкм/мин, стационарная скорость роста сгустка (Vst) – 26,5 (24,9; 28,4) мкм/мин, размер сгустка (CS) – 999,7 (912,9; 1084,7) мкм, плотность сгустка (D) – 22883,1±3199,9 усл. ед. Параметр D оказался значимо выше у женщин: 22947,7 (21477,5; 22947,7) против 22124,8 (19722,8; 22124,8) у мужчин (p=0,035); параметр Tlag был значимо выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: 1,2 (1,0; 1,2) против 1,0 (0,8; 1,0), p=0,008. Была выявлена корреляция между уровнем креатинина и Tlag, а также скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и плотностью сгустка. С повышением уровня креатинина крови и снижением СКФ повышалось значение Tlag (p=0,038), а с повышением СКФ уменьшается плотность сгустка (p=0,005).

Заключение. Все параметры теста «Тромбодинамика», выполненного на остаточной концентрации ПОАК, были преимущественно в пределах референсных значений, что отражает оптимальный антикоагулянтный эффект всех ПОАК. Полученные данные о нормальной свертываемости крови при остаточной концентрации антикоагулянта согласуются с данными о безопасности и эффективности применения ПОАК, полученных ранее с помощью других методов. Для оценки клинического значения данного метода необходимы дальнейшие исследования с учетом конечных точек.

Ключевые слова: тромбообразование, фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, лабораторные методы, кровотечение, тест «Тромбодинамика».

Для цитирования: Гебекова З.А., Иванов И.И., Асамбаева А., Скрипка А.И., Соколова А.А., Напалков Д.А., Вуймо Т.А. Тест «Тромбодинамика» в оценке риска тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих прямые оральные антикоагулянты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):544-552. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-07.

Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants

Gebekova Z.A.^{1*}, Ivanov I.I.², Asambayeva A.¹, Skripka A.I.¹, Sokolova A.A.¹, Napalkov D.A.¹, Vuimo T.A.³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Aim. To evaluate thrombus characteristics in patients with atrial fibrillation (AF) taking different direct oral anticoagulants (DOACs) using Thrombodynamics test.

Materials and methods. Thrombodynamics test was performed in 100 patients with paroxysmal and permanent forms of AF taking different DOACs, dose choice was done in accordance with the instructions for drugs use. For analysis samples of fresh citrated platelet-free plasma were taken just before regular DOACs dose intake (trough concentration). Statistical data processing was carried out using R software packages.

Results. All patients had no history of thrombosis or bleeding before inclusion in this study. All parameters of Thrombodynamics test taken at residual concentration of DOACs were in general within reference values, that is in the area of normal coagulation: spatial clot growth rate (V) – 26.56 (25.0; 29.2) $\mu\text{m}/\text{min}$, the time to the start of clot growth (Tlag) – 1.05 (0.85; 1.27) min, initial spatial clot growth rate (Vi) – 44.3±7.7 $\mu\text{m}/\text{min}$, stationary spatial clot growth rate (Vst) – 26.5 (24.9; 28.4) $\mu\text{m}/\text{min}$, clot size (CS) – 999.7 (912.9; 1084.7) μm , clot density (D) – 22883.1±3199.9 arb. units. D was appeared to be higher in women [22947.7 (21477.5; 22947.7) vs men [22124.8 (19722.8; 22124.8), p=0.035] and Tlag was significantly higher in patients with chronic heart failure [1.2 (1.0; 1.2) vs 1.0 (0.8; 1.0), p=0.008]. A correlation was found between level of creatinine and Tlag parameter, glomerular filtration rate (GFR) and clot density. With an increase in the level of creatinine in the blood and a decrease in GFR, respectively, there was an increase in Tlag parameter (p-value 0.038); with an increase in GFR, clot density decrease (p-value 0.005).

Conclusion. All parameters of Thrombodynamics test on residual concentration of DOACs were within reference values that indicated optimal anticoagulant effect of all DOACs. The obtained data of normal coagulation at the residual concentration of the anticoagulant are consistent with the previously obtained data on the safety and effectiveness of DOACs using other methods. Further studies with clinical end points are needed to assess the clinical value of this method.

Keywords: blood clotting, atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, laboratory assays, bleeding, thrombodynamics test.

For citation: Gebekova Z.A., Ivanov I.I., Asambayeva A., Skripka A.I., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Vuimo T.A. Thrombodynamics Test in Assessing the Risk of Thrombus Formation in Patients with Atrial Fibrillation Taking Direct Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):544-552. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-07.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zarema.gebekova@inbox.ru

Received/Поступила: 13.04.2022

Accepted/Принята в печать: 14.06.2022

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных форм устойчивой тахикардии [1], заболеваемость которой неуклонно растет. По данным общемировой статистики распространенность ФП колеблется от 2% до 4% у взрослого населения [1], и прогнозируется, что к 2030 г. в странах Евросоюза она достигнет 14-17 млн. человек [2] в связи с увеличением продолжительности жизни населения и улучшением диагностики бессимптомной формы заболевания [3].

Актуальность проблемы ФП и ее социально-экономическая значимость определяются большим числом неблагоприятных исходов. ФП ассоциируется с двукратным повышением риска смерти и приводит к пятикратному росту риска ишемического инсульта [4], что требует проведения антикоагулянтной терапии, которая, в свою очередь, может сопровождаться развитием геморрагических осложнений.

В настоящее время доказано, что основой профилактики тромбоэмболических событий у пациентов с ФП является применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) [4].

Традиционно используемый в клинической практике варфарин имеет ряд существенных недостатков: в первую очередь, трудность достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО), а также высокий риск развития геморрагических событий. В связи с этим в большинстве случаев пациентам назначаются ПОАК [5], что отражено в соответствующих клинических рекомендациях [4]. Во многих крупных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что прямой ингибитор тромбина дабигатран этексилат, а также прямые ингибиторы Ха фактора апиксабан и ривароксабан не уступают по эффективности варфарину [6], обладая предсказуемой фармакодинамикой, широким терапевтическим диапазоном и небольшим количеством взаимодействий с другими лекарственными препаратами и пищей.

Оптимальная оценка гемостаза необходима для коррекции доз антикоагулянтов с учетом индивидуальных особенностей пациента. Тем не менее, на данный момент в клинической практике не существует рутинного унифицированного лабораторного метода с целью контроля эффектов ПОАК. Рутинные тесты, такие как МНО, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) с этой целью малоинформативны [7-10], так как отражают состояние отдельных звеньев системы свертывания крови, обладают низкой чувствительностью к гиперкоагуляционным состояниям и низкой прогностической ценностью в отношении тромботических осложнений. Терапевтический лекарственный мониторинг путем прямого измерения равновесных концентраций антикоагулянта в плазме крови позволяет получить объективные данные о фармакокинетике препарата и ее влиянии на клинические исходы, однако метод является дорогостоящим, и его применение пока не выходит за рамки научных исследований. Более того, на данный момент оптимальные терапевтические концентрации ПОАК в плазме крови не определены [11, 12]. Возможности глобальных интегральных тестов для оценки динамических характеристик тромбообразования, которые измеряют общий результат всех реакций гемостаза в условиях, имитирующих ситуацию *in vivo*, подробно исследованы не были [13]. Известно несколько таких методов [14-19], и одним из наиболее перспективных в современной коагулологии является тест «Тромбодинамика» (ТД).

Тест ТД оценивает качественные и количественные характеристики коагуляционного состояния плазмы крови, анализируя пространственно-временную динамику роста фибринового сгустка в гетерогенной среде *in vitro* [13]. В основе метода лежит представление о том, что в человеческом организме процесс свертывания крови активируется в месте повреждения эндотелия кровеносного сосуда или на поверхности клеток, несущих тканевой фактор. При этом рост фибринового

сгустка начинается от активирующей поверхности и далее распространяется внутрь объема крови уже без контакта с ней. Ранее уже были получены данные о большей информативности этого теста по сравнению с используемыми в настоящее время тромбоэластографией и тестом генерации тромбина [18,20], а также рутинными коагулологическими тестами у пациентов, получающих различные гепарины [18,20]. Методика продемонстрировала высокую чувствительность к изменениям гемостаза как в сторону гипокоагуляции, так и гиперкоагуляции [16,21-28]. В настоящее время нет ни одного исследования с использованием метода ТД у пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК.

Цель исследования – изучить характеристики процесса тромбообразования у пациентов с ФП, принимающих различные ПОАК, с помощью теста «Тромбодинамика».

Материал и методы

Материалы

Для проведения теста ТД была использована диагностическая лабораторная система «Регистратор Тромбодинамики Т-2» (СДЛ РТ Т-2, ГемаКор, Москва, Россия) и следующие диагностические наборы расходных материалов: двухканальные полимерные кюветы для однократного использования, двухканальные вставки-активаторы, на торцы которых закреплен тканевой фактор [29], микропробирки для контрольных растворов I и II, содержащих смесь ингибитора контактной активации (ингибитор трипсина из кукурузы), и смесь соли ацетата кальция.

Антикоагулянтная терапия проводилась ПОАК в соответствии с их инструкцией по применению: дабигатраном этексилат, ривароксабаном, аписксабаном.

Исследование теста ТД выполнялось на образцах свежей безтромбоцитарной цитратной плазмы крови при комнатной температуре.

Пациенты

Клиническое исследование проводилось с соблюдением специальных международных правил надлежащей клинической практики. Все процедуры были выполнены в соответствии с этическими стандартами экспертного совета организации и Хельсинской декларации от 1964 г., ее поправками и сопоставимыми этическими стандартами. Протокол исследования одобрен локальным (межвузовским) этическим комитетом (протокол №31-20 от 11.11.2020). Всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациенты <18 лет, беременность или период лактации, обратимые причины ФП (оперативные вмешательства на сердце, тиреотоксикоз, злоупотребление алкоголем), клинически

значимые эпизоды кровотечения в предшествующие 3 мес или состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска кровотечений (обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в предшествующие 6 мес, тромбоцитопения, сопутствующий прием антиагрегантов или других антикоагулянтов и др.), наличие сопутствующей патологии (гематологические заболевания, заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), хроническая болезнь почек 4-5 стадии или клиренс креатинина <30 мл/мин, тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии в предшествующие 6 мес, тяжелые психические расстройства, длительный прием препаратов, обладающих потенциальным нефротоксическим действием, низкая приверженность к лечению).

Забор крови и подготовка плазмы

Забор крови у пациентов осуществлялся непосредственно перед приемом очередной дозы антикоагулянта (после как минимум 5 периодов его полувыведения, когда концентрация препарата в плазме крови принимала «стационарное» состояние и развивался стабильный фармакодинамический эффект [30]). Руководствовались стандартными правилами забора крови из кубитальной вены для коагулологических тестов. Использовались тип вакуумных пробирок, который оказывал минимальное влияние на результаты теста у здоровых доноров: Vacuette plastic 4.5 ml 3.8% citrate a STAD (Greiner Bio-One; регистрационное удостоверение No ФЦЗ 2011/09572). Соотношение объемов крови и цитрата натрия в пробирке 9:1. Образцы крови центрифугировали при 1600 g в течение 15 мин, отбирали верхнюю часть полученной плазмы, и в дальнейшем путем дополнительного центрифугирования в течение 5 мин при 10000 g получали безтромбоцитарную плазму, используемую для анализа. Процедура выполнялась при комнатной температуре.

Принципы метода и его параметры

Глобальный коагулологический тест ТД отличается от других глобальных тестов тем, что он имитирует пространственное распределение процесса свертывания крови в кровеносных сосудах и оценивает пространственно-временную динамику роста фибринового сгустка. С помощью видеомикроскопии он позволяет регистрировать образование сгустка, инициированного иммобилизованным на поверхности тканевым фактором. При этом сгусток первоначально формируется на активирующей поверхности, а затем распространяется в плазме без смешивания. Данный подход позволяет учитывать неоднородность свертывания крови

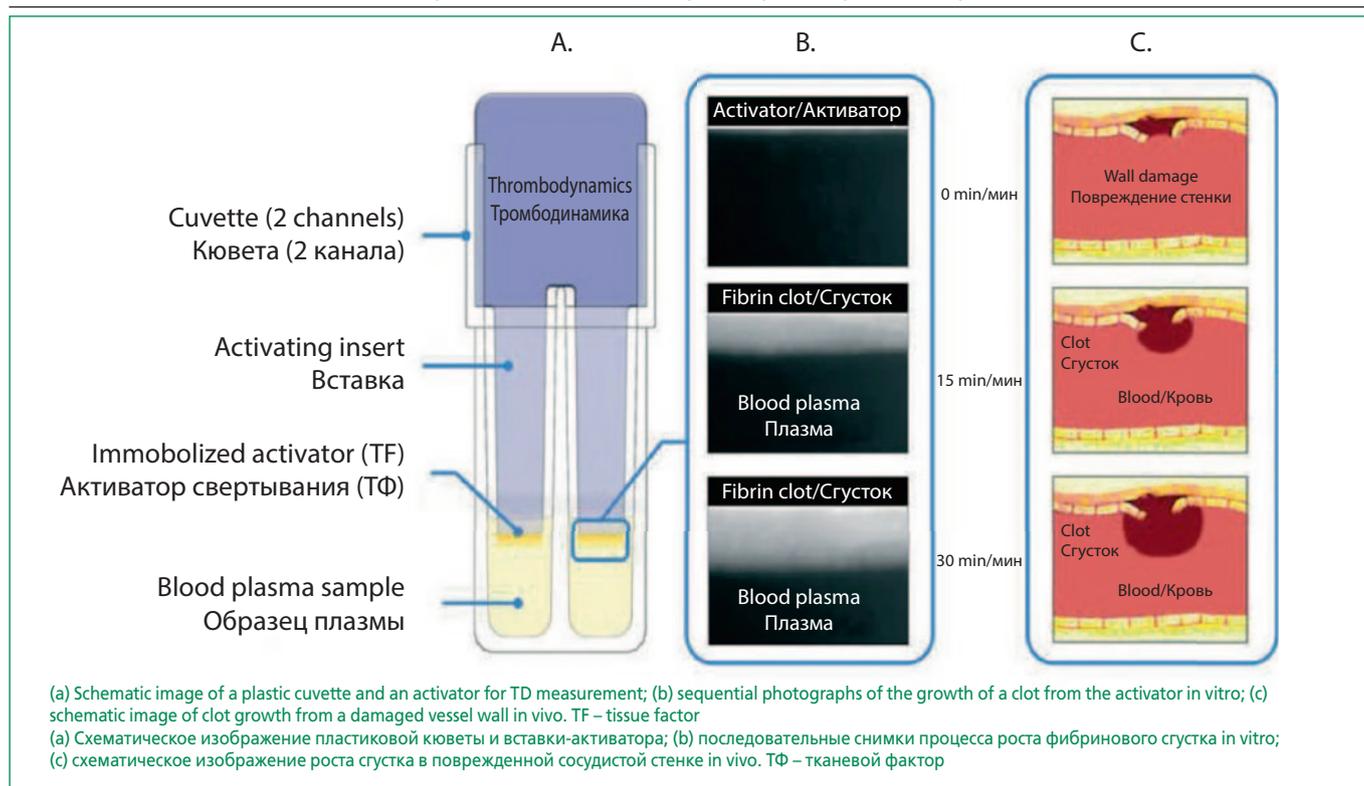


Figure 1. “Thrombodynamics” test simulates a coagulation process *in vivo* [13]

Рисунок 1. Тест «Тромбодинамика» имитирует процесс коагуляции *in vivo* [13].

in vivo и имитирует условия коагуляции, близкие к биологической модели, по сравнению с другими глобальными тестами. На рис. 1 представлены схематическое изображение экспериментальной кюветы и процессы роста фибринового сгустка в этой кювете в условиях *in vitro* и в поврежденном кровеносном сосуде. Снимки сгустков с соответствующими тромбодинамическими параметрами представлены на рис. П1 Приложения.

Помимо визуального контроля роста сгустка, прибором производится математическая обработка и получение количественных параметров роста сгустка [13]. Появление спонтанных сгустков (T_{sp}) в образце плазмы крови указывает на высокую протромботическую тенденцию [18]. Диапазоны нормальных значений параметров ТД были взяты из инструкции по применению от предприятия-изготовителя. Заранее производителем проводилась проверка предоставленной партии расходных материалов для определения референсных значений параметров ТД. Для данного пула расходных материалов диапазон соответствовал контрольному диапазону значений параметров ТД согласно руководству по эксплуатации СДЛ РТ «Т-2».

Отклонение значений параметров как выше, так и ниже установленных границ референсных диапазонов свидетельствует о развитии патологического состояния. Плотность (D) является оптическим показателем, характеризующим плотность и структуру фибринового

сгустка. Повышение этого показателя свидетельствует об увеличении концентрации фибриногена в плазме крови. Наряду с количественными параметрами в отчете об исследовании выдается последовательность снимков растущего фибринового сгустка, которые наглядно характеризуют состояние гемостаза пациента. Тест ТД показал высокую чувствительность к гипо- и гиперкоагуляционным состояниям различной природы, а также к терапии различными антикоагулянтами (рис. П2-П5 Приложения).

Протокол теста «Тромбодинамика»

Подготовленный образец свободной от тромбоцитов плазмы в объеме 120 мкл помещают в микропробирку с контрольным раствором I для последующей инкубации при температуре 37° С в течение 3 мин. Образец плазмы после инкубации переносят в микропробирку с контрольным раствором II, перемешивают пипетированием результирующую смесь. Далее полученную смесь помещают в каналы измерительной кюветы, куда вводится вставка-активатор с тканевым фактором. Осуществляют запуск исследования. Процесс возникновения и роста фибринового сгустка от торца вставки-активатора в канале кюветы регистрируется прибором в режиме последовательной фотосъемки при помощи метода темного поля в течение 30 мин. С помощью программного обеспечения производится построение и расчет показателей кривой роста фибринового сгустка.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью стандартных методов вариационной статистики с использованием статистических пакетов программы «R». Для анализа нормальности распределения значений применяли критерий Шапиро-Уилка и гистограммы. Значения нормально распределенных параметров были рассчитаны как среднее арифметическое со среднеквадратичным отклонением ($\pm SD$), для остальных параметров, распределение которых отличалось от нормального, были использованы медиана и квартили. Для изучения корреляции использовался коэффициент корреляции Спирмена (r). Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 100 человек с постоянной или пароксизмальной формой ФП, принимающих различные ПОАК в соответствии с инструкцией по применению. Все пациенты не имели в анамнезе тромботических или геморрагических событий на момент включения в исследование. Основные характе-

ристики пациентов представлены в табл. 1 и 2. Остальные исходные характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены на рис. П6 Приложения.

При остаточной концентрации различных ПОАК в крови, включая пациентов, получающих сниженные дозы в соответствии с инструкцией к препарату, все тромбодинамические параметры (V , V_i , V_{st} , $Plag$, CS , D) находились преимущественно в пределах референсных значений, что соответствовало нормокоагуляции (табл. 3). Однако время задержки роста сгустка ($Plag$) превысило 1,5 мин у 13 пациентов, а скорость роста сгустка (V) оказалась ниже 20 мкм/мин у 3 пациентов, что соответствовало гипокоагуляции. Также у 17 пациентов было отмечено повышение V выше 29 мкм/мин, а у троих из них зарегистрировано образование спонтанных сгустков (T_{sp}). Кроме состояний, учитываемых шкалой CHA_2DS_2-VASc , статистически значимых клинических и лабораторных признаков гиперкоагуляции выявлено не было.

С учетом разной фармакодинамики дабигатрана и апиксабана/ривароксабана мы сравнили отдельно в этих подгруппах показатели тромбодинамики. V_i и CS

Table 1. The basic characteristics of patients

Таблица 1. Основные характеристики включенных пациентов

Параметр	Дабигатран (n=75)	Ривароксабан (n=15)	Апиксабан (n=10)
Мужчины, n (%)	28 (37,3)	11 (73,3)	4 (40,0)
Возраст, годы	75,0 (68,0; 80,0)	68,0 (66,5; 74,0)	68,5 (67,0; 79,3)
Масса тела, кг	82,0 (72,0; 93,5)	85,0 (78,0; 95,0)	80,0 (72,8; 85,8)
ФП пароксизмальная/постоянная, n (%)	46 (61,3)/29 (38,7)	9 (60,0)/6 (40,0)	8 (80,0)/2 (20,0)
CHA_2DS_2-VASc	4,00 (3,00; 5,00)	4,00 (2,00; 4,50)	3,50 (2,25; 5,50)
HAS-BLED	2,00 (1,00; 2,50)	2,00 (1,00; 2,50)	1,50 (1,00; 2,75)
Креатинин, мкмоль/л	102,2 (91,1; 116,6)	99,6 (77,6; 109,3)	86,7 (82,6; 103,5)
Клиренс креатинина, мл/мин	57,0 (48,1; 64,1)	72,8 (60,6; 93,5)	52,4 (43,8; 77,8)

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное
ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, ФП – фибрилляция предсердий

Table 2. Drug groups taken by patients

Таблица 2. Группы препаратов, принимаемых пациентами

Группы	Дабигатран (n=75)	Ривароксабан (n=15)	Апиксабан (n=10)	p
иАПФ/БРА, n (%)	63 (84)	12 (80)	6 (60)	0,170
ББ, n (%)	55 (73)	10 (67)	9 (90)	0,441
Диуретики, n (%)	37 (49)	4 (27)	3 (30)	0,199
БКК, n (%)	29 (39)	5 (33)	5 (50)	0,653
Амиодарон, n (%)	24 (32)	7 (47)	3 (30)	0,595
Другие антиаритмики, n (%)	49 (65)	11 (73)	6 (60)	0,774
Статины, n (%)	55 (73)	11 (73)	8 (80)	1,000

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ББ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов

Table 3. Parameters of the "Thrombodynamics" test in patients taking DOACs

Таблица 3. Параметры теста «Тромбодинамика» у пациентов, принимавших различные ПОАК

Параметр	Референсный диапазон	Для всех ПОАК	Дабигатран	Апиксабан/Ривароксабан	p*
Тлаг, мин	0,6-1,5	1,05 (0,85; 1,27)	1,05 (0,85; 1,45)	1,05 (0,95; 1,25)	0,698
Vi, мкм/мин	38-56	44,3±7,7	43,2±6,7	48,2±6,1	0,002
V, мкм/мин	20-29	26,6 (25,0; 29,2)	25,9 (24,3; 28,2)	27,4 (25,8; 28,4)	0,140
Vst, мкм/мин	20-29	26,5 (24,9; 28,4)	25,93 (24,3; 28,2)	27,4 (25,8; 28,4)	0,068
CS, мкм	800-1200	999,7 (912,9; 1084,7)	970,46 (874,2; 1060,5)	1063,93 (999,7; 1110,6)	0,004
D, усл. ед.	15000-32000	22883,1±3199,9	23184,7±2679,9	23089,37±4075,8	0,927

* - дабигатран против апиксабан/ривароксабан

Данные представлены в виде Me (25%; 75%) или M±SD

ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, V (velocity) – скорость роста сгустка, Vi (initial velocity) – начальная скорость роста сгустка, Vst (stationary velocity) – стационарная скорость роста сгустка, Тлаг (lag time) – время задержки роста сгустка, D (density) – плотность сгустка, CS (clot size) – размер сгустка

статистически значимо были выше у пациентов в подгруппе апиксабана/ривароксабана по сравнению с подгруппой дабигатрана (см. табл. 3). Для сниженных доз ПОАК подобные результаты получены не были.

Плотность сгустка (D) была значимо выше у женщин по сравнению с мужчинами [22947,7 (21477,5; 22947,7) против 22124,8 (19722,8; 22124,8), p=0,035].

Параметр Тлаг оказался значимо выше у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по сравнению с пациентами без таковой [1,2 (1,0; 1,2) против 1,0 (0,8; 1,0), p=0,008], но медиана параметра в обоих случаях находилась в пределах референсных значений.

При анализе были также выявлены корреляции между почечной функцией и тромбодинамическими параметрами. Как видно на диаграммах (рис. 2), имеется статистически значимая, слабая по шкале Чеддока, корреляция между уровнем креатинина и Тлаг, а также скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и плотностью сгустка. С повышением уровня креатинина крови и снижением СКФ повышается значение Тлаг (p=0,038), а с повышением СКФ уменьшается плотность сгустка (p=0,005).

Обсуждение

В настоящее время общеизвестно, что рутинно используемые лабораторные тесты, такие как АЧТВ, протромбиновое время и МНО не позволяют качественно, и уж тем более количественно, оценить состояние гемостаза [10] у пациентов с ФП, принимающих прямые оральные антикоагулянты. Еще большие трудности вызывает оценка эффективности и безопасности ПОАК, поскольку вышеперечисленные тесты для этой цели обладают низкой специфичностью [10], а возможность применения глобальных тестов у пациентов, принимающих ПОАК, пока оспаривается [13]. Применение же прямого измерения равновесных концентраций препарата в плазме крови пока не выходит за пределы исследовательских лабораторий ввиду высокой стоимости метода и отсутствия достоверных данных об оптимальных терапевтических концентрациях ПОАК в плазме крови [11, 12].

В немногочисленных клинических исследованиях, проведенных с использованием метода ТД при различных клинических состояниях, данный тест продемонстрировал достаточно большую чувствительность к терапии антикоагулянтами (гепаринами, варфарином [31, 32]) по сравнению с АЧТВ, тестом генерации тром-

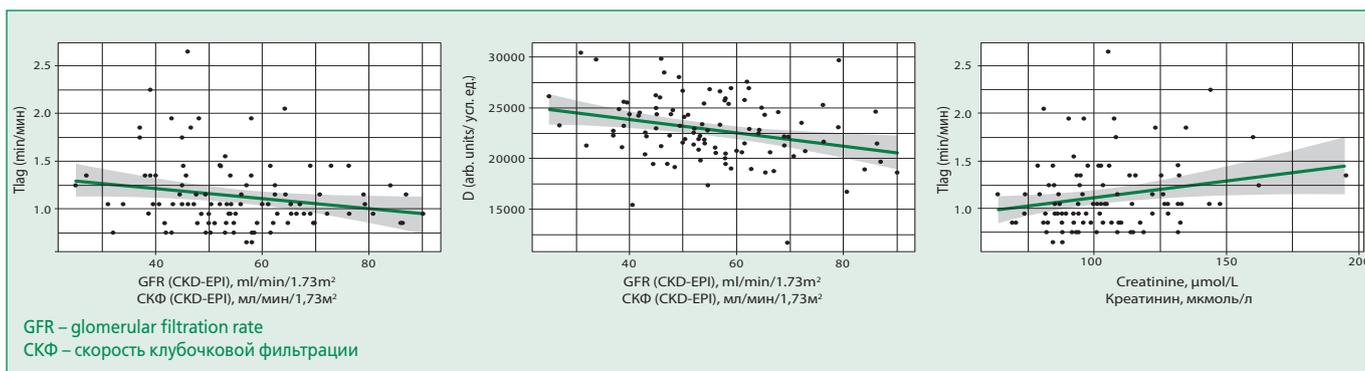


Figure 2. Correlation between renal function and TD parameters

Рисунок 2. Корреляция между функцией почек и параметрами теста «Тромбодинамика»

бина и тромбозаграфией [16,20,26,28]. Кроме того, чувствительность ТД была сопоставима с чувствительностью теста на анти-Ха-активность [20]. В настоящее время подобных данных для ПОАК пока не опубликовано. ТД является хорошо стандартизированным и воспроизводимым. Согласно исследованию E.I. Sinauridze и соавт. [18] внутрилабораторная ошибка среди повторных измерений тромбодинамических параметров, важных для оценки эффекта гепаринов (V и Vi), была приблизительно равна 6%, индивидуальная вариабельность этих параметров у здоровых добровольцев не превышала 7,6-8,0%, в то время как для теста генерации тромбина и тромбозаграфии вариация значений была выше 15-20%. В связи с этим представлялось любопытным оценить параметры ТД у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих ПОАК.

По результатам проведенного исследования при остаточной концентрации ПОАК в плазме крови средние значения и медианы показателей ТД находились в диапазоне нормокоагуляции. Полученные результаты подтверждают хорошо известные данные об эффективности и безопасности ПОАК у пациентов с ФП [4]. Однако были отмечены несколько наблюдений, в которых тромбодинамические параметры выходили за пределы допустимых референсных границ. Гипокоагуляция (повышение Ptag/снижение Vi) перед приемом очередной дозы антикоагулянта расценивается как показатель эффективности препарата; более того, это не сопровождается риском развития кровотечения у пациента. Смещение же гемостаза в сторону гиперкоагуляции на остаточной концентрации препарата резко увеличивает риск тромбозов. У таких пациентов подобное состояние гемостаза может быть поводом для того, чтобы задуматься о коррекции дозы ПОАК или его замене на другой препарат данной группы. Проанализировав возможные клинические и лабораторные факторы, которые могли ассоциироваться с увеличением скорости роста фибринового сгустка у 17% пациентов, статистически значимых факторов гиперкоагуляции выявлено не было: ни форма ФП ($p=0,72$), ни сниженная доза ПОАК ($p=0,79$), ни значительное число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc ($p=0,72$). У двух женщин было зафиксировано образование спонтанных сгустков, что свидетельствует о высоком протромботическом потенциале плазмы, и может быть связано с присутствием активированных коагулянтных комплексов и повышенной концентрации прокоагулянтных везикул. Следует отметить, что обе пациентки получали сниженные дозы ПОАК, а у одной из пациенток в анамнезе были выраженная анемия и злокачественное новообразование желудка. К сожалению, нам не удалось выявить связь между тромбодинамическими параметрами и клиническими исхо-

дами ввиду низкой частоты геморрагических и тромбоземболических событий, а также практической невозможности получить образец крови для анализа в момент события. Необходимы крупные проспективные исследования, которые могут пролить свет на эту тему.

Сравнивая полученные данные с данными ранее опубликованного исследования [20], включавшего пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) и нефракционированные гепарины (НФГ), мы отметили, что вариабельность параметра V у пациентов на ПОАК была в гораздо более узком диапазоне, особенно по сравнению с НФГ, в то время как большинство пациентов находились в состоянии нормокоагуляции. Это может свидетельствовать о более стабильной и предсказуемой фармакодинамике ПОАК по сравнению с НМГ и НФГ. Однако следует учесть, что исследование включало пациентов в различных клинических состояниях, включая послеоперационный период, онкологические заболевания и наличие тромбоза глубоких вен. На данный момент нам удалось найти только один мета-анализ [33], в котором сравнивались ПОАК и НМГ у пациентов с высоким риском тромбоза на основании клинических исходов, и возможно, тест ТД сможет дать более полное представление о преимуществах и недостатках ПОАК в сравнении с другими антикоагулянтами.

Были получены интересные данные по отдельным параметрам ТД. Увеличение начальной скорости роста сгустка и размера сгустка ($p=0,002$ и $p=0,004$ соответственно), характеризующих гиперкоагуляцию, у пациентов, принимавших ингибиторы Ха фактора свертывания крови, может свидетельствовать о меньшей антикоагулянтной активности препаратов на остаточной концентрации по сравнению с прямым ингибитором тромбина, что, возможно, связано с более ранним окончанием действия ингибиторов Ха фактора. Однако группы сравнения были неравными: 25 человек против 75, кроме того, большинство пациентов из группы дабигатрана имели хроническую болезнь почек (1-3 стадии), что могло оказать влияние на точность полученных результатов, и, более того, в задачи данного исследования не входило прямое сравнение препаратов между собой.

Оказалось, что плотность сгустка статистически значимо выше у женщин, нежели у мужчин ($p=0,035$). Плотность сгустка – оптический показатель, равный интенсивности рассеивания света фибриновым сгустком, который характеризует плотность и структуру образовавшегося фибринового сгустка. Увеличение данного показателя свидетельствует о повышенной концентрации фибриногена в плазме крови, что, соответственно, указывает на повышенную способность крови к тромбообразованию. Известно, что сам по себе женский пол является независимым фактором

риска системных эмболий у пациентов с ФП [34], что отражено в шкале CHA₂DS₂-VASc. Механизмы этого феномена до сих пор неизвестны: предполагается влияние менопаузы, гендерных различий в гемодинамике или специфического ремоделирования сердечно-сосудистой системы [34], а также воздействие более высокого уровня фактора Виллебранда у пожилых женщин [35]. В исследовании J. Gram и соавт. были изучены кинетика полимеризации фибрина, свойства фибриновых нитей, лизис фибринового сгустка и их различия у мужчин и женщин с ФП. У женщин наблюдались более высокие показатели латеральной агрегации протофибрилл во время полимеризации фибрина ($p < 0,04$) и менее интенсивный фибринолиз в сравнении с мужчинами, что говорит о меньшей активности системы фибринолиза и более агрессивной полимеризации фибрина у женщин [36, 37]. Более высокая плотность фибринового сгустка по данным ТД согласуется с известным представлением о повышенном протромботическом профиле у женщин в сравнении с мужчинами.

Субанализ параметров ТД и почечной функции выявил статистически значимую, слабую по шкале Чеддока, корреляцию между Tlag и СКФ, плотностью сгустка D и СКФ, а также между Tlag и уровнем креатинина. Известно, что в большей или меньшей степени из крови ПОАК элиминируются почками, и остаточная концентрация препарата будет сильно зависеть от почечной функции. По мере ее снижения снижается скорость элиминации препарата, продлевая его антикоагулянтный эффект, что проявляется ростом параметра Tlag. Хроническая болезнь почек является фактором риска тромботических осложнений, и повышение плотности сгустка D может отражать более агрессивную полимеризацию фибрина у таких пациентов.

Значения параметра Tlag оказались статистически значимо выше у пациентов с ХСН, однако находятся в пределах нормальных значений. Этот параметр чувствителен к терапии антикоагулянтами, а также удлиняется при тяжелом дефиците факторов внешнего и общего путей свертывания [13]. Хотя удлинение этого параметра наблюдается при гипокоагуляции, наличие ХСН является хорошо известным и изученным фактором риска тромбозов и тромбоэмболий [38-40]. Данный факт пока неясен и требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования. Ограничениями проведенного исследования являлось отсутствие контрольной группы пациентов, малый объем выборки и непродолжительное время наблюдения за пациентами, что может оказать влияние на точность полученных результатов.

Заклучение

Нами проведено исследование, в результате которого получены описательные данные параметров теста ТД, выполненного у пациентов с ФП, принимающих различные ПОАК. Полученные данные о нормальной свертываемости крови при остаточной концентрации антикоагулянта согласуются с данными о безопасности и эффективности применения ПОАК, полученными ранее с помощью других методов. Начальная скорость роста сгустка (V_i) и Tlag – параметры теста, показавшие наибольшую чувствительность к различным состояниям гемостаза на фоне приема ПОАК. С учетом уже проведенных исследований для гепаринов и варфарина ТД является многообещающей методикой, и могла бы быть перспективной в качестве метода измерения эффективности любого перорального антикоагулянта, в особенности – у коморбидных пациентов, имеющих хроническую болезнь почек. Однако для подтверждения полученных результатов и более полной картины необходимы дальнейшие крупные клинические исследования с возможностью длительного динамического наблюдения за пациентами.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета, Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева.

Funding: The study was performed with the support of the Sechenov University, Pirogov Russian National Research Medical University, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

References / Литература

- Benjamin EJ, 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-e528. DOI:10.1161/CIR.0000000000000659.
- Petrov VI, Shatalova OV, Gerasimenko AS, et al. Safety of Using Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):530-7 (In Russ.) [Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., и др. Безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):530-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-530-537.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ. Res*. 2017;120(9):1501-17. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K, et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2017;11:CD011373. DOI:10.1002/14651858.CD011373.pub2.
- Nazha B, Pandya B, Cohen J, et al. Perioperative Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;138:1402-1411. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031457.
- Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab Med*. 2017;48(4):295-313. DOI:10.1093/labmed/lmx050.
- Testa S, Legnani C, Tripodi A, et al. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2194-201. DOI:10.1111/jth.13486.
- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest*. 2017;151(1):127-38. DOI:10.1016/j.chest.2016.08.1462.
- Adcock DM, Gosselin RC. The danger of relying on the APTT and PT in patients on DOAC therapy, a potential patient safety issue. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(suppl 1):37-40. DOI:10.1111/ijlh.12658.
- Rodina TA, Mel'nikov ES, Aksenov AA, et al. Development of an HPLC-MS/MS Method for Quantitative Determination of Rivaroxaban in Human Blood Serum. *Pharm Chem J*. 2018;52(4):372-7. DOI:10.1007/s11094-018-1824-3.
- Rodina TA, Mel'nikov ES, Aksenov AA, et al. HPLC-MS/MS Method for Determining Dabigatran in Human Blood Serum. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;51(12):1129-37. DOI:10.1007/s11094-018-1753-1.
- Balandina AN, Koltsova EM, Ataulkhanov FI, et al. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatr Hematol Immunopathol*. 2018;17(4):114-26 (In Russ.) [Баландина А.Н., Кольцова Е.М., Атаулханов Ф.И., и др. Тромбодинамика: новый подход к диагностике нарушений системы гемостаза. *Вопросы Гематологии/Онкологии и Иммунопатологии в Педиатрии*. 2018;17(4):114-26]. DOI:10.24287/1726-1708-2018-17-4-114-126.
- Joly BS, Sudrié-Arnaud B, Barbay V, et al. Thrombin generation test as a marker for high risk venous thrombosis pregnancies. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(1):114-121. DOI:10.1007/s11239-017-1572-3.
- Hunt H, Stanworth S, Curry N, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2015;2015(2):CD010438. DOI:10.1002/14651858.CD010438.pub2.
- Gracheva MA, Urnova ES, Sinauridze EI, et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma*. 2015;56(12):3418-25. DOI:10.3109/10428194.2015.1041385.
- Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, et al. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(5):665-73. DOI:10.5858/arpa.2014-0170-OA.
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, et al. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282-91. DOI:10.1016/j.talanta.2017.12.055.
- Castoldi E, Rosing J. Thrombin generation tests. *Thromb Res*. 2011;127(3):S21-25. DOI:10.1016/S0049-3848(11)70007-X.
- Balandina AN, Serebriyskiy II, Poletaev AV, et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199900. DOI:10.1371/journal.pone.0199900.
- Vuimo T, Belikov E, Litinskaya O. Efficiency of Thrombodynamics for Analysis of Hemostasis in Case of Transitory Ischemic Attack after Radio-frequency Ablation in a Patient with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Am J Med Case Rep*. 2015;3(10):333-7. DOI:10.12691/ajmcr-3-10-8.
- Lipets EN, Ataulkhanov FI. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk. *Thromb. J*. 2015;13(1):4. DOI:10.1186/s12959-015-0038-0.
- Calderara DB, Aliotta A, Zermatten MG, et al. Hyper-coagulability in obese patients accurately identified by combinations of global coagulation assay parameters. *Thromb Res*. 2020;187:91-102. DOI:10.1016/j.thromres.2020.01.012.
- Roulet S, Labrousse S, Freyburger G. Fibrinolysis during liver transplantation: analysis by the Thrombodynamics method. *J Clin Pathol*. 2019;72(9):636-8. DOI:10.1136/jclinpath-2018-205560.
- Potze W, Adelmeijer J, Porte RJ, et al. Preserved clot formation detected by the Thrombodynamics analyzer in patients with cirrhosis. *Thromb Res*. 2015;135(5):1012-16. DOI:10.1016/j.thromres.2015.02.025.
- Soshitova NP, Karamzin SS, Balandina AN, et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics: Blood Coagul Fibrinolysis. 2012;23(6):498-507. DOI:10.1097/MBC.0b013e328352e90e.
- Peshkova AD, Safiullina SI, Evtugina NG, et al. Premorbid Hemostasis in Women with a History of Pregnancy Loss. *Thromb. Haemost*. 2019;119(12):1994-2004. DOI:10.1055/s-0039-1696972.
- Koltsova EM, Balandina AN, Grischuk KI, et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. *J Perinat Med*. 2018;46(3):251-60. DOI:10.1515/jpm-2016-0333.
- Fadeeva OA, Pantelev MA, Karamzin SS, et al. Thromboplastin immobilized on polystyrene surface exhibits kinetic characteristics close to those for the native protein and activates in vitro blood coagulation similarly to thromboplastin on fibroblasts. *Biochem Biokhimiia*. 2010;75(6):734-43. DOI:10.1134/s0006297910060088.
- Sychev DA, Levanov AN, Tsomaya IV, et al. Clinico-Pharmacological and Clinical Basis of Multiplicity of Intake of Novel Oral Anticoagulants. *Kardiologia*. 2017;57(11):84-93 (In Russ.) [Сычев Д.А., Леванов А.Н., Цомая И.В. Клинико-фармакологическое и клиническое обоснование кратности применения новых пероральных антикоагулянтов. *Кардиология*. 2017;57(11):84-93]. DOI:10087/cardio.2017.11.10058.
- Krylov AI, Shulutko AM, Serebriiskii II, et al. Criteria for efficacy of anticoagulant therapy in patients with thromboses of deep veins of lower limbs. *Angiol Vasc Surg*. 2015;21(1):36-43 (In Russ.) [Крылов А.И., Шулушко А.М., Серебрицкий И.И. и др. Критерии эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2015;21(1):36-43].
- Krylov AI, Shulutko AM, Prasolov NV, et al. Coagulological aspects of treatment of complications of prolonged therapy with warfarin. *Angiol Vasc Surg*. 2016;22(3):33-41 (In Russ.) [Крылов А.И., Шулушко А.М., Прасолов Н.В. и др. Коагулологические аспекты лечения осложнений пролонгированной терапии варфарином. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2016;22(3):33-41].
- Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019;173:158-63. DOI:10.1016/j.thromres.2018.02.144.
- Cove C, Albert CM, Andreotti F, et al. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: Possible mechanisms. *Thromb Haemost*. 2014;111(3):385-391. DOI:10.1160/TH13-04-0347.
- Conway DSG, Heeringa J, Van Der Kuip DAM, et al. Atrial Fibrillation and the Prothrombotic State in the Elderly: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34(2):413-17. DOI:10.1161/01.str.0000051728.85133.32.
- Ramanathan R, Gram JB, Sidelmann JJ, et al. Sex difference in fibrin clot lysis: Association with coronary plaque composition. *Thromb Res*. 2019;174:129-36. DOI:10.1016/j.thromres.2018.12.020.
- Gram J, Skov J, Bladbjerg EM, et al. Gender Differences in Fibrin Polymerization and Lysis of Fibrin in Patients with Atrial Fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2016;25(2):292-7. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.031.
- Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(5):1424-6. DOI:10.1016/s0735-1097(99)00033-9.
- Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, et al. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation*. 2001;103(13):1746-51. DOI:10.1161/01.cir.103.13.1746.
- de Peuter OR, Kok WEM, Torp-Pedersen C, et al. Systolic heart failure: a prothrombotic state. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(5):497-504. DOI:10.1055/s-0029-1234145.

About the Authors / Информация об авторах:

Гебекова Зарема Алиосмановна [Zarema A. Gebekova]
ORCID 0000-0001-6901-5663

Иванов Илья Игоревич [Ilya I. Ivanov]
ORCID 0000-0003-3438-069X

Айлар Асамбаева [Ailar Asambayeva]
eLibrary SPIN 6153-0573, ORCID 0000-0001-5399-7586

Скрипка Алена Игоревна [Alena I. Sripka]
ORCID 0000-0001-6753-1365

Соколова Анастасия Андреевна [Anastasya A. Sokolova]
eLibrary SPIN 2153-3542, ORCID 0000-0001-5938-8917
Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]
eLibrary SPIN 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711
Вуймо Татьяна Алексеевна [Tatiana A. Vuimo]
ORCID 0000-0003-3491-1884

Гепсидин как регулятор метаболизма железа и медиатор воспаления у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией хронических заболеваний

Соломахина Н.И.^{1*}, Лишута А.С.¹, Дементьева А.В.²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБУЗ «Госпиталь для Ветеранов Войн №1 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Цель. Изучить роль гепсидина как регулятора метаболизма железа и медиатора воспаления у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и анемией хронических заболеваний (АХЗ).

Материал и методы. У 35 больных ХСН с АХЗ, 35 больных ХСН без анемии и 20 пациентов без ХСН и анемии (контрольная группа) пожилого и старческого возраста исследовали уровни показателей гемограммы, феррокинетики (сывороточное железо, ферритин, трансферрин, эритропоэтин, гепсидин), воспаления [С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6)] и связи между гепсидином и названными показателями.

Результаты. У пациентов контрольной группы выявлены нормальные уровни гепсидина ($9,17 \pm 0,97$ нг/мл) и единственная значимая связь гепсидина с показателем феррокинетики – сывороточным железом ($r(S)=0,480$, $p=0,032$). В группе ХСН без анемии выявлены также нормальные уровни гепсидина ($12,01 \pm 1,19$ нг/мл) и две значимые связи гепсидина с показателями феррокинетики – ферритином [$r(S)=0,525$, $p=0,001$] и трансферрином [$r(S)=-0,343$, $p=0,044$]. В группе ХСН с АХЗ выявлены значимо повышенные уровни гепсидина ($23,81 \pm 3,63$ нг/мл) относительно ХСН без анемии ($p=0,008$) и контрольной группы ($p=0,003$) и пять значимых корреляций гепсидина с показателями гемограммы – гемоглобином [$r(S)=-0,461$, $p=0,043$] и средней концентрацией гемоглобина в эритроците [$r(S)=-0,437$, $p=0,009$]; феррокинетики – ферритином [$r(S)=0,596$, $p<0,0001$] и трансферрином [$r(S)=-0,474$, $p=0,004$]; воспаления – СРБ [$r(S)=0,561$, $p<0,0001$].

Заключение. Повышенные уровни гепсидина у больных ХСН с АХЗ и образование связей гепсидина с показателями гемограммы и феррокинетики отражают его роль как регулятора метаболизма железа, а связь с показателем воспаления – его роль как медиатора воспаления, участвующего в развитии АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: гепсидин, хроническая сердечная недостаточность, анемия хронических заболеваний, пожилой и старческий возраст.

Для цитирования: Соломахина Н.И., Лишута А.С., Дементьева А.В. Гепсидин как регулятор метаболизма железа и медиатор воспаления у больных пожилого и старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью и анемией хронических заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):553-563. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-03.

Hepcidin as a Regulator of Iron Metabolism and Mediator of Inflammation in Patients with Chronic Heart Failure and Anemia of Chronic Diseases of the Elderly and Senile Age

Solomakhina N.I.^{1*}, Lishuta A.S.¹, Dementieva A.V.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Hospital for War Veterans No. 1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Aim. To study the role of hepcidin as a regulator of iron metabolism and a mediator of inflammation in elderly and senile patients with chronic heart failure (CHF) with anemia of chronic diseases (ACD).

Material and methods. The levels of hemogram parameters, ferrokinetics (serum iron, ferritin, transferrin, erythropoietin, hepcidin), inflammation [C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6)], as well as correlations between hepcidin and these parameters were studied in patients with CHF with ACD ($n=35$), with CHF without anemia ($n=35$) and in elderly and senile patients without CHF and anemia (control group; $n=20$).

Results. Normal levels of hepcidin (9.17 ± 0.97 ng/ml) and the only significant correlation of hepcidin with the ferrokinetic parameter – serum iron [$r(S)=0.480$, $p<0.05$] were found in the control group. Normal levels of hepcidin (12.01 ± 1.19 ng/ml) and two significant correlations of hepcidin with the ferrokinetic parameter – ferritin [$r(S)=0.525$, $p<0.05$] and transferrin [$r(S)=-0.343$, $p<0.05$] were found in the CHF without anemia group. Significantly elevated levels of hepcidin (23.81 ± 3.63 ng/ml) were found in the CHF with ACD group compared to the CHF without anemia group ($p=0.008$) and the control group ($p=0.003$). Also, five significant correlations of hepcidin with hemogram parameters – hemoglobin [$r(S)=-0.461$, $p<0.05$] and the average concentration of hemoglobin in the erythrocyte [$r(S)=-0.437$, $p<0.05$]; with ferrokinetic parameters – ferritin [$r(S)=0.596$, $p<0.05$] and transferrin [$r(S)=-0.474$, $p<0.05$]; with inflammation parameters – CRP [$r(S)=0.561$, $p<0.05$] were found in the CHF with ACD group.

Conclusion. The increased level of hepcidin in CHF patients with ACD and the formation of links of hepcidin with indicators of inflammation reflect its role as a mediator of inflammation, and the formation of connections with indicators of hemogram and ferrokinetics – its role as a regulator of iron metabolism involved in the development of ACD in elderly and senile CHF patients.

Key words: hepcidin, chronic heart failure, anemia of chronic diseases, elderly and senile age.

For citation: Solomakhina N.I., Lishuta A.S., Dementieva A.V. Hepcidin as a Regulator of Iron Metabolism and Mediator of Inflammation in Patients with Chronic Heart Failure and Anemia of Chronic Diseases of the Elderly and Senile Age. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):553-563. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-03.

Received/Поступила: 03.11.2021

Accepted/Принята в печать: 13.07.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
nina.gelman@rambler.ru

Введение

В последние годы ключевым регулятором метаболизма железа признан гепсидин – небольшой гормоноподобный пептид, открытый С.Н. Park и соавт. [1] в 2001 г., который контролирует поступление железа в плазму из эритроцитов и макрофагов посредством деградации клеточного экспортера железа ферропортина, что позволяет избежать как дефицита, так и перегрузки железом [2-7]. Гепсидин секретируется в печени под влиянием провоспалительных цитокинов, преимущественно – интерлейкина-6 (ИЛ-6) [5-10], который выступает в роли триггера развития анемии хронических заболеваний (АХЗ) [4-6, 10].

АХЗ – анемия, встречающаяся у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных инфекционных и неинфекционных заболеваний [11]. Другие названия АХЗ в литературе – «анемия воспаления» или «цитокин-индуцированная» анемия, что отражает связь этой анемии с воспалительным процессом, лежащим в ее основе.

Ранее было выявлено уменьшение уровня гепсидина при железодефицитной анемии (ЖДА) [6,9,12], и напротив, значительное повышение уровня гепсидина у больных с воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, инфекциями, сепсисом, заболеваниями кишечника, множественной миеломой, ожогами, а также у больных с онкологическими заболеваниями и хроническими заболеваниями почек – то есть заболеваниями, при которых АХЗ развивается наиболее часто [3,4,6,9].

При этом данные литературы по уровню гепсидина у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в прогрессировании которой, как известно, системное воспаление играет важную роль [8,13-15], и для которой характерно развитие АХЗ [10], противоречивы. Одни исследователи выявили повышенный уровень гепсидина [16], а другие – пониженный [9,17-19], в одних работах показано, что гепсидин не играет основную роль в патогенезе анемии у больных с ХСН [9,17-19], а в других, напротив, показано, что гепсидин является важным медиатором АХЗ у больных ХСН [4,6,20], так как, являясь белком острой фазы воспаления и одновременно регулятором метаболизма железа, обеспечивает связь между воспалением и возникающей анемией [4,5].

Однако вклад гепсидина в развитие АХЗ у больных с ХСН пожилого и старческого возраста, для которых характерна высокая коморбидность, в том числе, наличие различных хронических воспалительных заболеваний, исследован недостаточно. Неясно, проявляет ли гепсидин у больных ХСН с АХЗ пожилого и старческого возраста свою роль регулятора метаболизма железа и одновременно медиатора воспаления, и если да, то в какой мере [21-23]. АХЗ в этой возрастной

группе значительно увеличивает риски сердечно-сосудистых событий и чаще встречается по сравнению с другими анемиями [21], ухудшает прогноз и увеличивает смертность [22,23].

Цель исследования – изучить роль гепсидина как регулятора метаболизма железа и медиатора воспаления у больных пожилого и старческого возраста ХСН с АХЗ.

Материал и методы

В исследование включили 90 пациентов пожилого и старческого возраста (от 74 до 90 лет) с ишемической болезнью сердца: 35 больных ХСН с АХЗ (группа ХСН с АХЗ), 35 больных ХСН без анемии (группа ХСН без анемии) и 20 пациентов без клинических проявлений ХСН и лабораторных признаков анемии (контрольная группа).

Критерии включения. В группы ХСН с АХЗ и ХСН без анемии включали больных, госпитализированных по поводу ХСН III-IV функционального класса (ФК) по NYHA с умеренным нарушением функции почек (креатинин сыворотки ≤ 180 мкмоль/л) на момент поступления. В группу ХСН без анемии и контрольную группу включали пациентов с уровнем гемоглобина > 12 г/дл. В группу ХСН с АХЗ включали больных (как мужчин, так и женщин) с уровнем гемоглобина < 12 г/дл, процентом насыщения трансферрина железом (%НТЖ) $< 20\%$, как с абсолютным дефицитом железа (уровнем ферритина < 100 мкг/л), так и с функциональным дефицитом железа (уровнем ферритина > 100 и < 300 мкг/л) [24-26] и отсутствием доказанной хронической кровопотери.

Критерии исключения: мегалобластные, гемолитические, апластические анемии, аутоиммунные и онкологические заболевания, первичные заболевания почек.

У всех участников исследовали: показатели гемограммы (гемоглобин [HGB], количество эритроцитов [RBC], средний объем эритроцитов [MCV], среднее содержание гемоглобина в эритроците [MCH], среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците [MCHC], цветовой показатель [ЦП]); показатели феррокинетики (сывороточное железо, ферритин, трансферрин, эритропоэтин, гепсидин); показатели воспаления (С-реактивный белок [СРБ], интерлейкин-6 [ИЛ-6]); для оценки тяжести ХСН – уровень N-терминального пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). % НТЖ рассчитывали по формуле: сывороточное железо (мкмоль/л) $\times 3,98$ / трансферрин (г/л).

У всех пациентов забор крови осуществлялся натощак. Для оценки гематологических параметров использовали образцы крови, взятой в пробирках с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Для остальных исследований использовали сыворотку, полученную

путем центрифугирования образцов крови в течение 15 мин при +6°C, 3000 об/мин. СРБ, ферритин и трансферрин исследовали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе SAPFIR 400 (Токуо Boeki Medisys INC, Япония) в соответствии с инструкциями производителя реактивов (DiaSys, Германия). Гепсидин (биологически активную изоформу гепсидин-25), ИЛ-6, эритропоэтин и NT-proBNP исследовали методом иммуноферментного анализа.

Для исследований использовали следующие тест-системы: «NT-proBNP» (Biomedica Medizinprodukte GmbH), «Erythropoitin» (EPO) (BIOMERICA), «Human IL-6 Platinum ELISA» (Bender Med Systems GmbH, Vienna, Австрия), «Hepcidin 25 (bioactive) ELISA» (DRG Diagnostics, Marburg, Германия).

Для исключения источника кровопотери у больных ХСН с АХЗ выполняли эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию, а также исследовали кал на скрытую кровь иммунохроматографическим методом в соответствии с инструкциями производителя реактивов (Human, Германия).

Для оценки нарушений кардиогемодинамики всем пациентам выполняли трансторакальную эхокардиографию на ультразвуковом аппарате Aplio 500 (Toshiba, Япония) по стандартному протоколу. Для оценки длительности ХСН, частоты госпитализаций в год по поводу декомпенсаций у больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии анализировали медицинскую документацию (амбулаторные карты, выписки от предыдущих госпитализаций).

Тяжесть ХСН оценивали по классификации NYHA. Тяжесть хронической болезни почек оценивали по классификации KDOQI [27]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Референсные значения исследуемых показателей определяли в контрольной группе.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статистическая обработка данных. При статистической обработке данных использовали пакет статистических программ Statistica 8.0 (StatsoftInc., США). Сравнение средних в двух группах проводили при помощи критерия Стьюдента (t). Вероятность случайного различия средних (p) в нескольких группах определяли при помощи однофакторного дисперсионного анализа с применением post-hoc теста Ньюмена-Келлса (NK). В таблицах приведены средние значения показателей и величины их ошибок ($M \pm SE$). Сравнение групп по сумме рангов наблюдений определяли по тесту Манна-Уитни (U). Значимость различия частот встречаемости признаков определяли по точному критерию Фишера (ТКФ) или критерию хи-квадрат (χ^2).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки роли гепсидина как регулятора метаболизма железа и медиатора воспаления в развитии АХЗ исследовали наличие и силу связей между уровнями гепсидина и уровнями показателей гемограммы, феррокинетики и воспаления в каждой группе пациентов. Затем для каждой группы построили матрицы коэффициентов корреляций, а для визуализации связей – графические диаграммы корреляций. Для оценки степени монотонной связи использовали коэффициент корреляции Спирмена $r(S)$. После определения индивидуальной значимости коэффициентов корреляции (то есть попарно) для определения их групповой значимости в каждой группе больных использовали поправку Бенжамини-Йекутиели для множественных сравнений [28].

Результаты

Сравнительная характеристика больных ХСН с АХЗ и ХСН без анемии

Группы пациентов ХСН с АХЗ и ХСН без анемии были сопоставимы по полу, возрасту, функциональным классам (ФК) ХСН (NYHA), уровням NT-proBNP, фракции выброса (ФВ) и сердечной коморбидности. При этом были выявлены значимые различия по внесердечной коморбидности: частоте сахарного диабета 2 типа, хронической болезни почек (2 и 4 стадий), однако без значимых различий по СКФ. Кроме того, выявлена тенденция к различию частоты встречаемости пневмоний (табл. 1).

Поскольку сравниваемые группы различались по наличию анемии (ХСН с АХЗ) или ее отсутствию (ХСН без анемии), значимые различия по показателям гемограммы между группами ожидаемы (табл. 2). Также выявлены значимые различия по показателям феррокинетики: сывороточному железу (у больных ХСН с АХЗ меньше, $p < 0,001$), эритропоэтину (у больных ХСН с АХЗ больше, $p = 0,002$) и гепсидину (у больных ХСН с АХЗ больше, $p = 0,008$), однако по уровням ферритина и трансферрина различия были не значимы.

По показателям воспаления значимые различия между сравниваемыми группами выявлены по СРБ (у больных ХСН с АХЗ выше, $p = 0,020$), при этом значимых различий по ИЛ-6 не выявлено ($p = 0,456$). Но у больных ХСН с АХЗ выявлен значимо повышенный уровень ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$).

В связи с тем, что значимое повышение уровня гепсидина, так же, как и СРБ, являющихся белками острой фазы воспаления, выявлено только у больных ХСН с АХЗ и не выявлено у больных ХСН без анемии, в то время как на момент госпитализации по ФК ХСН, уровням NT-proBNP, ФВ и сердечной коморбидности

Table 1. Clinical and demographic characteristics of groups of patients with chronic heart failure
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов с ХСН

Характеристика больных	ХСН с АХЗ (n=35)	ХСН без анемии (n=35)	Тест	p
Возраст, лет	84 (74;90)	85 (75;89)	U	0,626
Мужчины, n (%)	16 (46)	16 (46)	ТКФ	1,000
ФК ХСН (NYHA), NT-proBNP, ФВ				
III ФК, n (%)	11 (31)	16 (46)	χ^2	0,326
IV ФК, n (%)	24 (69)	19 (54)	χ^2	0,318
ФВ, %	45±1,7	42±1,5	ТКФ	0,952
ФВ (30-40%), n (%)	10 (29)	8 (23)	ТКФ	0,785
ФВ (40-50%), n (%)	19 (54)	23 (66)	ТКФ	0,465
ФВ (50-69%), n (%)	6 (17)	4 (11)	ТКФ	0,734
NT-proBNP, пг/мл	1228±258	1028±136	ТКФ	0,689
Сердечная коморбидность				
Гипертоническая болезнь, n (%)	35 (100)	35 (100)	ТКФ	1,000
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	28 (80)	27 (77)	ТКФ	1,000
Постоянная форма ФП, n (%)	17 (49)	18 (51)	ТКФ	1,000
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	9 (26)	4 (11)	ТКФ	0,218
СССУ/ЭКС, n (%)	5 (14)	4 (11)	ТКФ	1,000
Тромбоземболия легочной артерии, n (%)	3 (9)	2 (6)	ТКФ	1,000
Внесердечная коморбидность				
Пневмония, n (%)	30 (87)	23 (67)	ТКФ	0,093
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (46)	6 (17)	ТКФ	0,019
Инфекции мочевыводящих путей, n (%)	26 (74)	24 (69)	ТКФ	0,792
Воспалительные заболевания на коже нижних конечностей (трофические язвы), n (%)	7 (20)	8 (23)	ТКФ	1,000
Язвенная болезнь 12-перстной кишки в анамнезе, n (%)	2 (6)	1 (3)	ТКФ	1,000
ХБП 2 стадии, n (%)	1 (2)	3 (9)	χ^2	0,027
ХБП 3А стадии, n (%)	7 (20)	10 (29)	χ^2	0,578
ХБП 3Б стадии, n (%)	15 (44)	19 (53)	χ^2	0,473
ХБП 4 стадии, n (%)	12 (34)	3 (9)	χ^2	0,018
СКФ, мл/мин/1,73м ²	38,1±2,2	41,9±1,8	ТКФ	0,183
ЦВБ с когнитивными нарушениями, n (%)	25 (71)	20 (57)	ТКФ	0,318
Длительность ХСН				
Менее 5 лет, n (%)	11 (31)	25 (71)	ТКФ	0,002
Более 5 лет, n (%)	24 (69)	10 (29)	ТКФ	0,002
Число госпитализаций в год по поводу декомпенсаций ХСН				
2-3, n (%)	12 (34)	28 (80)	ТКФ	<0,0002
4-5, n (%)	23 (66)	7 (20)	ТКФ	<0,0002

Данные представлены в виде M±SE или Me (25%;75%), если не указано иное

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФВ – фракция выброса, ФП – фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, СССУ – синдром слабости синусового узла, ЭКС – электрокардиостимулятор, t – тест Стьюдента, U – тест Манна-Уитни, ТКФ – точный критерий Фишера

группы были сопоставимы, с целью понять причины их повышенного уровня только у больных ХСН с АХЗ были проанализированы частота воспалительных заболеваний, частота госпитализаций в год по поводу декомпенсаций и длительность ХСН. Выявлено, что в группе ХСН с АХЗ большая частота пневмоний ($p < 0,05$),

преобладали пациенты с длительностью ХСН более 5 лет ($p = 0,002$) и числом госпитализаций 4-5 раз в год ($p = 0,0002$), и напротив, в группе ХСН без анемии преобладали пациенты с длительностью ХСН менее 5 лет ($p = 0,02$) и числом госпитализаций 2-3 раз в год ($p = 0,0002$) (табл. 1).

Table 2. Indicators of hemogram, ferrokinetics and inflammation in the studied groups
Таблица 2. Показатели гемограммы, феррокинетики и воспаления в изучаемых группах

Показатели	(1) ХСН с АХЗ (n=35)	(2) ХСН без анемии (n=35)	(3) Контроль (n=20)	Тест (NK)	
				1-2	1-3
Показатели гемограммы					
HGB, г/дл	10,11±0,22	13,18±0,14	13,54±0,27	<0,0001*	<0,0001*
RBC, 10 ¹² /л	3,67±0,09	4,30±0,07	4,40±0,08	<0,001*	<0,001*
MCV, фл	83,86±0,97	89,09±0,86	88,10±0,93	0,007*	0,014
MCH, пг	28,76±0,34	30,57±0,28	30,66±0,28	0,011	0,020
MCHC, г/дл	33,17±0,32	33,84±0,15	34,74±0,30	0,159	0,003*
ЦП	0,85±0,01	0,92±0,01	0,91±0,01	0,004*	0,004*
Показатели феррокинетики					
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,30±0,27	14,44±0,90	15,46±0,77	<0,001*	<0,001*
Ферритин, мкг/л	131,97±17,99	102,00±6,87	74,80±4,90	0,181	0,041
Трансферрин, г/л	2,44±0,08	2,33±0,05	2,32±0,07	0,432	0,700
Эритропоэтин, мМЕ/мл	44,92±5,37	19,28±2,33	17,30±3,30	0,002*	<0,001*
Гепсидин, нг/мл	23,81±3,63	12,01±1,19	9,17±0,97	0,008*	0,003*
Показатели воспаления					
СРБ, мг/л	20,60±5,30	7,80±0,95	2,90±0,30	0,020	0,025
ИЛ-6, пг/мл	5,51±0,78	7,40±2,06	0,82±0,13	0,456	0,001*

Данные представлены в виде M±SE

Попарно значимые различия выделены жирным шрифтом, групповые (согласно поправке Бенжамини-Йекутиели) – звездочкой.

HGB – гемоглобин, RBC – количество эритроцитов, MCV – средний объем эритроцитов, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ЦП – цветовой показатель, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-6 – интерлейкин-6

Корреляционный анализ между показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления в контрольной группе

На рис. 1 показано взаимодействие связей у пациентов контрольной группы. Из расположения значимых коэффициентов корреляции видны две основные группы показателей, тесно связанных между собой в одной группе и слабо – между группами. Это показатели гемограммы: триада «MCV-MCH-ЦП» и триада «RBC-HGB-Fe²⁺», все показатели в которых связаны положительными связями, при этом гемоглобин связан с тремя показателями гемограммы.

Показатели феррокинетики, в отличие от показателей гемограммы, не имеют значимых связей между собой за исключением: ферритина и эритропоэтина, между которыми выявлена отрицательная связь, гепсидина и сывороточного железа, между которыми выявлена положительная связь.

Два показателя гемограммы: HGB и RBC связаны с показателем феррокинетики – сывороточным железом, имея с ним положительные связи.

Обращает на себя внимание факт, что в контрольной группе показатели воспаления не коррелируют ни с одним из показателей феррокинетики, в том числе, с гепсидином, а гепсидин не имеет прямых связей ни с одним из показателей гемограммы, в том числе, с гемоглобином.

Корреляционный анализ между показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления в группе ХСН без анемии

На рис. 2 показано взаимодействие связей у больных в группе ХСН без анемии. Из расположения значимых коэффициентов корреляции видны вместо двух групп, как в контрольной группе, два показателя гемограммы: RBC-HGB, между которыми, как и в контрольной группе, сохраняется положительная связь, но утрачиваются связи с остальными показателями гемограммы. При этом сохраняется триада «MCV-MCH-ЦП», показатели которой образуют связи с показателями феррокинетики: положительную с ферритином и отрицательную с трансферрином, которых не было в контрольной группе.

Одновременно с этим связи между показателями феррокинетики, выявленными в контрольной группе (положительная между гепсидином и сывороточным железом, отрицательная между ферритином и эритропоэтином), утрачиваются. При этом появляются отрицательные связи трансферрина с ферритином и гепсидином, положительная связь ферритина с гепсидином, которых не было в контрольной группе. То есть формируется новая – «воспалительная» триада «ферритин-трансферрин-гепсидин», все показатели которой являются белками острой фазы воспаления, образующие связи с показателями гемограммы.

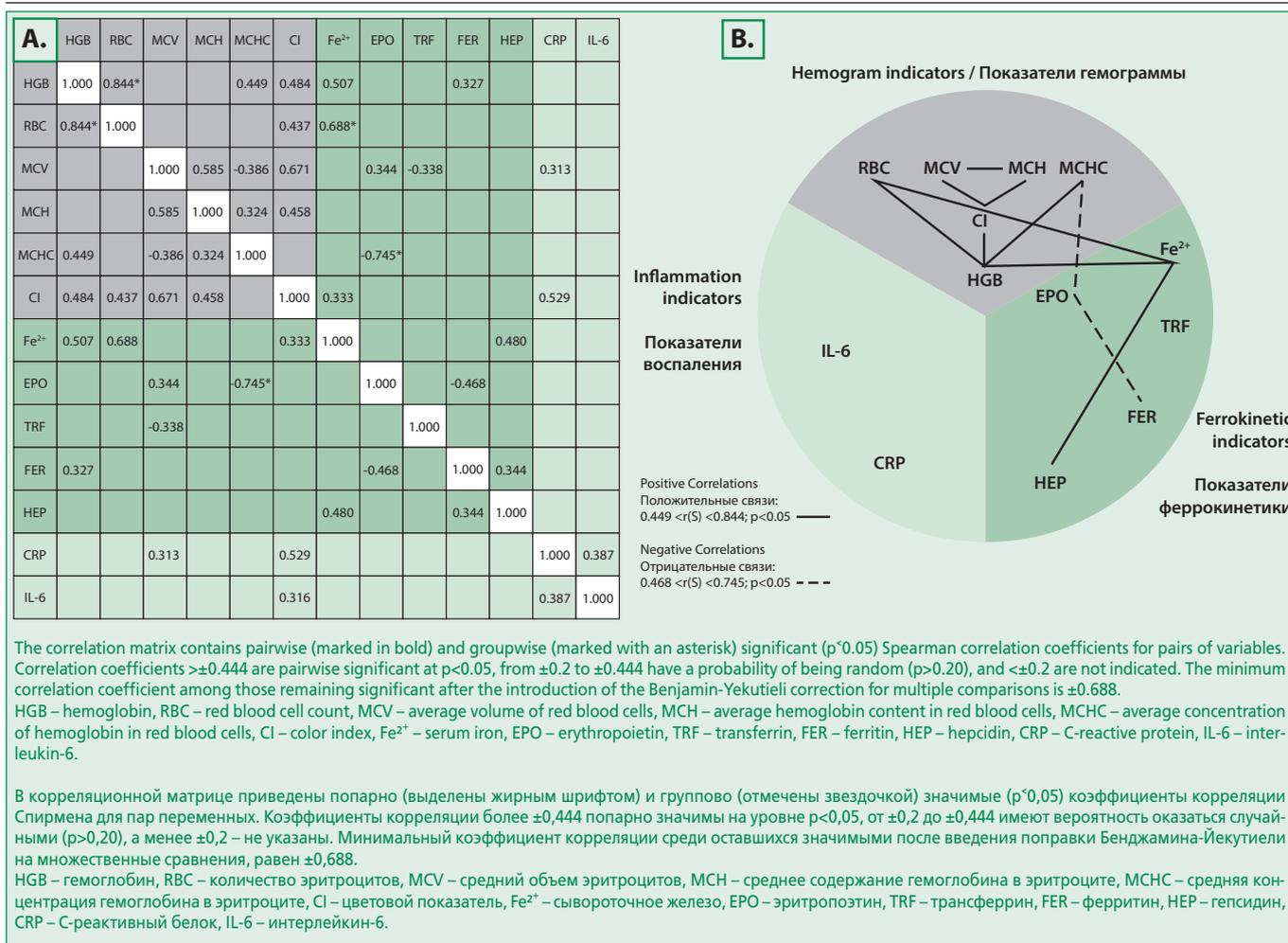


Figure 1. Matrices of correlation coefficients [r(S)] between hepcidin levels and hemogram, ferrokinetics, and inflammation indices in patients of the control group (A) and graphical diagrams of pairwise significant correlations in patients of the control group, demonstrating relationships between hemogram, ferrokinetics, and inflammation indices (B)
Рисунок 1. Матрицы коэффициентов корреляций [r(S)] между уровнями гепсидина и показателями гемограммы, феррокинетики, воспаления у пациентов контрольной группы (A) и графические диаграммы попарно значимых корреляций у пациентов контрольной группы, демонстрирующие связи между показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления (B)

Также в группе ХСН без АХЗ появляется положительная связь между показателями воспаления: СРБ и ИЛ-6, которой не было в контрольной группе.

Корреляционный анализ между показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления в группе ХСН с АХЗ

На рис. 3 показано взаимодействие связей у больных в группе ХСН с АХЗ. Из расположения значимых коэффициентов корреляции видно, что показатели гемограммы – HGB, RBC, MCV, MCH, MCHC и ЦП по-прежнему имеют тесные связи внутри группы, воспалительная триада «ферритин-трансферрин-гепсидин» сохраняется, а связи в ней (положительные между ферритином и гепсидином, отрицательные между трансферрином и ферритином, трансферрином и гепсидином) усили-

ваются. При этом показатели феррокинетики образуют многочисленные связи с показателями гемограммы и воспаления: образуются значимые корреляции СРБ с ферритином и гепсидином (положительные), трансферрином (отрицательная), а также с ИЛ-6 (положительная), а ИЛ-6 образует положительные связи с ферритином и эритропоэтином. В группе ХСН без АХЗ названные связи слабые, или их не было.

Обсуждение

По данным литературы в развитии анемии у больных ХСН могут участвовать различные факторы, обуславливающие снижение содержания железа в организме: микрокровопотери вследствие применения антиагрегантов и антикоагулянтов, недостаточное потребление железа с пищей из-за снижения аппетита, мальаб-

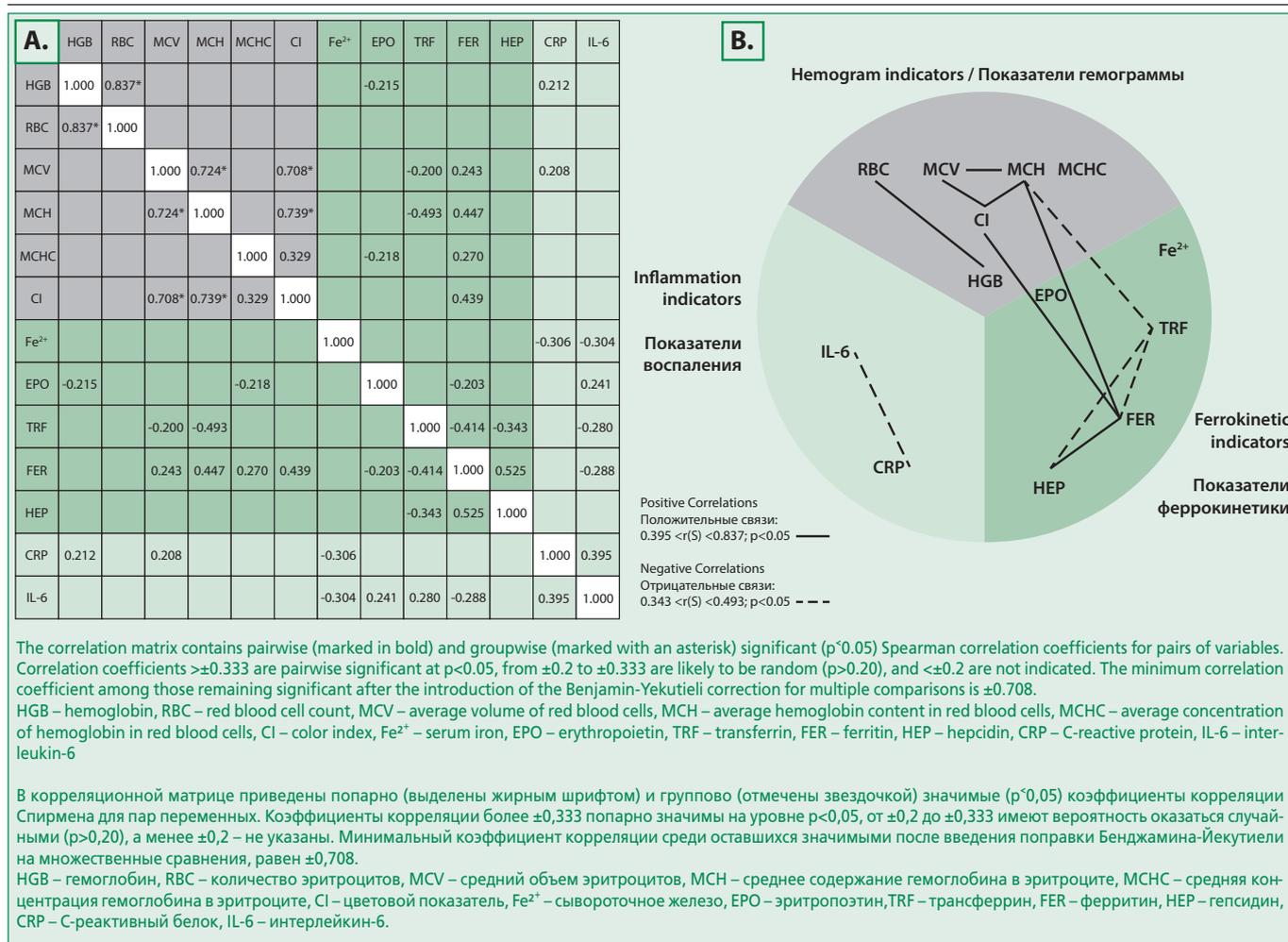


Figure 2. Matrices of correlation coefficients [r(S)] between hepcidin levels and hemogram parameters, ferrokinetics, inflammation in chronic heart failure patients without anemia (A) and graphic diagrams of pairwise significant correlations in the chronic heart failure group without anemia, demonstrating relationships between hemogram, ferrokinetics and inflammation parameters (B)

Рисунок 2. Матрицы коэффициентов корреляций [r(S)] между уровнями гепсидина и показателей гемограммы, феррокинетики, воспаления у больных ХСН без анемии (A) и графические диаграммы попарно значимых корреляций в группе ХСН без анемии, демонстрирующие связи между показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления (B)

сорбция из-за снижения всасываемости слизистой желудочно-кишечного тракта, необходимость повторного забора крови из-за тяжести состояния, гемодилюция, при этом у больных пожилого и старческого возраста вероятно комбинация нескольких факторов [6,9,29,30]. Но вклад перечисленных факторов в развитие анемии у больных ХСН с АХЗ не следует считать существенным, так как они имели место и у больных ХСН без анемии, поскольку по тяжести ХСН сравниваемые группы были сопоставимы.

Снижение синтеза эритропоэтина вследствие сниженной перфузии почек при ХСН, как еще один возможный механизм развития АХЗ, также не очевиден, так как у больных ХСН с АХЗ по сравнению с больными ХСН без анемии выявлен значимо повышенный уровень

эритропоэтина. Известно, что системная гипоксия, гипотония и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, свойственные тяжелой ХСН, могут оказать большее влияние на увеличение синтеза эритропоэтина [12,31], чем сниженная перфузия почек вследствие сниженного сердечного выброса и негативное влияние цитокинов на снижение синтеза эритропоэтина [32]. Увеличение уровня эритропоэтина может быть вызвано и ишемическим повреждением костного мозга вследствие системной гипоксии и нарушении им захвата эритропоэтина [10]. Но, несмотря на повышенные уровни эритропоэтина, компенсации анемии не происходит, что, возможно, объясняется развитием резистентности к эритропоэтину под влиянием цитокинов [16].

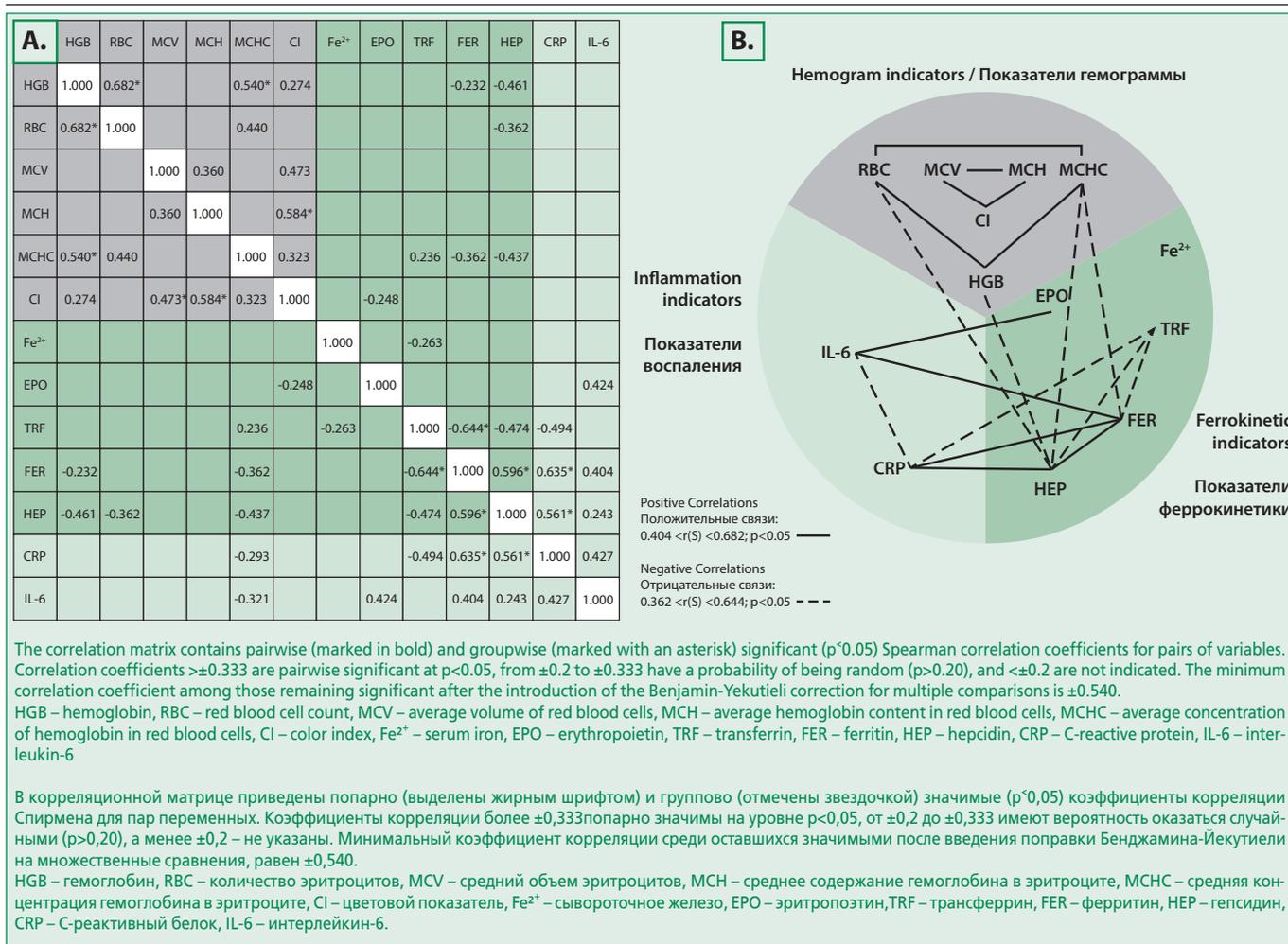


Figure 3. Matrices of correlation coefficients [r(S)] between hepcidin levels and indicators of hemogram, ferrokinetics and inflammation in patients with chronic heart failure with anemia of chronic diseases (A) and graphic diagrams of pairwise significant correlations in the group of chronic heart failure with anemia of chronic diseases, demonstrating links between hemogram, ferrokinetic and inflammation measures (B)

Рисунок 3. Матрицы коэффициентов корреляций [r(S)] между уровнями гепсидина и показателей гемограммы, феррокинетики и воспаления у больных ХСН с АХЗ (А) и графические диаграммы попарно значимых корреляций в группе ХСН с АХЗ, демонстрирующие связи между показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления (В)

Очевидно, основной причиной развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста следует считать системное воспаление, характерное по данным литературы для ХСН [13-15,33,34], выраженность которого коррелирует с тяжестью ХСН [8,32] и которое вызывает активацию иммунитета и дефицит железа [30]. Сказанное подтверждают выявленные у больных ХСН с АХЗ повышенные уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6, а также белков острой фазы воспаления: ферритина, СРБ и гепсидина, и его повышенный уровень отличает АХЗ от ЖДА [6,33]. Nemeth E. и соавт. считают, что даже при очень легких хронических воспалительных состояниях умеренного избытка гепсидина может быть достаточно, чтобы нарушить баланс и привести к дефициту железа и развитию АХЗ [4].

Кроме того, процесс старения сопровождается изменением метаболизма железа и более высокими уровнями гепсидина с параллельным повышением уровней ИЛ-6 и СРБ [35], а выраженное воспаление, как показано К. Suega и G.R. Widiana [36], сопровождается высокими уровнями гепсидина и значимыми корреляциями с маркерами воспаления: СРБ и ИЛ-6.

В связи с тем, что повышенные уровни гепсидина, так же, как и СРБ, были выявлены только у больных ХСН с АХЗ и не выявлены у больных ХСН без анемии, при этом на момент госпитализации по тяжести ХСН сравниваемые группы были сопоставимы, очевидно, определяющим для развития АХЗ у больных ХСН является не тяжесть ХСН на момент госпитализации, а большая длительность ХСН, большая частота госпита-

лизаций по поводу декомпенсаций, а также большая частота пневмоний, что усугубляет воспаление, присущее больным в декомпенсации ХСН [15]. Вероятно, названные причины и приводят к постоянной цитокиновой агрессии, обуславливающей повышенный синтез белков острой фазы воспаления – ферритина, СРБ и гепсидина.

Ранее были показаны связи между дефицитом железа и частотой повторных госпитализаций [37], развитием анемии и декомпенсации ХСН [38], анемией и более длительным пребыванием в стационаре [23]. Арутюнов А. Г. и соавт. показали, что большая частота пневмоний является особенностью российской популяции больных с декомпенсацией ХСН, причем, пневмонии часто вовремя не диагностируются, а наличие их повышает риск повторных госпитализаций на 75% [39].

Поэтому, с учетом большей частоты госпитализаций из-за декомпенсаций, а также большей длительности ХСН, выявленных у больных ХСН с АХЗ, чем у больных ХСН без анемии, следует считать, что больные ХСН с АХЗ, очевидно, постоянно находятся в состоянии хронического воспаления, которое усугубляется при декомпенсации ХСН, а также при развитии пневмоний и других воспалительных заболеваний (мочевой инфекции, трофических язв), и это состояние хронического воспаления, очевидно, сохраняется и в период между госпитализациями, а АХЗ является следствием этого хронического воспалительного процесса. Ранее М. Boulogne и соавт. показали, что воспалительный ответ у больных с декомпенсацией ХСН сохраняется до одного месяца после выписки из стационара, несмотря на нормализацию NT-proBNP [15]. D'Angelo G. и соавт. считают, что если воспаление присутствует в течение многих лет, то постепенно развивается дефицит железа [6].

Выявление повышенных уровней ИЛ-6 у больных ХСН с АХЗ и у больных ХСН без анемии подтверждает хроническую активацию иммунной системы, присущую декомпенсации ХСН [8], независимо от наличия или отсутствия анемии. Поэтому у больных ХСН с АХЗ, так же, как и у больных ХСН без анемии, относительно контрольной группы значимо повышены уровни ферритина, отражающего не только запасы железа в депо, но и являющегося белком острой фазы воспаления. Но выраженность системного воспалительного ответа у больных ХСН с АХЗ, очевидно, больше и длительнее.

Так как синтез гепсидина осуществляется под влиянием преимущественно ИЛ-6 [5-9], остается неясным, почему при повышенном уровне ИЛ-6 в обеих сравниваемых группах уровень гепсидина у больных ХСН без анемии не повышен? Очевидно, это связано с тем, что синтез гепсидина регулируется не только воспалением, но и накоплением железа и активностью эрит-

ропоэза [9,16,20]. Также нельзя исключить участие в синтезе гепсидина других провоспалительных цитокинов, в частности, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли α , что показано Е.И. Ткаченко и соавт. [40], но это не исследовалось в данной работе.

Нельзя не учитывать и влияние возраста пациентов на развитие анемии как дополнительного фактора, поскольку старение организма связано с низкими уровнями трансферрина и повышенными уровнями ферритина, гепсидина, ИЛ-6 и СРБ [35].

Выявления лишь факта повышенного уровня гепсидина недостаточно для понимания его влияния на все звенья развития АХЗ у больных ХСН пожилого и старческого возраста.

Результаты проведенного рангового корреляционного анализа позволили проанализировать влияние гепсидина на показатели гемограммы, феррокинетики и воспаления в каждой группе больных и оценить его роль не только как регулятора метаболизма железа, но и как медиатора воспаления.

С учетом полученных данных следует считать, что у пациентов контрольной группы, то есть, в отсутствие ХСН и анемии, гепсидин, имея нормальные уровни, реализует свою роль регулятора метаболизма железа через положительную связь с сывороточным железом, и уже через него регулирует уровень гемоглобина, поскольку не имеет прямых связей ни с одним из показателей гемограммы, в том числе – с гемоглобином.

В группе ХСН без анемии гепсидин, имея также нормальные уровни, реализует свою роль регулятора метаболизма железа через положительную связь с ферритином и отрицательную связь с трансферрином. При этом, так как ферритин, трансферрин и гепсидин являются белками острой фазы воспаления, намечается и роль гепсидина как медиатора воспаления, но явной роли медиатора воспаления гепсидин, очевидно, не проявляет, поскольку отсутствуют связи гепсидина с показателями воспаления.

В группе ХСН с АХЗ гепсидин, имея повышенные уровни, образует пять значимых корреляций с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления, что очевидно, отражает роль гепсидина и как регулятора метаболизма железа, поскольку через положительную связь с ферритином увеличивается депо железа, а через отрицательную связь с трансферрином уменьшается транспорт железа, но и как медиатора воспаления. То есть, гепсидин, реагируя на системное воспаление у больных ХСН с АХЗ, становится ключевой фигурой, поскольку на нем замыкаются различные связи, образуя «мостики» между показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления.

Ранее связи гепсидина с показателями гемограммы, феррокинетики и воспаления у пациентов с АХЗ исследовались многими авторами [16,36,41]. Так, по-

вышенные уровни гепсидина и отрицательная корреляция гепсидина с гемоглобином выявлена К. Vander Putten и соавт. [16], положительная корреляция гепсидина – с показателем феррокинетики ферритином указана этими же авторами [16], а также К. Suega и G.R. Widiana [36], W.P. den Elzen и соавт. [41].

Однако данные по корреляциям гепсидина с показателями воспаления (СРБ и ИЛ-6) противоречивы. Так, К. Vander Putten и соавт. [16] связь между гепсидином и СРБ не нашли (хотя в исследование не включались пациенты с воспалением, и уровень СРБ был низким), а в исследовании W.P. den Elzen и соавт. [41] связь была найдена, причем, сильная. Аналогичные данные по ИЛ-6: в исследовании К. Suega и G.R. Widiana [36] корреляция найдена, а в исследовании W.P. den Elzen и соавт. [41] – нет, причем, в первом исследовании были пациенты среднего возраста (средний возраст 43 года), а во втором – старческого (средний возраст 85 лет).

Поэтому исследования в этом направлении необходимо продолжать, т. к. исследований, в которых, помимо поиска и анализа связей между уровнями гепсидина и уровнями показателей гемограммы, феррокинетики и воспаления, предпринимались бы попытки проследить образование этих связей и тенденций к их образованию от контрольной группы до ХСН, а потом от ХСН до ХСН с АХЗ, что демонстрируют графические диаграммы корреляций, мы не встретили.

Ограничения исследования. Следует подчеркнуть, что данное исследование, имеющее поисковый ха-

рактер, ограничено небольшой выборкой и преимущественно пожилым и старческим возрастом обследуемых.

Заключение

С учетом противоречивости данных литературы об уровне гепсидина и его роли у больных ХСН с АХЗ, следует отметить, что полученные данные позволяют охарактеризовать роль гепсидина и как регулятора метаболизма железа, и как медиатора воспаления именно у больных ХСН пожилого и преимущественно старческого возраста (медиана возраста 84 года), с «продвинутыми» стадиями ХСН, длительно болеющих, с низкой приверженностью к лечению (на что указывают частые госпитализации), имевших на момент их включения в исследование не только декомпенсацию ХСН, но и осложнения в виде различных воспалительных заболеваний. Полученные данные также позволяют предполагать, что роль гепсидина как регулятора метаболизма железа и медиатора воспаления может сохраняться до старческого возраста

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding: The study was performed with the support of the Sechenov University.

References / Литература

1. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *J Biol Chem.* 2001;276(11):7806-10. DOI:10.1074/jbc.M008922200.
2. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:1-8. DOI:10.1182/asheducation-2013.1.1.
3. Aresz J, Nemeth E. Hepcidin and Iron Disorders: New Biology and Clinical Approaches. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(1):92-8. DOI:10.1111/ijlh.12358.
4. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101(7):2461-3. DOI:10.1182/blood-2002-10-3235.
5. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1271-6. DOI:10.1172/JCI20945.
6. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013;48(1):10-5. DOI:10.5045/br.2013.48.1.10.
7. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science.* 2012;338(6108):768-72. DOI:10.1126/science.1224577.
8. Briassoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The Role of Inflammation and Cell Death in the Pathogenesis, Progression and Treatment of Heart Failure. *Heart Fail Rev.* 2016;21(2):169-76. DOI:10.1007/s10741-016-9533-z.
9. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. Iron Regulatory Hormone Hepcidin Decreases in Chronic Heart Failure Patients With Anemia. *Circ J.* 2010;74(2):301-6. DOI:10.1253/circj.cj-09-0663.
10. Anand IS, Rector TS. Pathogenesis of Anemia in Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2014;7(5):699-700. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001645.
11. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-23. DOI:10.1056/NEJMra041809. PMID: 15758012.
12. Leong W, Lönnerdal B. Hepcidin, the Recently Identified Peptide That Appears to Regulate Iron Absorption. *J Nutr.* 2004;134(1):1-4. DOI:10.1093/jn/134.1.1.
13. Dick SA, Eelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation What Do We Really Know? *Circ Res.* 2016;119(1):159-76. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308030.
14. Hage C, Michaëlsson E, Linde C, et al. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Holistic Proteomic Approach. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10(1):e001633. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.116.001633.
15. Boulognea M, Sadoune M, Launaybc JM, et al. Inflammation versus mechanical stretch biomarkers over time in acutely decompensated heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017;226:53-59. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.10.038.
16. Van der Putten K, Jie KE, Van den Broek D, et al. Hepcidin-25 is a marker of the response rather than resistance to exogenous erythropoietin in chronic kidney disease/chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(9):943-50. DOI:10.1093/eurjhf/hfq099.
17. Divakaran V, Mehta S, Yao D, et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol.* 2011;86(1):107-9. DOI:10.1002/ajh.21902.
18. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2013;34(11):827-34. DOI:10.1093/eurheartj/ehs377.
19. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Stolbova SK, Rusinov IS. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2587 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Русинов И.С. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(4):2587]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2587.
20. Nemeth E. Targeting the Hepcidin-Ferroportin Axis in the Diagnosis and Treatment of Anemias. *Adv Hematol.* 2010;2010:750643. DOI:10.1155/2010/750643.
21. Lanser L, Fuchs D, Schrnagl H, et al. Anemia of Chronic Disease in Patients With Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:666638. DOI:10.3389/fcvm.2021.666638.
22. Muzzarelli S, Pfisterer M, TIME Investigators. Anemia as Independent Predictor of Major Events in Elderly Patients With Chronic Angina. *Am Heart J.* 2006;152(5):991-6. DOI:10.1016/j.ahj.2006.06.014.

23. Caughey MC, Avery CL, Ni H, et al. Outcomes of patients with anemia and acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction (from the ARIC study community surveillance). *Am J Cardiol*. 2014;114(12):1850-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.09.024.
24. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha AF. Disorders of Iron Metabolism. Part II: Iron Deficiency and Iron Overload. *J Clin Pathol*. 2011;64(4):287-96. DOI:10.1136/jcp.2010.086991.
25. Cook JD. Diagnosis and Management of Iron-Deficiency Anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(2):319-32. DOI:10.1016/j.beha.2004.08.022.
26. Drozd M, Jankowska EA, Banasiak W, Ponikowski P. Iron Therapy in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: Review of Iron Preparations for Practitioners. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(3):183-201. DOI:10.1007/s40256-016-0211-2.
27. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-35. DOI:10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
28. Benjamini Y, Yekutieli D. The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of Statistics*. 29(4):1165-1188. DOI:10.1214/aos/1013699998.
29. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of Anemia in Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2485-9. DOI:10.1016/j.jacc.2006.08.034.
30. Nairz M, Theurl I, Wolf D, Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation? Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(13-14):411-423. DOI:10.1007/s10354-016-0505-7.
31. Nagai T, Nishimura K, Honma T, et al., NaDEF investigators. Prognostic Significance of Endogenous Erythropoietin in Long-Term Outcome of Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):803-13. DOI:10.1002/ehf.537.
32. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, et al. Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;29(3):327-35. DOI:10.1006/bcmd.2002.0573.
33. Wendy PJ, den Elzen, Anton JM, et al. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus Study. *Haematologica*. 2013;98(3):448-54. DOI:10.3324/haematol.2012.068825.
34. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of Patients With a New Diagnosis of Heart Failure: A Population Based Study. *Heart*. 2000;83(5):505-10. DOI:10.1136/heart.83.5.505.
35. Picca A, Mankowski RT, Kamenov G, et al. Advanced Age Is Associated with Iron Dyshomeostasis and Mitochondrial DNA Damage in Human Skeletal Muscle. *Cells*. 2019;8(12):1525. DOI:10.3390/cells8121525.
36. Suega K, Widiana GR. Predicting hepcidin level using inflammation markers and iron indicators in patients with anemia of chronic disease. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):342-348. DOI:10.1016/j.htct.2019.03.011.
37. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, et al. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(7):881. DOI:10.1002/ehf.588.
38. Larina VN, Bart BYa, Balabanova EL. Anemic syndrome in patients with chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2010;(3):34-40 (In Russ.) [Ларина В.Н., Барт Б.Я., Балабанова Э.Л. Анемический синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Российский Кардиологический Журнал*. 2010;(3):34-40].
39. Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Register of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlovsky register). Message 1. Modern clinical characteristics of a patient with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. *Heart Failure*. 2014;82(1):23-32 (In Russ.) [Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных больных декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы больных. *Сердечная Недостаточность*. 2014;82(1):23-32].
40. Tkachenko EI, Borovkova NYu, Buyanova MV, Borovkov NN. Cytokine-induced inflammation in anemia in patients with chronic heart failure. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(2):122-9 (In Russ.) [Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В., Боровков Н.Н. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью. *Клиническая медицина*. 2020;98(2):122-9]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-2-122-129.
41. den Elzen WP, deCraen AJ, Wiegerinck ET, et al. Plasma hepcidin levels and anemia in old age. The Leiden 85-Plus Study. *Haematologica*. 2013;98(3):448-54. DOI:10.3324/haematol.2012.068825.

About the Authors/Сведения об авторах:

Соломахина Нина Иосифовна [Nina I. Solomakhina]

ORCID 0000-0002-4004-7802

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Дементьева Анна Викторовна [Anna V. Dementieva]

ORCID 0000-0001-5231-371X

Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Закирова А.Н.*, Закирова Н.Э., Низамова Д.Ф.

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Цель. Изучить наличие и характер корреляций между уровнем инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и структурно-функциональными параметрами сердца при развитии процессов ремоделирования и фиброзировании миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование включены 120 мужчин с ХСН II-IV функционального класса (ФК), перенесших инфаркт миокарда (ИМ), разделенных на 3 группы в зависимости от ФК. В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин. Оценка структурно-функционального состояния левого желудочка (ЛЖ) проведена методом эхокардиографии. Исследование показателей ИФР-1 и N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполнено методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациентов с ХСН II ФК выявлена гиперэкспрессия ИФР-1, при ХСН III ФК зарегистрирован низко-нормальный его уровень, при ХСН IV ФК – установлен дефицит активности ИФР-1. Наиболее существенная структурно-геометрическая перестройка ЛЖ и значимый дефицит ИФР-1 определены у пациентов с ХСН IV ФК ($95,6 \pm 7,02$ нг/мл при ХСН IV ФК против $178,3 \pm 11,36$ и $124,3 \pm 9,14$ нг/мл при ХСН II-III ФК; $p < 0,05$). У пациентов с ХСН III-IV ФК установлены ассоциации между уровнем ИФР-1 и эхокардиографическими параметрами (индексом массы миокарда ЛЖ: $r = -0,59$, $p = 0,05$; конечным систолическим объемным индексом: $r = -0,55$, $p = 0,05$; величиной фракции выброса ЛЖ: $r = 0,61$, $p = 0,05$). Значимые обратные корреляции определены у пациентов с ХСН III-IV ФК между концентрациями ИФР-1 и NT-proBNP ($r = -0,51$, $p = 0,05$).

Заключение. Интенсивность процессов ремоделирования и фиброзировании миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с дефицитом ИФР-1 и ассоциируется с высоким уровнем активности натрийуретических пептидов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, инсулиноподобный фактор роста-1, N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида, ремоделирование, фиброзирование миокарда.

Для цитирования: Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Низамова Д.Ф. Инсулиноподобный фактор роста-1 и ремоделирование миокарда у мужчин с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5): 564-570. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-01.

Insulin-like Growth Factor-1 and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Origin

Zakirova A.N.*, Zakirova N.E., Nizamova D.F.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Aim. To study the presence and nature of correlations between the level of Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and structural and functional parameters of the heart in the development of myocardial remodeling and fibrosis in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin.

Material and methods. The study included 120 men with class II-IV CHF who have history of myocardial infarction, which are divided into 3 groups depending on the CHF class. The control group included 25 healthy men. Assessment of left ventricular (LV) structural-functional state was carried out by echocardiography. Investigation of IGF-1 and N-terminal precursor indices of cerebral natriuretic peptide (NT-pro BNP) was performed by enzyme immunoassay.

Results. Patients with class II CHF were hyperexpression of IGF-1, with class III CHF were registered low-normal level, with class IV CHF was established a deficiency of IGF-1. The most significant structural-geometric rearrangement of LV and significant deficit of IGF-1 recorded in patients with class IV CHF ($95,6 \pm 7,02$ ng/ml with class IV CHF versus $178,3 \pm 11,36$ ng/ml and $124,3 \pm 9,14$ ng/ml with class II and III CHF; $p < 0,05$). In patients of class III-IV CHF, correlation relationships between IGF-1 level and echocardiographic parameters (LV myocardial mass index are established: $r = -0,59$, $p = 0,05$; end systolic volume index: $r = -0,55$, $p = 0,05$; value of LV ejection fraction: $r = 0,61$, $p = 0,05$). Significant negative correlation are established in patients with class III-IV CHF between IGF-1 level and NT-pro BNP levels ($r = -0,51$; $p = 0,05$).

Conclusion. The intensity of myocardial remodeling and fibrosis processes in patients with a progressive course of CHF is related to deficit of IGF-1 and is associated with a high level of activity of natriuretic peptides.

Keywords: chronic heart failure, Insulin-like growth factor-1, N-terminal precursor of cerebral natriuretic peptide, heart remodeling, myocardial fibrosis.

For citation: Zakirova A.N., Zakirova N.E., Nizamova D.F. Insulin-like Growth Factor-1 and Myocardial Remodeling in Patients with Chronic Heart Failure of Ischemic Origin. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):564-570. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): zinfira.67@mail.ru

Received/Поступила: 12.01.2022

Accepted/Принята в печать: 19.04.2022

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является прогностически неблагоприятным и наиболее тяжелым осложнением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС), ассоциируется с высокой частотой госпитализации и смерти [1]. Количество больных ХСН во всем мире стремительно растет и достигает в настоящее время примерно 60 млн пациентов [2]. В Российской Федерации по данным эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН медиана выживаемости больных ХСН I-II функционального класса (ФК) составляет 8,4 года, а длительность жизни пациентов с ХСН III-IV ФК – только 3-8 лет [3].

Важная роль в прогрессировании ХСН принадлежит процессам ремоделирования миокарда, которые включают изменения биологии и объема кардиомиоцитов, компонентов внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники полости левого желудочка (ЛЖ), регулирующие механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами [4-6]. В эксперименте и отдельных клинических исследованиях установлено, что миокард в процессе ремоделирования подвергается фиброзной трансформации, которая сопряжена с ростом фибробластов и накоплением коллагена в интерстиции миокарда [7-9]. Ремоделирование сердца и сосудов является гуморально-зависимым процессом, в котором ведущая роль принадлежит ангиотензину II, активирующему продукцию коллагена I типа и вовлечение профиброгенных факторов роста [4, 10-12]. Одним из наиболее важных профиброгенных факторов роста является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), который под воздействием соматотропного гормона (СТГ) продуцируется в печени, а также синтезируется в кардиомиоцитах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках [13]. ИФР-1 стимулирует рост и метаболизм тканей, контролирует движение, дифференцировку и большинство функций специализированных клеток, в частности, кардиомиоцитов [14]. Этому фактору принадлежит существенная роль в механизмах регуляции структуры и функции миокарда и сосудов [15, 16]. В эксперименте показано, что ИФР-1 принимает активное участие в защите кардиомиоцитов от апоптоза при ССЗ [17, 18].

В литературе обсуждается взаимосвязь ИФР-1 с ССЗ в качестве независимого фактора риска: при этом развитие ССЗ наблюдалось как при избытке, так и при дефиците ИФР-1. В крупном эпидемиологическом исследовании было показано, что низкие уровни ИФР-1 ассоциировались с наличием у пациентов ИБС [19].

В другой работе продемонстрировано, что максимальная продолжительность жизни у пожилых пациентов с ИБС была при наличии высоких уровней

ИФР-1 как в общей популяции, так и у лиц с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом [20]. В ряде работ показано, что прогностически неблагоприятным фактором течения и исхода ХСН является низкий уровень ИФР-1 или низкое отношение ИФР-1/СТГ [21-23]. При длительном наблюдении за больными ХСН было установлено, что прогрессирование заболевания с развитием сердечно-сосудистых осложнений сопряжено с низкой концентрацией ИФР-1 [23]. Кроме того, дефицит ИФР-1 может ассоциироваться с высоким риском развития неблагоприятных событий и повышением смертности от кардиальных причин [21, 22]. Натрийуретические пептиды в настоящее время являются наиболее значимыми и информативными биомаркерами ранней диагностики ХСН и миокардиальной дисфункции, оценки прогноза и стратификации риска больных ХСН [24]. В литературе представлены лишь отдельные и достаточно противоречивые работы, направленные на оценку взаимосвязи профиброгенного фактора роста ИФР-1 с выраженностью процессов ремоделирования миокарда у больных ХСН, что обосновывает необходимость проведения дальнейшего изучения этих связей.

Цель исследования – изучить наличие и характер корреляций между уровнем ИФР-1 и структурно-функциональными параметрами ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), а также концентрацией N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при развитии процессов ремоделирования и фиброзировании миокарда у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование включены 120 мужчин с верифицированной ХСН II-IV ФК по NYHA (New York Heart Association) в возрасте от 45 до 65 лет, характеристика которых описана ранее [25]. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: ХСН II-IV ФК, подтвержденное наличием клинических признаков и симптомов; дисфункция миокарда ЛЖ по ЭхоКГ или повышение уровня NT-proBNP >400 пг/мл; перенесенный >12 мес назад Q-образующий инфаркт миокарда; синусовый ритм на электрокардиограмме; оптимальная медикаментозная терапия >3 мес. Критерии исключения: дилатационная или гипертрофическая кардиомиопатии; гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца; артериальная гипертензия II-III стадий; перенесенный за последние 6 мес эпизод острой декомпенсированной сердечной недостаточности; сахарный диабет; ревазуляризация миокарда за последние 12 мес; желудочковые нарушения ритма высоких градаций; фибрилляция предсердий; другие

состояния, сопровождающиеся повышенной активностью маркеров фиброза миокарда.

Больные ХСН в зависимости от ФК ХСН разделены на 3 группы. Группу контроля, сопоставимую с основными группами по возрасту, составили 25 относительно здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – 56,4±4,7 лет). У лиц контрольной группы отсутствовали признаки ССЗ, что установлено при проведении велоэргометрии или теста с 6-минутной ходьбой, ЭхоКГ, исследовании уровня липидов крови. Пациенты с ХСН находились на оптимальной медикаментозной терапии в соответствии с актуальными рекомендациями [1].

Кроме того, в работе были широко представлены методы оценки гемодинамики по данным ЭхоКГ с изучением линейных и объемных, а также индексированных показателей и типов ремоделирования ЛЖ, описанных ранее [25]. Концентрацию NT-proBNP определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «NT-proBNP-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор Бест», Россия) [25]. Исследование концентрации ИФР-1 в настоящей работе было выполнено методом количественного иммуноферментного анализа с применением наборов Bender Med Systems (Австрия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных прикладных статистических программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Для проведения распределения на предмет соответствия нормальному закону использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Описание количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). В зависимости от распределения при сравнении показателей между группами использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Для выявления корреляционной взаимосвязи между количественными переменными выполнен корреляционный анализ по Пирсону. За критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принят $p < 0,05$. При проведении множественных попарных сравнений

различных выборок для усиления диагностической значимости его достигнутый уровень может дополнительно корректироваться с учетом статистической поправки Бонферрони. Поскольку в нашем исследовании уже были достигнуты значимые корреляции уровней ИФР-1 и натрийуретических пептидов с гемодинамическими параметрами пациентов с ХСН III-IV ФК (минимальные значения корреляции составили $r = -0,51$; $p = 0,05$), мы сочли нецелесообразным введение дополнительных статистических поправок, предполагающих независимость таких данных, как поправки Бонферрони или Бенджамин-Хохберга.

Результаты

Клиническая характеристика лиц контрольной группы и больных ХСН II-IV ФК представлена в табл. 1. Пациенты с ХСН II-IV ФК и лица контрольной группы были сопоставимы по возрасту, а также по уровням офисного систолического и диастолического артериального давления. Больные ХСН IV ФК имели более низкий индекс массы тела по сравнению с данными пациентов с ХСН II ФК и здоровых мужчин ($p < 0,05$). Наиболее высокая частота сердечных сокращений зарегистрирована у больных с ХСН III-IV ФК, их величины значительно отличались от аналогичного параметра у лиц контрольной группы и пациентов с ХСН II ФК ($p < 0,05$). Закономерно наиболее низкая толерантность к физической нагрузке установлена у больных ХСН III-IV ФК по сравнению с данными здоровых мужчин и пациентов с ХСН II ФК ($p < 0,05$). Наиболее высокая толерантность к физической нагрузке по сравнению с данными больных ХСН различных ФК определена у здоровых мужчин, включенных в контрольную группу.

При оценке состояния внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ зарегистрировано значимое возрастание линейных, объемных размеров и индексированных показателей ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ, а также существенное снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ в соответствии с прогрессией ФК ХСН по сравнению с аналогичными параметрами в контрольной группе.

Table 1. Clinical characteristics of patients with chronic heart failure NYHA class II-IV and healthy individuals
Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХСН II-IV ФК и здоровых лиц

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
Возраст, лет	56,4±4,7	52,3±4,3	58,4±5,41	64,1±5,83
ИМТ, кг/м ²	25,1±2,0	27,2±2,1	24,3±2,5	20,5±0,9*†
САД, мм рт.ст	128,4±10,1	122,8±11,2	116,3±10,8	108,7±8,9
ДАД, мм рт.ст.	81,2±6,4	82,4±7,8	78,6±6,9	70,2±5,4
ЧСС, уд/мин	64,9±4,3	72,3±4,3*	88,2±5,1	94,7±6,3*†
Тест 6МХ, м	564,3±48,3	363,2±32,3*	272,2±24,5*†	192,4±22,2*†

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; † – $p < 0,05$ по сравнению с ХСН II ФК, ‡ – $p < 0,05$ по сравнению с ХСН III ФК
ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

При оценке типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХСН выявлено, что большинство лиц с ХСН II ФК имеет концентрическое ремоделирование ЛЖ (60%) и концентрическую гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) (27,5%), а у 5 (12,5%) пациентов определена нормальная геометрия ЛЖ. Следовательно, для ХСН II ФК характерно концентрическое ремоделирование ЛЖ. У 23 (54,8%) пациентов с ХСН III ФК зарегистрирована концентрическая ГЛЖ, у 15 (35,7%) – эксцентрическая ГЛЖ, а у 4 (9,5%) больных имелось концентрическое ремоделирование ЛЖ. Результаты исследования указывают на сочетание в этой группе концентрического и эксцентрического типов ГЛЖ. У большинства пациентов с ХСН IV ФК – 27 (71,4%) – определена эксцентрическая ГЛЖ, у 9 (23,7%) – концентрическая ГЛЖ, и только у 2 (5,3%) больных – концентрическое ремоделирование ЛЖ. Следовательно, у пациентов с ХСН IV ФК преобладает эксцентрический тип ГЛЖ.

Таким образом, формирование процессов ремоделирования миокарда при прогрессирующем течении ХСН (III-IV ФК) у пациентов, перенесших Q-образующий инфаркт миокарда, развивается на фоне дилатации и нарушений сократительной функции ЛЖ, характеризуется существенным увеличением индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ на фоне возрастания миокардиального стресса и индекса сферичности с выраженной сферификацией ЛЖ.

В нашей работе у пациентов с ХСН II, III и IV ФК установлен значимый подъем уровня NT-proBNP, который соответственно в 2,2, 3,7 и 5,1 раза превышал аналогичный показатель у здоровых лиц ($p < 0,05$; табл. 2). У пациентов с ХСН III-IV ФК установлены значимые прямые корреляции между уровнем NT-proBNP и ИММ ЛЖ ($r = 0,62$, $p < 0,05$), отрицательные корреляции имелись между концентрацией NT-proBNP и ФВ ЛЖ ($r = -0,57$, $p < 0,05$), а также определены обратные взаимосвязи между величиной NT-proBNP и дистанцией в тесте 6 минутной ходьбы ($r = -0,63$, $p < 0,05$).

Средняя концентрация ИФР-1 у пациентов с ХСН II-IV ФК (общая группа) составила $132,7 \pm 9,0$ нг/мл и не имела значимых различий с данными здоровых мужчин ($p > 0,05$). При ХСН II ФК зарегистрирован существенный подъем уровня ИФР-1 по сравнению с

контролем (22%; $p < 0,05$). Между тем, у больных ХСН III ФК параметры ИФР-1 значительно снизились по сравнению с таковыми в 1-й группе (30,3%; $p < 0,05$) и приблизились к параметрам здоровых лиц ($p > 0,05$). Минимальные величины ИФР-1 зарегистрированы у пациентов с ХСН IV ФК, его параметры были значительно меньше как данных контроля (31,3%; $p < 0,05$), так и параметров мужчин с ХСН II ФК (в 1,86 раза) и III ФК (23,1%; $p < 0,05$).

При корреляционном анализе, выполненном у пациентов с ХСН III-IV ФК, установлены обратные зависимости между уровнем ИФР-1 и ИММ ЛЖ ($r = -0,59$, $p = 0,05$), конечным систолическим объемным индексом (КСОИ) ЛЖ ($r = -0,55$, $p = 0,05$), а прямые его корреляции определены с величиной ФВ ЛЖ ($r = 0,61$, $p = 0,05$). Между параметром NT-proBNP и уровнем ИФР-1 зарегистрированы значимые отрицательные корреляции ($r = -0,51$, $p = 0,05$).

Обсуждение

На процесс миокардиального ремоделирования существенно влияют гемодинамические условия, нейрогуморальная активация, а также факторы роста, которые в настоящее время активно изучаются [4,7]. ИФР-1 – главный представитель семейства инсулиноподобных факторов роста, активно осуществляющий эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста [13]. ИФР-1 реализует эффекты СТГ, а также обладает собственной активностью: анаболической, антиоксидантной, противовоспалительной и цитопротекторной [26]. В эксперименте и отдельных клинических работах отражена роль ИФР-1 в развитии ряда патологических процессов, развивающихся при ССЗ [27-31]. Результаты исследований, свидетельствующие о влиянии ИФР-1 на гемодинамику и прогноз при ССЗ, достаточно противоречивы. В работе [32] показано, что у пациентов с ИБС с избыточной массой тела по мере повышения уровня ИФР-1 меняется тип ремоделирования миокарда: снижается количество больных с нормальной геометрией сердца и повышается частота концентрического ремоделирования ЛЖ, при этом эксцентрическая гипертрофия определена у пациентов с ИБС при повышенной концентрации ИФР-1. Представляют интерес результаты исследова-

Table 2. Levels of IGF-1 and NT-pro BNP in patients with chronic heart failure NYHA class II-IV

Таблица 2. Уровни ИФР-1 и NT-proBNP у пациентов с ХСН II-IV ФК

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
IGF-1, нг/мл	139,2±9,0	178,3±11,4*	124,3±9,1†	95,6±7,0*†
NT-proBNP, пг/мл	184,5±22,4	408,5±37,6*	695,4±65,8*†	942,8±79,4*†

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; † – $p < 0,05$ по сравнению с ХСН II ФК, ‡ – $p < 0,05$ по сравнению с ХСН III ФК
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида.

ний, в которых наблюдались пациенты с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом. Авторами установлена зависимость между концентрацией ИФР-1 и типом ремоделирования ЛЖ: эксцентрический тип ремоделирования миокарда ассоциировался с низким уровнем ИФР-1 [33]. В другой работе показано, что изменения уровня ИФР-1 у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом сопряжены с выраженностью ожирения и отражают особенности ремоделирования миокарда. Формирование гипертрофических типов ремоделирования при ожирении 2-3 степени характеризовалось снижением показателей ИФР-1 [34].

Исследования, направленные на оценку процессов ремоделирования миокарда при ХСН и их взаимосвязи с уровнем ИФР-1, единичны [21,27]. В работе S.D. Anker и соавт. впервые было указано на роль изменений уровня СТГ и ИФР-1 в прогрессировании ХСН [35]. Обоснованием такой позиции представляются данные о том, что ИФР-1 усиливает сердечный выброс и сократимость, увеличивает миокардиальный стресс, а также влияет на процессы апоптоза кардиомиоцитов и способен индуцировать гипертрофию миокарда [35]. Однако при дефиците ИФР-1, сопряженного с прогрессированием ХСН, эти позитивные гемодинамические эффекты ИФР-1 нивелируются.

В нашей работе при оценке структурно-функциональных показателей внутрисердечной гемодинамики отмечено, что у большинства лиц с ХСН II ФК имелось концентрическое ремоделирование ЛЖ, которое развивалось на фоне существенного подъема уровня ИФР-1 по сравнению с контролем. Эти результаты согласуются с данными [33], по которым гиперпродукция ИФР-1, характеризующаяся преобладанием процессов нарастания мышечной массы ЛЖ и повышением его сократимости, происходит при концентрическом ремоделировании миокарда. Кроме того, имеются данные о том, что подъем уровня ИФР-1 на начальном этапе ремоделирования ЛЖ ассоциируется с повышением его сократительной функции и взаимосвязан со снижением риска развития тяжелой ХСН у пациентов пожилого возраста [36]. В нашем исследовании у пациентов с ХСН III ФК параметры ИФР-1 значимо снизились по сравнению с таковыми у мужчин с ХСН II ФК и приблизились к величинам здоровых лиц, что согласуется с результатами работы [21], в которой представлены данные о низко-нормальном уровне ИФР-1, зарегистрированном при прогрессировании ХСН. У пациентов с ХСН III ФК установлено сочетание прогностически неблагоприятных типов ремоделирования: концентрической (54,8%) и эксцентрической (35,3%) ГЛЖ с преобладанием концентрической ГЛЖ. Между тем известно, что низко-нормальные величины ИФР-1 при ХСН взаимосвязаны с высоким риском развития ин-

фаркта миокарда, инсульта, атеросклеротических поражений коронарных и каротидных артерий [23,37,38]. У пациентов с ХСН IV ФК, у которых преобладала эксцентрическая ГЛЖ, отмечено максимальное падение активности ИФР-1, его параметры были существенно ниже показателей здоровых и больных с ХСН II и III ФК.

Нами показано, что изменения уровня ИФР-1 у пациентов с ХСН ишемического генеза ассоциируются с тяжестью течения и повышением ФК ХСН, отражают особенности ремоделирования ЛЖ. По мере прогрессирования ХСН на фоне развивающегося дефицита ИФР-1 происходит структурно-геометрическая перестройка миокарда: изменяются гемодинамические параметры и типы ремоделирования ЛЖ, а при тяжелой ХСН IV ФК формируется эксцентрическая гипертрофия и дилатация ЛЖ с дезадаптивным типом ремоделирования.

При корреляционном анализе, проведенном у пациентов с ХСН III-IV ФК, выявлены значимые обратные взаимосвязи между уровнем ИФР-1 и показателями ИММ ЛЖ, КСОИ ЛЖ, а прямые корреляции определены между концентрацией ИФР-1 и величиной ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. Установленное нами ингибирование экспрессии ИФР-1 у больных с прогрессирующим течением ХСН, а также наличие значимой корреляции между концентрацией ИФР-1 и гемодинамическими параметрами позволяет предположить активное участие ИФР-1 в структурно-геометрической перестройке миокарда ЛЖ при ХСН.

Следует полагать, что по мере усиления тяжести и повышения ФК ХСН развивается глубокий дефицит ИФР-1 и изменяются типы ремоделирования миокарда: происходит переход от адаптивного концентрического ремоделирования при ХСН II ФК к прогностически неблагоприятным типам ремоделирования: концентрической и эксцентрической ГЛЖ с дезадаптивным типом ремоделирования ЛЖ, который формируется при терминальной ХСН. Таким образом, прогрессирование ХСН и развитие эксцентрической ГЛЖ ассоциируются с падением синтеза ИФР-1 и активацией процессов апоптоза кардиомиоцитов с фиброзированием миокарда. Следовательно, дестабилизация течения ХСН сопряжена с ингибированием экспрессии ИФР-1, при этом ее негативные гемодинамические и метаболические последствия реализуются, в том числе, с участием ИФР-1.

Существенный интерес в работе представляет выявление у пациентов с ХСН значимой обратной взаимосвязи между уровнем ИФР-1 и величиной NT-proBNP. Установленные корреляции, по-видимому, свидетельствуют об общности патогенетических взаимоотношений натрийуретических пептидов и ИФР-1, которые реализуются при тяжелом течении ХСН. По-

лученные результаты согласуются с данными исследования [21], в котором у больных ХСН в стадии декомпенсации установлена взаимосвязь уровня СТГ и соотношения ИФР-1/СТГ с концентрацией NT-proBNP. Таким образом, интенсивность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с глубоким дефицитом ИФР-1 и сопряжена с высоким уровнем активности натрийуретических пептидов. В качестве одного из потенциальных предикторов ГЛЖ, участвующих в ремоделировании и структурно-геометрической перестройке миокарда при ХСН, может рассматриваться ИФР-1.

Ограничения исследования. Исследование было одноцентровым, имело короткий период наблюдения и относительно небольшой размер выборки. Выборка пациентов в работе включала только мужчин, что не позволило оценить гендерные особенности изменений уровня ИФР-1 при ХСН у женщин.

Недостаточный объем выборки и ограничение по гендерному составу не предоставили возможность оценить влияние дефицита массы тела и гендерных различий у пациентов с ХСН III-IV ФК на уровень ИФР-1, что является ограничением исследования и обосновывает целесообразность дальнейшего продолжения этой работы с выполнением дополнительного статистического анализа.

Заключение

Установлено, что изменения уровня ИФР-1 у пациентов с ХСН ассоциируются с тяжестью течения и

ФК ХСН, отражают особенности ремоделирования миокарда. У пациентов с ХСН II ФК, у которых преобладало концентрическое ремоделирование ЛЖ, развивалась гиперпродукция ИФР-1. При ХСН III ФК зарегистрирован низко-нормальный уровень ИФР-1, который наиболее часто выявлен при концентрической ГЛЖ. Глубокий дефицит ИФР-1, сопряженный с гиперэкспрессией NT-proBNP, зарегистрирован у больных ХСН IV ФК с эксцентрической ГЛЖ и дезадаптивным типом ремоделирования.

У пациентов с тяжелой ХСН III-IV ФК определены значимые корреляционные взаимоотношения между уровнем ИФР-1 и гемодинамическими параметрами (ИММ ЛЖ; КСОИ ЛЖ; ФВ ЛЖ), а также выявлены значимые отрицательные корреляции между уровнем ИФР-1 и величиной NT-proBNP. Установленная в нашей работе ассоциация, характеризующаяся разнонаправленными изменениями показателей ИФР-1 и натрийуретических пептидов у больных с прогрессирующей ХСН, была сопряжена с тяжестью течения заболевания и коррелировала со степенью гемодинамических сдвигов, отражающих выраженность процессов ремоделирования и фиброзирования миокарда.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Башкирского государственного медицинского университета.

Funding: The study was performed with the support of the Bashkir State Medical University.

References / Литература

1. Russian Society of Cardiology (RSC) 2020. Clinical practice quidedelines for chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):43 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(11):4083]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083.
2. Bragazzi NL, Zhong W, Shu J, et al. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(15):1682-90. DOI:10.1093/eurjpc/zwaa147.
3. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov Vu N, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4-18 (In Russ.) [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
4. Belovol AN, Knyazkova II. Cellular, molecules and structural mechanisms of LV remodeling in heart failure. Practical Angiology. 2013;4(63):53-65 (In Russ.) [Беловол А.Н., Князькова И.И. Клеточные, молекулярные и структурные механизмы ремоделирования ЛЖ при сердечной недостаточности. Практическая Ангиология. 2013;4(63):53-65].
5. Pfeffer MA, Shah AM, Burlang BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. Circ Res. 2019;124(11):1598-617. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
6. Filomena D, Cimino S, Monosilio S, et al. Impact of intraventricular haemodynamic forces misalignment on left ventricular remodelling after myocardial infarction. ESC Heart Fail. 2022;9(1):496-505. DOI:10.1002/ehf2.13719.
7. Ena LM, Bevyuk LV. The role of hemodynamic and humoral factors in the pathogenesis of myocardial fibrosis in elderly patients with hypertension and atrial fibrillation. Problems of Aging and Longevity. 2013;22(4):365-79 (In Russ.) [Ена Л.М., Бевзюк Л.В. Роль гемодинамических и гуморальных факторов в патогенезе миокардиального фиброза у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. Проблема Старения и Долголетия. 2013;22(4):365-79].
8. Putyatina AN, Kim LB. Extracellular matrix of the heart and postinfarction reparative fibrosis (part 1). Vestnik SAFU. 2016;(4):54-66 (In Russ.) [Путятин А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (часть 1). Вестник САФУ. 2016;(4):54-66]. DOI:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54.
9. Tallquist MD. Cardiac Fibroblast Diversity. Annu Rev Physiol. 2020;82:63-78. DOI:10.1146/annurev-physiol-021119-034527.
10. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol. 2008;214(2):199-210. DOI:10.1002/path.2277.
11. Shlyakhto EV, Conradi AO. Remodeling of the heart in hypertension. Heart. 2012;1(5):13 (In Russ.) [Шлякто Е.В., Конради А.О. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни. Сердце. 2012;1(5):13].
12. Weber KT, Sun Y, Gerling IC, Guntaka RV. Regression of Established Cardiac Fibrosis in Hypertensive Heart Disease. Am J Hypertens. 2017;30(11):1049-52. DOI:10.1093/ajh/hpx054.
13. Gennadinik AG, Nilayeva AA. The role of insulin-like growth factor-1 metabolism, regulation of cell renewal and the aging process. Obesity and Metabolism. 2010;7(2):10-5 (In Russ.) [Геннадиник А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-1 в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения. Ожирение и Метаболизм. 2010;7(2):10-5]. DOI:10.14341/2071-8713-5203.
14. Pronin VS, Koloda DE, Chaplygina EV. Insulin like growth factors in clinical practice: the biological role and prospects. Clinicist. 2008;(1):8-27 (In Russ.) [Пронин В.С., Колода Д.Е., Чаплыгина Е.В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования. Клиницист. 2008;(1):8-27.
15. Groban L, Lin M, Kassak K, et al. Early-onset growth hormone deficiency results in diastolic dysfunction in adult-life is prevented by growth hormone supplementation. Growth Horm IGF Res. 2011;21(2):81-88. DOI:10.1016/j.ghir.2011.01.003.
16. Ungvari Z, Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012;67(6):599-610. DOI:10.1093/gerona/gls072.

17. Hanter AL, Choy JC, Granville DJ. Defection of apoptosis in cardiovascular diseases. *Mol. Med.* 2005;112:277-89. DOI:10.1385/1-59259-879-277. PMID: 16010024.
18. Qi D, Fu M. Cardiomyocyte apoptosis in heart development: methods and protocols. *Methods Mol Biol.* 2012;843:191-7. DOI:10.1007/978-1-61779-523-7_18. PMID: 22222533.
19. Jun IA, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-Like growth factor-I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population case-control study. *Circulation.* 2002;106(8):939-44. DOI:10.1361/01ciz, 0000027563. 44593.cc.
20. Brughts MP, Beld AW, Hoffland IJ, et al. Low circulating unsulin-like. Lake growth factor-1 bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. *J Clinical Endocr.* 2008;93(7):2515-22. DOI:10.1210/jc.2007-1633.
21. Dronova AV, Sitnikova MYu, Grineva EN, Shlyakhto EV. Dynamics of the content of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the blood of patients with decompensated chronic heart failure as a marker of prognosis and effectiveness of therapy. *Heart Failure.* 2013;14(6):329-33 (In Russ.) [Дронова А.В., Ситникова М.Ю., Гринева Е.Н., Шлякто Е.В. Динамика содержания гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 в крови больных с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, как маркер прогноза и эффективности терапии. *Сердечная Недостаточность.* 2013;14(6):329-33]. DOI:10.18705/1607-419X-2010-16-3-299-304.
22. Petrette M, Colao A, Sardu C, et al. NT-proBNP, IGF-1 and survival in patients with chronic heart failure. *Growth Horm IGF Pes.* 2007;17(4):288-96. DOI:10.1016/j.ghir.2007.01.020.
23. Schneider HJ, Klotsche J, Saller B, et al. Associations of agedependent IGF-1 SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-section al study in 6773 primary care patients. *Ear J Endocrinol* 2008;158(2):153-61. DOI:10.1530/EJE-07-0600.
24. Drapkina OM, Shepel RN, Dzhoieva ON. Natriuretic peptides: new challenges - new solutions. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):3102 (In Russ.) [Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Дживаева О.Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи-новые решения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2021;20(7):3102]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3102.
25. Zakirova NE, Zakirova AN, Nizamova DF. Transforming growth factor β -1 and myocardial remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic genesis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(1):36-41 (In Russ.) [Закирова Н.Э., Закирова А.Н., Низамова Д.Ф. Трансформирующий фактор роста β -1 и ремоделирование миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(1):36-41]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-07.
26. Mangileva TA, Gafarova NH. Metabolic and hemodynamic effects of the growth hormone system - insulin-like growth factor. *Ter Arkhiv.* 2015;87(12):128-33 (In Russ.) [Мангилева Т.А., Гафарова Н.Х. Метаболические и гемодинамические эффекты системы гормона роста - инсулиноподобный фактор роста. *Терапевтический Архив.* 2015;87(12):128-33]. DOI:10.17116/terarkh 20158712128-133.
27. Perkel D, Naghi J, Agarwal M, et al. The potential effects of IGF-1 and GH on patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(1):72-8. DOI:10.1177/1074248411402078. PMID: 21454724.
28. Albrethsen J, Frederiksen H, Johannsen TH, et al. Clinical proteomics: Insights from IGF-I. *Clin Chim Acta.* 2018;477:18-23. DOI:10.1016/j.cca.2017.11.034.
29. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Horm IGF Res.* 2019;45:6-16. DOI:10.1016/j.ghir.2019.01.002. PMID: 30735831.
30. Larsson SC, Michaëlsson K, Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia.* 2020;63(9):1775-82. DOI:10.1007/s00125-020-05190-9.
31. Razin VA, Nizamova LT, Gnoevykh VV, et al. Fusulin-like growth factor-1: cardiovascular morbidity prognosis. *Uljanovsky Medico-Biologicheshy Zhurnal.* 2021;(4):6-17 (In Russ.) [Разин В.А., Низамова Л.Т., Гноевых В.В., и др. Инсулиноподобный фактор роста-1: роль в прогнозе сердечно-сосудистой патологии. *Ульяновский Медико-Биологический Журнал.* 2021;(4):6-17]. DOI:10.34014/ 2227-1848-2021-4-6-17.
32. Shpagina OV, Bondarenko IZ, Kuklina MD, et al. The relationship of the level of insulin-like growth factor 1 with pathological remodeling of the myocardium in overweight individuals. *Obesity and Metabolism.* 2016;13(3):54-9 (In Russ.) [Шпагина О.В., Бондаренко И.З., Куikliна М.Д., и др. Связь уровня инсулиноподобного фактора роста 1 с патологическим ремоделированием миокарда у лиц с избыточной массой тела. *Ожирение и Метаболизм.* 2016;13(3):54-9]. DOI:10.14341/OMET2016.353-59.
33. Koval SN, Strachenko TG. Features of remodeling of the left ventricle of the heart in patients with hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2010;(1):68-72 (In Russ.) [Коваль С.Н., Страченко Т.Г. Особенности ремоделирования левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *Украинский Терапевтический Журнал.* 2010;(1):68-72].
34. Zakirova NE, Nikolaeva IE, Zakirova AN, et al. The role of insulin-like growth factor 1 in the development of myocardial remodeling processes in women with arterial hypertension and metabolic syndrome. *CardioSomatica.* 2018;9(3):18-24 (In Russ.) [Закирова Н.Э., Николаева И.Е., Закирова А.Н., и др. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. *CardioSomatica.* 2018;9(3):18-24].
35. Anker SD, Ai-Nasser FO. Chronic heart failure as a metabolic disorder. *Heart Fail Monit.* 2000;1(2):42-9.
36. Anversa P. Aging and longevity: the IGF-1 enigma. *Circ Res.* 2005;97(5):411-14. DOI:10.1161/01.RES.0000182212.09147.56.
37. Colao A. The GH-IGF-1 axis and the cardiovascular system: clinical implication. *Clin. Endocrinol.* 2008;69(3):347-58. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03292.x.
38. Bondanelli M, Ambrosio MP, Onofri A, et al. Predictive value of circulating insulin-like growth factor 1 as levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;9(10):3928-34. DOI:10.1210/jc.2006-1040.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Закирова Аляра Нурмухаметовна [Alyara N. Zakirova]
eLibrary SPIN 2224-2179, ORCID 0000-0001-7886-2549

Закирова Нэлли Эриковна [Nelli E. Zakirova]
eLibrary SPIN 9132-7358, ORCID 0000-0002-5462-4885

Низамова Динара Фаварисовна [Dinara F. Nizamova]
eLibrary SPIN 3869-5492, ORCID 0000-0003-4777-3281

Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка структуры назначения антигипертензивных лекарственных средств беременным женщинам в рутинной практике медицинских организаций городов Курска и Кишинева

Поветкин С.В.¹, Гикавый В.И.², Бачински Н.Г.², Левашова О.В.¹, Корнилов А.А.^{1*}, Подгурски Л.А.², Цуркан Л.М.²

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Государственный Медицинский и Фармацевтический Университет им. Н. Тестемицану, Кишинев, Республика Молдова

Цель. Изучить структуру врачебных назначений антигипертензивных средств беременным женщинам с артериальной гипертензией в рутинной практике г. Курска и г. Кишинева.

Материал и методы. Дизайн исследования соответствовал наблюдательному описательному одномоментному исследованию. Проводили анкетирование врачей медицинских организаций г. Курска и г. Кишинева в 2017-2018 гг.

Результаты. При назначении класса агонистов центральных альфа-адренорецепторов респонденты из Курска и Кишинева отдавали предпочтение метилдопе. В 14,3% случаев доктора Кишинева использовали клонидин. Ведущее место в группе блокаторов кальциевых каналов принадлежало нифедипину короткого действия. Из числа бета-адреноблокаторов в Курске врачи чаще всего назначали бисопролол (43,3%), метопролол (21,7%) и небиволол (13,3%), в то время как в Кишиневе предпочтение отдавали метопрололу (32,1%), атенололу (19,6%) и бисопрололу (16,1%). Из группы диуретиков врачи Курска преимущественно назначали гидрохлоротиазид (10%), индапамид (6,7%); в Кишиневе лидировал индапамид (19,6%), реже использовался гидрохлоротиазид (7,1%). Из класса альфа-блокаторов лидирующие позиции у респондентов Курска занимал празозин, в Кишиневе – теразозин.

Заключение. Приоритетными классами лекарственных средств в обоих регионах стали блокаторы медленных кальциевых каналов, агонисты центральных альфа-адренорецепторов и бета-адреноблокаторы. Зарегистрировано незначительное число случаев назначения лекарственных средств, которые не рекомендованы в период беременности. В целом назначаемое лечение соответствовало действующим рекомендациям и протоколам ведения больных артериальной гипертензией в период беременности.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, антигипертензивная терапия, беременные женщины, клиническая практика.

Для цитирования: Поветкин С.В., Гикавый В.И., Бачински Н.Г., Левашова О.В., Корнилов А.А., Подгурски Л.А., Цуркан Л.М. Сравнительная фармакоэпидемиологическая оценка структуры назначения антигипертензивных лекарственных средств беременным женщинам в рутинной практике медицинских организаций городов Курска и Кишинева. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):571-577. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-02.

Comparative Pharmacoepidemiological Assessment of Antihypertensive Drugs Administration Structure in Pregnant Women in Routine Medical Practice in Kursk and Chisinau

Povetkin S.V.¹, Gikavy V.I.², Bachinsky N.G.², Levashova O.V.¹, Kornilov A.A.^{1*}, Podgursky L.A.², Tsurkan L.M.²

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² N. Testemitsanu State Medical and Pharmaceutical University, Chisinau, Republic of Moldova

Aim. To study the structure of antihypertensive drugs prescription in pregnant women in routine practice in Kursk and Chisinau.

Material and methods. The study design was observational descriptive cross-sectional. Authors conducted a survey of doctors in medical organizations in Kursk and Chisinau in 2017-2018.

Results. Respondents from Kursk and Chisinau preferred methyl dopa in prescriptions of central alpha-adrenergic receptor agonists. Doctors from Chisinau used clonidine in 14.3% of cases. The leading place in the group of calcium channel blockers belonged to short-acting nifedipine. Among beta-blockers in Kursk, doctors most often prescribed bisoprolol (43.3%), metoprolol (21.7%) and nebivolol (13.3%), while in Chisinau the preference was given to metoprolol (32.1%), atenolol (19.6%) and bisoprolol (16.1%). From the group of diuretics, Kursk doctors mainly prescribed hydrochlorothiazide (10%), indapamide (6.7%); in Chisinau, indapamide was the leader (19.6%), hydrochlorothiazide was used less frequently (7.1%). From the class of alpha-blockers, prazosin occupied the leading position among respondents in Kursk, and terazosin in Chisinau.

Conclusion. The priority drug classes in both regions were calcium channel blockers, central alpha-adrenergic receptor agonists and beta-blockers. A small number of not recommended drugs prescriptions have been registered. In general, the prescribed treatment corresponded to the current guidelines and protocols for the management of patients with arterial hypertension during pregnancy.

Keywords: pharmacoepidemiology, antihypertensive therapy, pregnant women, clinical practice.

For citation: Povetkin S.V., Gikavy V.I., Bachinsky N.G., Levashova O.V., Kornilov A.A., Podgursky L.A., Tsurkan L.M. Comparative Pharmacoepidemiological Assessment of Antihypertensive Drugs Administration Structure in Pregnant Women in Routine Practice in Kursk and Chisinau. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):571-577. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-02.

Received/Поступила: 14.02.2022

Accepted/Принята в печать: 21.06.2022

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
drarsmen@yandex.ru

Введение

Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире. Уровень систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем систолического АД, возникают вследствие ишемической болезни сердца, ишемических и геморрагических инсультов. Между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов существует прямая связь [1].

Повышение АД при беременности представляет одну из важнейших международных проблем здравоохранения, так как нередко являются непосредственной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Ежегодно во всем мире более 50 тыс женщин погибают в период беременности из-за осложнений, связанных с артериальной гипертензией (АГ). По совокупности выделяют четыре основные формы АГ беременных: хроническую АГ, гестационную АГ, преэклампсию/эклампсию и преэклампсию/эклампсию, развившуюся на фоне хронической АГ [2]. Частота АГ у беременных составляет 4-17% от числа всех зарегистрированных случаев [3].

У женщин с АГ выше риск тяжелых осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. Так, в работе Р.И. Стрюк и соавт. при анализе 15945 родов исследователи значимо чаще отмечали у рожениц с АГ (888 женщин, или 5,5%) преждевременные роды, отслойку нормально расположенной плаценты, случаи оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, низкую оценку новорожденного по шкале Апгар (на 1-й и 5-й минуте < 7 баллов), массу новорожденного ≤ 2500 г, необходимость интенсивной терапии новорожденных, незрелость и недоношенность плода, родовую травму, неонатальную смертность [4].

Влияние лекарственных средств (ЛС) на течение и исходы беременности остается одной из наименее изученных областей клинической фармакологии и кардиологии. Сведения об их безопасности для человека недостаточны для 80% международных непатентованных наименований ЛС, имеющих на современном фармацевтическом рынке [5].

Одним из вариантов оценки реальной практики назначения лекарственной терапии беременным являются фармакоэпидемиологические исследования, которые позволяют отслеживать ситуацию с назначением ЛС, оценивать их безопасность и соответствие имеющимся международным и национальным стандартам лечения и клиническим рекомендациям, а также информировать врачей о результатах проведенных исследований в короткие сроки [6,7]. Пер-

спективным направлением научных изысканий в этом аспекте является проведение сравнительных фармакоэпидемиологических исследований, позволяющих оценить локальные особенности назначения ЛС беременным женщинам в различных регионах и странах. Это позволяет выявить определенные недостатки (при их наличии) в использовании лекарственных препаратов и дать рекомендации по рационализации их назначения [8,9]. Все вышеперечисленное говорит об актуальности избранной темы исследования.

Цель исследования – изучить структуру врачебных назначений антигипертензивных средств беременным женщинам с АГ в рутинной практике г. Курска (Российская Федерация) и г. Кишинев (Республика Молдова).

Материал и методы

Для оценки структуры назначения различных групп антигипертензивных ЛС беременным женщинам проводили анкетирование для врачей медицинских организаций г. Курска и г. Кишинев в 2017-2018 гг. Дизайн исследования соответствовал наблюдательному описательному одномоментному исследованию.

Каждому врачу, принявшему участие в исследовании, предложили самостоятельно разработанную оригинальную анкету, содержащую следующие вопросы: специальность (кардиолог, терапевт, гинеколог); место работы (стационар, поликлиника); стаж работы; группы антигипертензивных препаратов и частота их применения у беременных женщин с АГ; частота назначения отдельных представителей каждой группы антигипертензивных средств у беременных женщин с АГ. Общее число опрошенных врачей составило 116 человек, из них в Курске (1 группа; $n=60$, 51,7%; 56 терапевтов и 4 кардиолога); в Кишиневе (2 группа; $n=56$, 48,3%; 42 терапевта, 8 гинекологов и 6 кардиологов).

Статистическую обработку данных производили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики [10] с использованием программного пакета Statistica 10 (Statsoft Inc., США). При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия χ^2 последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. Значения относительных показателей представлены в процентах.

Результаты

При анализе распределения включенных в исследование респондентов по месту работы получили следующую структуру: в г. Курск 51 врач работал в стационаре, 9 врачей – в поликлинике (85,0% и 15,0% соответственно); в г. Кишинев 39 докторов стационаров и 17 врачей поликлиник (69,6% и 30,4% соответственно). Распределение по стажу работы: среди рес-

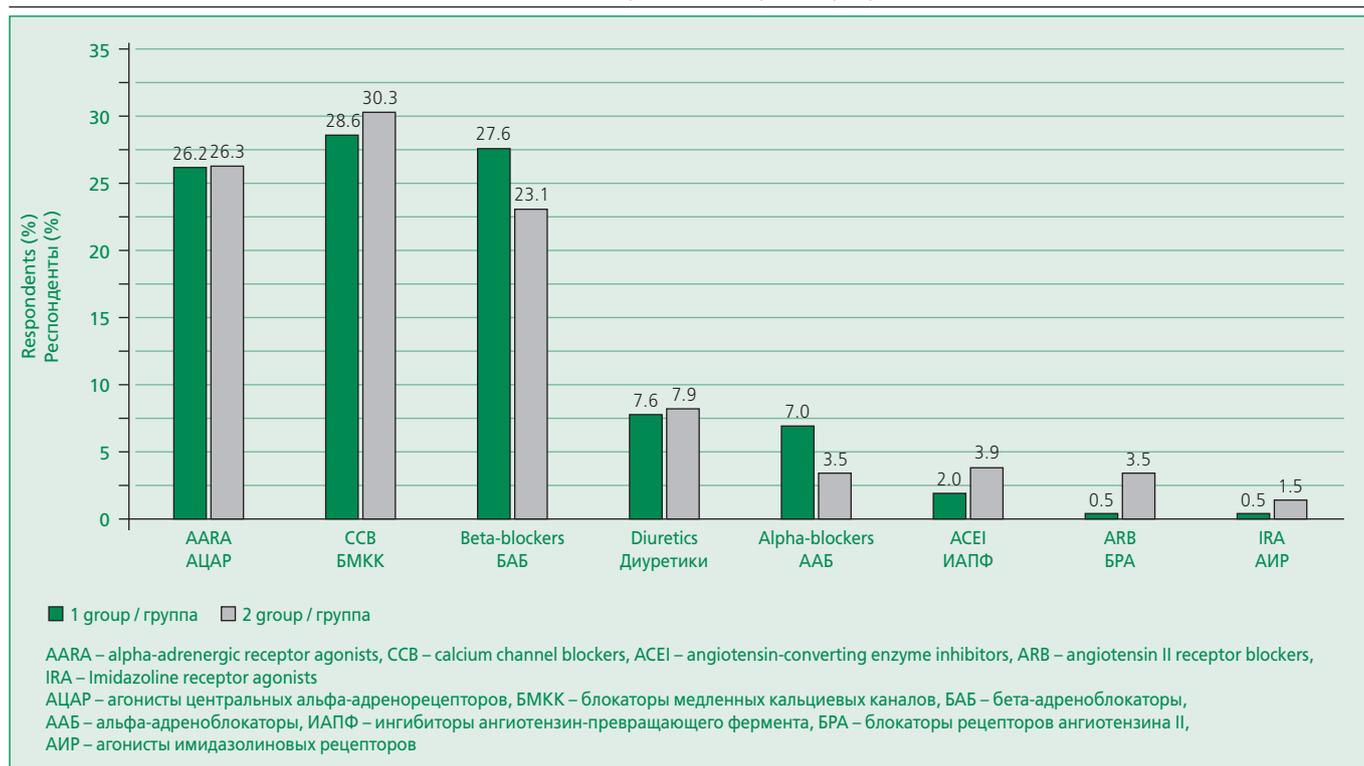


Figure 1. Structure (%) of prescribing various classes of antihypertensive drugs in pregnant women with hypertension by doctors of medical organizations in Kursk and Chisinau.

Рисунок 1. Структура назначения различных классов антигипертензивных лекарственных средств у беременных с АГ врачами медицинских организаций Курска и Кишинева.

пондентов 1 группы 24 (41,2%) врача имели стаж ≥ 10 лет, менее 10 лет – 36 (58,8%) докторов; во 2 группе данный показатель составил 25 (46,4%) и 31 (53,6%) врачей, соответственно.

Структура назначения изученных классов антигипертензивных ЛС – агонистов центральных альфа-адренорецепторов (АЦАР), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), диуретиков, бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), агонистов имидазолиновых рецепторов (АИР), альфа1-адреноблокаторов (ААБ) представлена на рис. 1.

В структуре назначений антигипертензивных ЛС беременным женщинам с АГ как у врачей Курска, так и Кишинева лидирующие позиции занимали три класса препаратов: БМКК, БАБ и АЦАР, суммарно составлявшие 82,4% и 79,7% соответственно в каждом из рассматриваемых регионов. Остальные классы ЛС использовались значительно реже. Значимых различий между исследуемыми регионами по структуре назначений ЛС у беременных с АГ зарегистрировано не было.

При оценке частоты назначения отдельных представителей в каждой группе антигипертензивных ЛС был выявлен ряд особенностей (табл. 1). При на-

значении класса АЦАР респонденты Курска и Кишинева отдавали предпочтение метилдопе, при этом доктора Кишинева значимо ($p=0,007$) чаще по сравнению с курскими коллегами использовали клонидин. Как в Кишиневе, так и в Курске ведущее место в группе БМКК принадлежало нифедипину короткого действия, который сравнительно реже ($p=0,042$) назначали курские врачи. Второе место по частоте использования в Курске занимал верапамил, значимо ($p<0,001$) превосходя аналогичный показатель в Кишиневе. Структура использования остальных представителей БМКК в исследуемых регионах существенно не различалась.

Из числа БАБ в Курске врачи чаще всего назначали биспролол ($p=0,003$ по сравнению с идентичным параметром в Кишиневе), метопролол и небиволол, в то время как в Кишиневе предпочтение отдавали метопрололу, атенололу и биспрололу.

Из группы диуретиков врачи Курска преимущественно назначали гидрохлоротиазид, индапамид и торасемид; в Кишиневе лидировал индапамид, реже использовался гидрохлоротиазид. В небольшом числе случаев применялись фуросемид, торасемид.

Из класса ААБ чаще респонденты г. Курска по сравнению с г. Кишиневом применяли празозин ($p=0,016$).

Table 1. The frequency of prescribing of the most common antihypertensive drugs by doctors of medical organizations in Kursk and Chisinau (by classes) in pregnant women with hypertension

Таблица 1. Частота назначения врачами медицинских организаций г. Курска и г. Кишинёва наиболее востребованных представителей (по классам) антигипертензивных ЛС у беременных с АГ

Группа ЛС	ЛС	1 группа (n=60)	2 группа (n=56)	p
АЦАР, n (%)	метилдопа	52 (100)	46 (82,1)	0,677
	клонидин	0 (0)	8 (14,3)	0,007
БМКК, n (%)	нифедипин	23 (38,3)	33 (58,9)	0,042
	верапамил	19 (31,7)	2 (3,6)	<0,001
	амлодипин	14 (23,3)	16 (28,6)	0,667
	лерканидипин	1 (1,7)	3 (5,4)	0,562
	дилтиазем	0 (0)	3 (5,4)	0,218
	нифедипин пролонгированного действия	0 (0)	5 (8,9)	0,056
БАБ, n (%)	бисопролол	26 (43,3)	9 (16,1)	0,003
	метопролол	13 (21,7)	18 (32,1)	0,287
	небиволол	8 (13,3)	4 (7,1)	0,430
	атенолол	6 (10,0)	11 (19,6)	0,228
	лабеталол	0 (0)	5 (8,9)	0,056
Диуретики, n (%)	гидрохлоротиазид	6 (10,0)	4 (7,1)	0,828
	индапамид	4 (6,7)	11 (19,6)	0,071
	торасемид	3 (5,0)	0 (0)	0,267
	фуросемид	2 (3,3)	1 (1,8)	0,952
ААБ, n (%)	доксазозин	4 (6,7)	1 (1,8)	0,403
	празозин	10 (16,7)	1 (1,8)	0,016
	теразозин	0 (0)	5 (8,9)	0,056
ИАПФ, n (%)	каптоприл	2 (3,3)	6 (10,7)	0,229
	эналаприл	2 (3,3)	0 (0)	0,506
	лизиноприл	0 (0)	2 (3,6)	0,445
БРА, n (%)	лозартан	1 (1,7)	4 (7,1)	0,320
	валсартан	0 (0)	3 (5,4)	0,218
АИР, n (%)	моксонидин	1 (1,7)	3 (5,4)	0,562

ЛС – лекарственное средство, АЦАР – агонисты центральных альфа-адренорецепторов, БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов, БАБ – бета-адреноблокаторы, ААБ – альфа-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АИР – агонисты имидазолиновых рецепторов

ИАПФ, БРА, АИР назначались пациенткам как в Курске, так и в Кишиневе в единичных случаях, что не являлось оправданным, так как данные группы ЛС не рекомендованы к применению у беременных в связи с риском развития тератогенных эффектов. Наиболее используемыми препаратами из указанных классов ЛС были каптоприл, эналаприл, лозартан, валсартан, моксонидин.

Обсуждение

В структуре назначений антигипертензивных ЛС беременным женщинам у врачей Курска и Кишинева лидирующее место занимали три класса препаратов: БМКК, БАБ и АЦАР, при этом статистически значимых различий по долям этих антигипертензивных ЛС между исследуемыми группами выявлено не было. В соответствии с действующими европейскими и национальными клиническими рекомендациями именно эти классы ЛС должны быть использованы в качестве препаратов первой линии у больных АГ во время беременности, что в целом говорит о рациональности назначаемой фармакотерапии.

Из группы АЦАР наиболее часто назначался препарат метилдопа, что согласуется с клиническими рекомендациями регионального и международного уровня. Клонидин (14,3% назначений во 2 группе респондентов) имеет категорию безопасности С, не запрещен к применению во время беременности и в некоторых случаях может быть использован в качестве препарата второй линии [11-13]. В аналогичном по дизайну крупном исследовании, проведенном в Бразилии, среди 1336 женщин наиболее часто (в 16,2% от общего числа беременных с АГ) назначалась именно терапия метилдопой, 6,9% получали другую терапию сердечно-сосудистыми средствами [14].

Из числа БАБ в Курске врачи чаще всего назначали бисопролол (43,3%), метопролол (21,7%) и небиволол (13,3%), в то время как в Кишиневе предпочтение отдавали метопрололу (32,1%) и атенололу (19,6%), при этом бисопролол занимал третье место (16,1%). Следует отметить, что российскими рекомендациями предпочтение отдано метопрололу [11-13] (из-за отсутствия на фармацевтическом рынке России лабеталола, который является препаратом вы-

бора в международных версиях рекомендаций). Доктора Кишинева указали лабеталол как используемый в 8,9% случаев, хотя данное ЛС в аптечной сети республики Молдова также отсутствует.

Одним из востребованных классов антигипертензивных ЛС при АГ остаются БМКК. В нашем исследовании БМКК назначались в 28,6% и 30,3% случаев в 1 и 2 группах соответственно. При анализе внутри класса как в Курске, так и в Кишиневе ведущее место принадлежало нифедипину короткого действия (38,3% и 58,9% соответственно, $p=0,042$). Второе место в Курске занимал верапамил (31,7%), в Кишиневе данный препарат назначали значительно реже (3,6%, $p<0,001$). Известно, что действующие руководства для планового лечения АГ во время беременности рекомендуют использовать нифедипин пролонгированного действия (в нашем исследовании он применялся редко и только врачами Кишинева). Верапамил препаратом первого выбора не является, поскольку профиль его безопасности во время беременности остается дискуссионным. Амлодипин, который назначали около четверти респондентов обеих групп, также не является препаратом первой линии и имеет определенные ограничения, полученные в исследованиях по безопасности применения во время беременности [12, 15, 16]. Дилтиазем и лерканидипин назначались в редких случаях, однако их применение у беременных с АГ запрещено действующими инструкциями по медицинскому применению ввиду негативного влияния на плод (для дилтиазема) [17] и отсутствия убедительных данных по безопасности такого применения (для лерканидипина) [18]. По нашим данным БМКК были лидерами в структуре назначений, что несколько отличается от некоторых литературных данных. Так, в работе В.Т. Bateman и соавт. БМКК занимали третье место (16,2%) после АЦАР и БАБ [19].

Из группы диуретиков врачи Курска преимущественно назначали гидрохлоротиазид, препарат использующийся в качестве терапии третьей линии при хронической АГ у беременных, противопоказан при преэклампсии, нарушении маточно-плацентарного кровотока, задержке внутриутробного развития плода). В Кишиневе доктора наиболее часто использовали индапамид (19,6%). Изредка применявшийся фуросемид в качестве основного показания при хронической АГ имеет сопутствующую сердечную или почечную недостаточность. Торасемид в некоторых случаях рекомендовался в г. Курске. Следует отметить, что индапамид и торасемид нецелесообразно использовать у беременных женщин [12, 15].

Ряд литературных работ демонстрирует, что БАБ и диуретики по частоте применения у беременных конкурируют с группой АЦАР. В исследовании, проведенном в Великобритании, в 1 триместре беременности

БАБ назначались в 50% случаев, диуретики – в 19,9% случаев, и эти классы ЛС оставались лидерами по назначениям в последующих триместрах [20].

Препараты из группы ААР назначались в 7,0% случаев респондентами из Курска и в 3,5% – докторами из Кишинева. Доксазозин и теразозин имеют категорию безопасности С и не рекомендованы в качестве препаратов первой линии; празозин, хотя и указывался докторами как назначаемый, на момент исследования отсутствовал на локальных фармацевтических рынках исследуемых регионов [21, 22]. В мировой практике клиническое применение этой группы ЛС у беременных еще менее значимо: например, в США среди 48453 беременных, получающих помощь по программе Medicaid, только 0,2% принимали препараты данной группы [23].

Обращает на себя внимание тот факт, что в единичных случаях назначались БРА, ИАПФ, АИР, применение которых не рекомендовано в соответствии с действующими международными и национальными руководствами, а также инструкциями по медицинскому применению этих ЛС [11-13, 16]. Для сравнения целесообразно привести данные исследования, проведенного в 2018г. в Японии: среди 1144 пациенток, получавших лечение антигипертензивными ЛС, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы были назначены 21 беременной женщине (0,05%), среди них 2 женщины получали ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II получали 19 пациенток [24]. В аналогичном исследовании в США из 1333624 беременных женщин 4107 (0,31%) получали ИАПФ в первом триместре беременности [25].

Подводя итог анализу фармакоэпидемиологии антигипертензивных ЛС, целесообразно сопоставить его с результатами российского многоцентрового исследования ДИАЛОГ II [26]. Так, по результатам исследования ДИАЛОГ II препарат метилдопа назначался в 55,0% случаев АГ у беременных, в настоящем исследовании – в 100% и 82,1% случаев для 1 и 2 групп респондентов соответственно. Среди БМКК, как и в нашем исследовании, лидировал нифедипин: 53,6% случаев по данным исследования ДИАЛОГ II; 38,3% и 58,9% для 1 и 2 групп респондентов соответственно. Среди БАБ наиболее назначаемым по данным ДИАЛОГ II был атенолол (32,2%), в то время как для 1 группы респондентов лидером был бисопролол (43,3%), для 2 группы – метопролол (32,1%). Среди диуретиков по данным ДИАЛОГ II наиболее часто назначали гидрохлоротиазид (24,2%), он также был лидером у респондентов 1 группы (10%), в то время как у респондентов 2 группы часто назначаемым был индапамид (19,6%). Различные ИАПФ назначались в 7,1% случаев (данные ДИАЛОГ II), в нашем исследовании они назначались в 6,7% и 14,3% в 1 и 2 группах респондентов

соответственно. В целом результаты проведенной нами работы концептуально сопоставимы с данными исследования ДИАЛОГ II.

Ограничения исследования. Выявленные различия в структуре назначения основных групп антигипертензивных средств, а также внутригрупповые различия по отдельным ЛС между г. Курском и г. Кишиневом могут быть объяснены региональными особенностями фармацевтического рынка, небольшой численностью групп респондентов исследования, а также структурой групп респондентов: во 2 группе в опросе участвовали также гинекологи. Кроме того, среди врачей 2 группы на 15,4% было больше работников стационара; также свой вклад вносит тот факт, что во 2 группе было больше респондентов, имевших стаж работы свыше 10 лет. Данные особенности следует интерпретировать с учетом неконтролируемого обсервационного описательного дизайна исследования.

Заключение

В проведенном исследовании приоритетными классами в структуре назначения антигипертензивных

средств по данным анкетирования в обоих регионах стали БМКК, АЦАР и БАБ. Суммарная доля указанных классов препаратов в структуре назначения составляла 82,4% и 79,7% в Курске и Кишиневе соответственно. Выбор конкретных ЛС в каждом из рассматриваемых классов антигипертензивных средств, в большинстве случаев соответствовал клиническим рекомендациям. Зарегистрировано незначительное число случаев назначения ЛС, которые не рекомендованы в период беременности.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Курского государственного медицинского университета и Государственного Медицинского и Фармацевтического Университета им. Н. Тестемицану.

Funding: The study was performed with the support of the Kursk State Medical University and N. Testemitsu State Medical and Pharmaceutical University.

References / Литература

1. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (In Russ.). [Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Kobalava ZhD, Serevnyannikova KG. Arterial hypertension and associated disorders in pregnancy. Serdce. 2012;(5):244-50 (In Russ.). [Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертензия и ассоциированные расстройства при беременности. Сердце. 2012;(5):244-50].
3. Zhmurov VA, Bolotnova TV, Zhmurov DV, et al. Features of drug therapy of arterial hypertension in obstetric practice. Universitetskaya Medicina Urala. 2018;4(15):6-7 (In Russ.). [Жмуров В.А., Болотнова Т.В., Жмуров Д.В., и др. Особенности медикаментозной терапии артериальной гипертензии в акушерской практике. Университетская Медицина Урала. 2018;4(15):6-7].
4. Stryuk RI, Rytikova YV. Arterial hypertension during pregnancy: diagnosis, treatment, prognosis. Medicinskij Sovet. 2012;(7):46-51 (In Russ.). [Стрюк Р.И., Рыткова Я.В. Артериальная гипертензия при беременности: диагностика, лечение, прогноз. Медицинский Совет. 2012;(7):46-51].
5. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. Obstet Gynecol. 2002;100(3):465-73. DOI:10.1016/s0029-7844(02)02122-1.
6. Romanova IS, Gavrilenko LN, Kozhanova IN, et al. Pregnancy and medications. Pharmacoepidemiological study. Zdravoohranenie (Minsk). 2013;(11):28-33 (In Russ.). [Романова И.С., Гавриленко Л.Н., Кожанова И.Н., и др. Беременность и лекарственные средства. Фармакоэпидемиологическое исследование. Здравоохранение (Минск). 2013;(11):28-33].
7. Levashova OV, Kornilov AA, Povetkin SV. Features of pharmacoepidemiological prescription of sleeping pills in pregnant women in the conditions of women's consultations and polyclinics in Kursk. In the collection: Interregional scientific and practical conference "Extragenital pathology and pregnancy", Kursk 21.02.2017. Kursk: KSMU; 2017. P.37-38 (In Russ.). [Левашова О.В., Корнилов А.А., Поветкин С.В. Особенности фармакоэпидемиологического назначения снотворных средств у беременных женщин в условиях женских консультаций и поликлиник г. Курска. В сборнике: I Межрегиональная научно-практическая конференция «Экстрагенитальная патология и беременность», Курск 21.02.2017. Курск: КФМУ; 2017. С.37-38].
8. Archegova EG, Bolieva LZ. The use of medicines in the third trimester of pregnancy: pharmacoepidemiological study. Fundamental'nye Issledovaniya. 2015;1(10):2001-4 (In Russ.). [Арчерова Э.Г., Болиева Л.З. Применение лекарственных средств в Третьем триместре беременности: фармакоэпидемиологическое исследование. Фундаментальные Исследования. 2015;1(10):2001-4].
9. Filippenko NG, Kornilov AA, Povetkin SV, et al. Pharmacoepidemiology of prescribing medications to pregnant women in outpatient practice for the period 2011-2012 on the example of a women's consultation in Kursk. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. 2014;11(182):204-9 (In Russ.). [Филиппенко Н.Г., Корнилов А.А., Поветкин С.В., и др. Фармакоэпидемиология назначения лекарственных препаратов беременным женщинам в условиях амбулаторной практик и за период 2011-2012 гг. на примере женской консультации г. Курска. Научные ведомости Белгородского Государственного Университета. 2014;11(182):204-9].
10. Yunkerov VI, Grigoriev SG, Rezvantsev MV. Mathematical and statistical processing of medical research data. 3rd edition. SPb: Kirova; 2011 (In Russ.). [Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е издание. СПб: Кирова; 2011].
11. Arterial hypertension in pregnant women. Clinical guidelines [cited 2022 Jan 31]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/278_1. (In Russ.) [Артериальная гипертензия у беременных [цитировано 31.01.2022]. Доступно из: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/278_1].
12. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Clinical guidelines [cited 2022 Jan 31]. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_1 (In Russ.) [Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. [цитировано 31.01.2022]. Доступно из: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/637_1].
13. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2018;13:291-310. DOI:10.1016/j.preghy.2018.05.004.
14. Leal LF, Grandi SM, Miranda VIA, Dal Pizzol TDS, Platt RW, Silveira MFD, Bertoldi AD. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Medication Use in the 2015 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(22):8541. DOI:10.3390/ijerph17228541.
15. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):91-134 (In Russ.). [Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Национальные рекомендации (2018). Российский Кардиологический Журнал. 2018;3(155):91-134]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
16. Chulkov V, Martynov AI, Kokorin VA. Arterial hypertension in pregnant women: debatable issues of national and international guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(S4):4181 [Чулков В.С., Мартынов А.И., Кокорин В.А. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(S4):4181]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4181.
17. Diltiazem. Registration certificate [cited 2022 Jan 31]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=73f20da8-baf6-4549-9e52-17528d235927&t= (In Russ.) [Дилтиазем. Регистрационное удостоверение [цитировано 31.01.2022]. Доступно из: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=73f20da8-baf6-4549-9e52-17528d235927&t=].
18. Lercanidipin. Registration certificate [cited 2022 Jan 31]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=98284ad6-3ae6-4329-b609-cac3abecd348&t= (In Russ.) [Лерканидипин. Регистрационное удостоверение [цитировано 31.01.2022]. Доступно из: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=98284ad6-3ae6-4329-b609-cac3abecd348&t=].

19. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, et al. Outpatient calcium-channel blockers and the risk of postpartum haemorrhage: a cohort study. *BJOG*. 2013 Dec;120(13):1668-76; discussion 1676-7. DOI:10.1111/1471-0528.12428.
20. Cea Soriano L, Bateman BT, García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Prescription of antihypertensive medications during pregnancy in the UK. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(10):1051-8. DOI:10.1002/pds.3641.
21. Doxazosin. Registration certificate [cited 2022 Jan 31]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4a6c4de-ecf5-40d7-93f7-5afbef94babe&t= (In Russ.) [Доксазозин. Регистрационное удостоверение [цитировано 31.01.2022]. Доступно из: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e4a6c4de-ecf5-40d7-93f7-5afbef94babe&t=].
22. Terazosin. Registration certificate [cited 2022 Jan 31]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e28f0483-8d22-4356-881b-431d297f5607&t= (In Russ.) [Теразозин. Регистрационное удостоверение [цитировано 31.01.2022]. Доступно из: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e28f0483-8d22-4356-881b-431d297f5607&t=].
23. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, et al. Patterns of outpatient antihypertensive medication use during pregnancy in a Medicaid population. *Hypertension*. 2012;60(4):913-20. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197095.
24. Ishikawa T, Obara T, Nishigori H, et al. Antihypertensives prescribed for pregnant women in Japan: Prevalence and timing determined from a database of health insurance claims. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(12):1325-34. DOI:10.1002/pds.4654.
25. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):174-84. DOI:10.1097/AOG.0000000000001775.
26. Oganov RG, Tkacheva ON. Therapeutic and diagnostic tactics of management of pregnant women with arterial hypertension in Russia: therapeutic tactics (results of a multicenter epidemiological study "DIALOG II"). *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2010;(6):30-6 (In Russ.). [Оганов Р.Г., Ткачева О.Н. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России: лечебная тактика (результаты многоцентрового эпидемиологического исследования "DIALOG II"). *Акушерство и Гинекология*. 2010;(6):30-6].

About the Authors / Сведения об Авторах:

Поветкин Сергей Владимирович [Sergej V. Povetkin]
eLibrary SPIN 5412-3120, ORCID 0000-0002-1302-9326
Гикавый Виктор Иванович [Viktor I. Gikavyj]
ORCID 0000-0002-1412-5184
Бачински Николай Георгиевич [Nikolaj G. Bachinski]
ORCID 0000-0003-4854-5715
Левашова Оксана Васильевна [Oksana V. Levashova]
eLibrary SPIN 3242-2235, ORCID 0000-0002-4536-6263

Корнилов Арсен Александрович [Arsen A. Kornilov]
eLibrary SPIN 5736-4098, ORCID 0000-0002-0197-9826
Подгурски Лилия Александровна [Liliya A. Podgurski]
ORCID 0000-0002-5922-7838
Цуркан Лучия Михайловна [Luchiya M. Tsurkan]
ORCID 0000-0003-1904-9464

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Проблема ожирения глазами пациентов (по результатам анкетирования больных амбулаторного регистра)

Лерман О.В., Лукина Ю.В.*[†], Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М.
от имени рабочей группы исследования ЕВА

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины,
Москва, Россия

Рабочая группа исследования ЕВА: Лерман О.В., Лукина Ю.В., Толпыгина С.Н., Воронина В.П.,
Дмитриева Н.А., Некошнова Е.С., Будаева И.В., Загребельный А.В., Благодатских С.В., Кутишенко Н.П.,
Марцевич С.Ю.

Цель. Оценить по результатам анкетирования информированность пациентов о наличии, возможных причинах и влиянии на здоровье избыточной массы тела/ожирения; определить самооценку пациентами собственного веса, сведения об используемых способах лечения заболевания, приверженности терапии.

Материал и методы. Анкетирование пациентов амбулаторного регистра было выполнено в рамках очного визита включения в наблюдательное исследование ЕВА при помощи специально разработанного опросника. Из 582 пациентов регистра ПРОФИЛЬ, пришедших на визит в период с 08.04.2019 по 24.03.2020 гг., в исследование были включены 295 человек, имевших индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м².

Результаты. Больные исследуемой когорты согласно значениям ИМТ распределились в 4 группы: с наличием предожирения – 108 (36,6%), с ожирением I степени – 124 (42,1%), с ожирением II степени – 42 (14,2%), с ожирением III степени – 21 (7,1%). С увеличением степени ожирения количество больных, признающих у себя наличие этой патологии при самооценке, увеличивается ($p < 0,0001$): правильные ответы дали 26,6% больных ожирением I степени, 47,6% – ожирением II степени и 81% пациентов с ожирением III степени. Среди возможных причин избыточной массы тела/ожирения каждый третий пациент исследования указал гиподинамию (31,3%) и каждый пятый – избыточное питание (20,8%). Большинство больных – 244 (82,7%), считают, что избыточный вес ухудшает их здоровье, столько же пациентов – 255 (86,4%), уверены, что похудеть им необходимо. Наиболее часто (70% ответов) для похудения пациенты использовали различные пищевые ограничения, голодание, но только 17% больных увеличили уровень физической активности. Было выявлено частое нарушение принципов рационального питания (недостаточное количество фруктов и овощей в рационе, досаливание пищи, употребление большого количества легкоусвояемых углеводов). 139 (47,1%) пациентов отметили, что им трудно соблюдать какие-либо ограничения в еде, придерживаться диеты; половина всех пациентов и 70% больных ожирением 3 степени испытывали постоянное чувство голода. Из 25 пациентов, которым рекомендована фармакотерапия, привержены были 21 (84%).

Заключение. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением не всегда критично подходят к самооценке своей массы тела, а основными причинами наличия избыточного веса или ожирения считают гиподинамию и различные нарушения принципов рационального питания. Для пациентов исследуемой когорты было характерно нарушение пищевого поведения, у половины больных были выявлены признаки пищевой аддикции. Рекомендации по фармакотерапии ожирения получили менее 10% больных исследуемой когорты, при этом приверженность пациентов лекарственной терапии была высокой.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, анкетирование, самооценка веса, регистр, приверженность лечению

Для цитирования: Лерман О.В., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Проблема ожирения глазами пациентов (по результатам анкетирования больных амбулаторного регистра). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):578-584. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-05.

The problem of obesity «through the eyes» of patients (results of the survey of patients of the outpatient registry)

Lerman O.V., Lukina Yu.V.*[†], Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. on behalf of the EVA research working group
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

EVA Research Working Group: Lerman O.V., Lukina Yu.V., Tolpygina S.N., Voronina V.P., Dmitrieva N.A., Nekoshnova E.S., Budaeva I.V., Zagrebely A.V., Blagodatikh S.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu.

Aim. To assess, based on the results of the questionnaire, patients' awareness of the presence, possible causes and health effects of overweight/obesity; to determine patients' self-assessment of their own weight, information about the methods used to treat the disease, adherence to therapy.

Material and methods. The survey of patients of the outpatient registry was carried out as part of a face-to-face visit of inclusion in the observational study of EVA using a specially designed questionnaire. Out of 582 patients of the PROFILE registry who came for a visit in the period from 08.04.2019 to 24.03.2020, 295 people with a body mass index (BMI) were included in the study > 25 kg/m².

Results. According to the BMI values, the patients of the study cohort were divided into 4 groups: 108 (36.6%) with pre-obesity, 124 (42.1%) with class I obesity, 42 (14.2%) with class II obesity, 21 (7.1%) with class III obesity. With an increase in the class of obesity, the number of patients who admit the presence of this pathology in self-assessment increases ($p < 0.0001$): 26.6% of patients with grade I obesity, 47.6% with grade II obesity and 81% of patients with grade III obesity gave correct answers. Among the possible causes of overweight/obesity, every third patient of the study indicated physical inactivity (31.3%) and every fifth specified excessive nutrition (20.8%). The majority of patients, 244 (82.7%), believe that being overweight worsens their health, the same number of patients, 255 (86.4%), are sure that they need to lose weight. The most common (70% of responses) for weight loss patients used various dietary restrictions, fasting, only 17% of patients increased the level of physical activity. Frequent violation of the principles of rational nutrition was revealed (insufficient amount of fruits and vegetables in the diet, salting food, eating a large amount of easily digestible carbohydrates). One hundred and thirty nine (47.1%) patients noted that it was difficult for them to observe any restrictions

in food, to adhere to a diet half of all patients and 70% of patients with class III obesity experience a constant feeling of hunger. Of the 25 patients to whom pharmacotherapy was recommended, 21 (84%) people were adherent.

Conclusion. Overweight and obese patients are not always critical of self-assessment of their body weight, and the main reasons for being overweight or obese considered to be inactivity and various violations of the principles of rational nutrition. The patients of the study cohort were characterized by eating disorders and half of the patients showed signs of food addiction. Recommendations for the pharmacotherapy of obesity were received by less than 10% of patients in the study cohort, while the patients' adherence to drug therapy was high.

Key words: overweight, obesity, questionnaire, self-assessment of weight, register, treatment adherence

For citation: Lerman O.V., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. The problem of obesity «through the eyes» of patients (results of the survey of patients of the outpatient registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):578-584. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-05.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): yuvlu@mail.ru

Received/Поступила: 05.10.2022

Accepted/Принята в печать: 11.10.2022

Введение

Актуальность проблемы хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ожирения, сохраняется на протяжении нескольких десятилетий. Согласно сделанному в мае 2022 г. докладу Всемирной организации здравоохранения 60% взрослого населения Европы страдает ожирением и избыточным весом [1]. По данным крупного эпидемиологического исследования, результаты которого были опубликованы в 2022 г., наибольшее количество населения с избыточной массой тела или ожирением проживает в США и в России [2]. Результаты российского эпидемиологического исследования показали, что только у каждого третьего жителя России вес тела нормальный [3].

Несмотря на остроту проблемы, результаты наблюдательных исследований демонстрируют недостаточные информированность пациентов и внимание врачей к вопросам лечения ожирения. Иногда отношение к данной проблеме существенно различается между врачами и пациентами с ожирением, между разными больными с избыточной массой тела или ожирением [4].

Цель исследования – определить по результатам анкетирования информированность пациентов о наличии, возможных причинах и влиянии на здоровье избыточной массы тела/ожирения; самооценку пациентами собственного веса; данные об используемых способах лечения заболевания, приверженности терапии.

Материал и методы

Исследование является частью наблюдательной программы ЕВА (оценка немедикаментозного и медикаментозного лечения избыточной массы тела и ожирения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с высоким кардиоваскулярным риском по данным Анкетирования больных в рамках амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»; NCT03908216).

Регистр ПРОФИЛЬ – проспективный амбулаторный регистр пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их факторами риска, наблюдающихся в специализированном кардиологическом подразделении научно-исследовательского центра.

В исследование включались пациенты регистра ПРОФИЛЬ, пришедшие на первичный или повторный визит в Научно-исследовательский центр в период с 08.04.2019 по 24.03.2020 гг., индекс массы тела (ИМТ) у которых был ≥ 25 кг/м². Все пациенты дали свое информированное согласие на внесение данных в регистр и на опросы (письменный и устный, по телефону).

Для достижения поставленной цели в нашей работе были проанализированы результаты очного анкетирования пациентов, выполненного во время визита включения. При анкетировании использовался специально разработанный опросник описательного характера, не требующий валидации, включавший, преимущественно, вопросы закрытого типа по субъективной оценке пациентами своего веса и наличия ожирения; предполагаемые, по мнению пациента, причины ожирения; сведения о пищевых привычках и уровне физической активности; знании, наличии рекомендаций и применении различных способов похудения. Всем пациентам во время визита было выполнено измерение роста, веса, окружности талии, расчет ИМТ. Схема исследования представлена на рис. 1.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics v.23.0 (IBM, США). Нормальность распределения непрерывных количественных данных оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для описательной статистики использовались среднее и среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$) при нормальном распределении данных или медиана (Me) и межквартильный размах (25%; 75%)

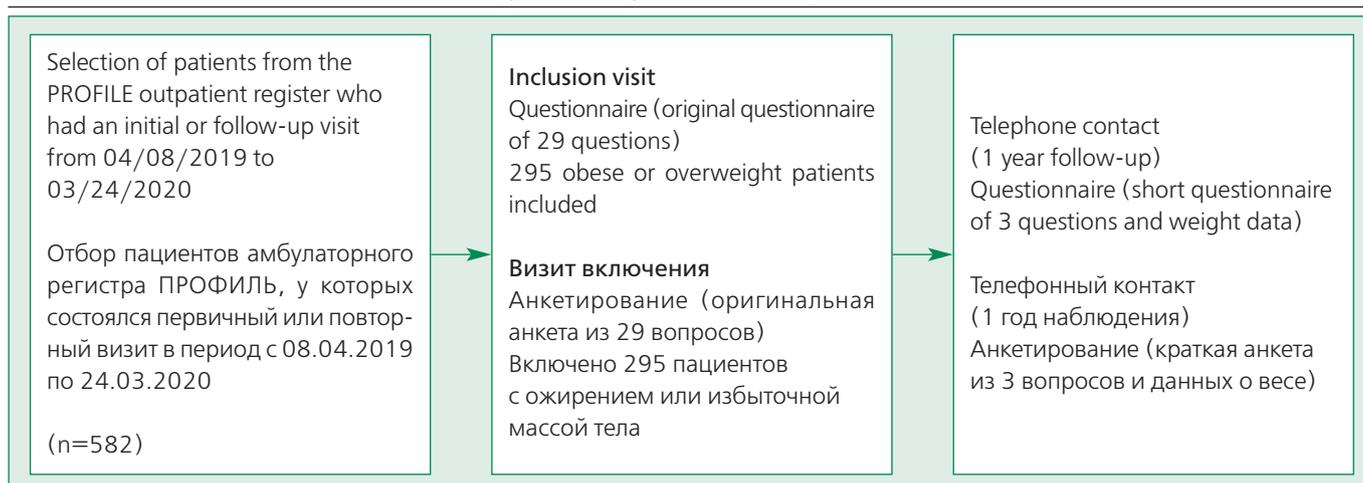


Figure 1. Scheme of the EVA study
Рисунок 1. Схема исследования «ЕВА»

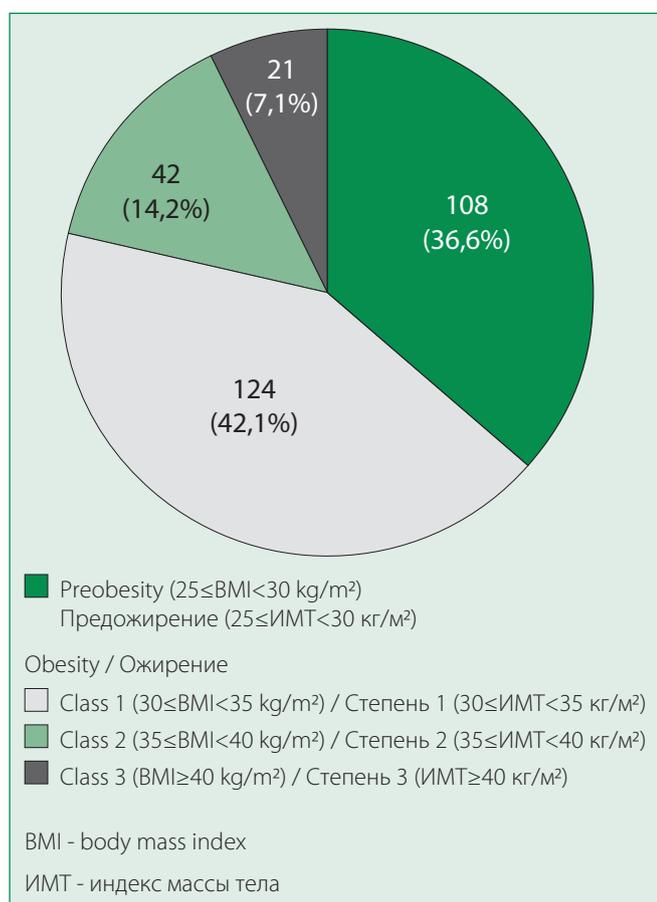


Figure 2. Distribution of patients into groups depending on body mass index values (n=295)
Рисунок 2. Распределение больных по группам в зависимости от значений ИМТ (n=295)

в остальных случаях. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для аналитической статистики применялись критерии хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости был установлен при $p < 0,05$.

Table 1. The presence of abdominal obesity
Таблица 1. Наличие абдоминального ожирения

Параметр	Все пациенты (n=295)	Мужчины (n=143)	Женщины (n=152)
Абдоминальное ожирение, n (%)	293 (99,3)	142 (99,3)	151 (99,3)
Окружность талии, см	-	109 (102;117)	101 (94;109)

Данные представлены в виде Me (25%; 75%), если не указано иное

Результаты

За период с 08.04.2019 по 24.03.2020 г. у 582 пациентов амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ состоялся первичный или повторный визит. Согласно критериям включения/исключения в исследование было включено 295 пациентов с избыточной массой тела (предожирением) и ожирением, из них 143 (48,5%) мужчин. Средний возраст больных составил $66,8 \pm 11,8$ лет. Распределение больных в зависимости от величины ИМТ и диагностированного предожирения или ожирения I-III степени представлено на рис. 2.

Данные по наличию абдоминального ожирения у пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты с избыточной массой тела или ожирением амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ имели сопутствующие заболевания. Наиболее часто у больных отмечалось наличие артериальной гипертонии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета 2 типа (СД). Причем, с увеличением степени ожирения увеличивался процент больных с данными заболеваниями. Различия достигли статистической значимости между пациентами с предожирением и с ожирением II или III степени по наличию СД ($p = 0,003$) и по ХСН между группами больных предожирением и ожирением III степени ($p = 0,01$). В то же время отмечено, что процент пациентов с ИБС в выделенных группах

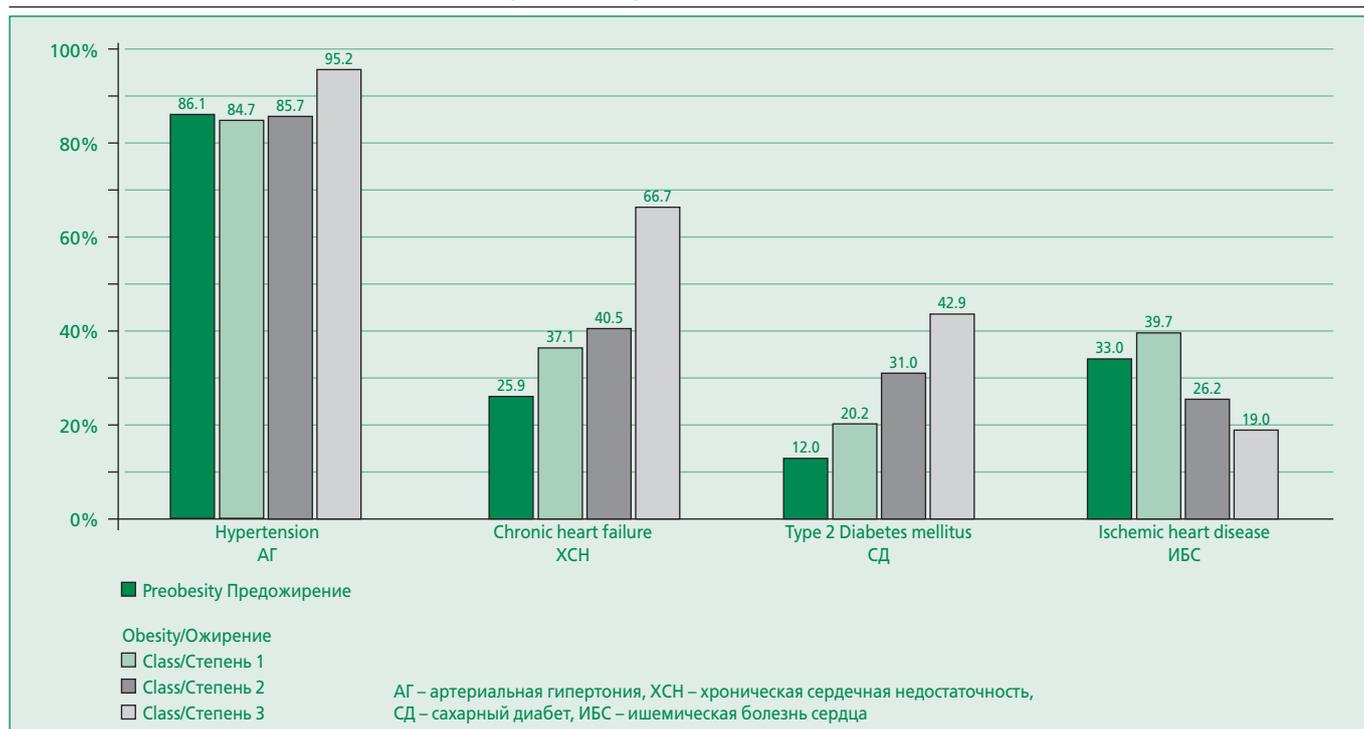


Figure 3. Concomitant diseases in overweight/obese patients

Рисунок 3. Сопутствующие заболевания у пациентов с избыточной массой тела/ожирением

постепенно снижался и был наименьшим у пациентов с ожирением III степени, хотя различия не достигли статистической значимости (рис. 3).

С увеличением степени ожирения количество больных, признающих у себя наличие этой патологии при самооценке, увеличивалось ($p < 0,0001$). Наибольшее количество правильных ответов было в группах с предожирением и ожирением III степени (76,9 и 81,0%), однако каждый четвертый пациент с избыточной массой тела считает свой вес нормальным, а каждый пятый больной ожирением III степени оценивает свой вес только как избыточный, но отрицает у себя наличие ожирения. Только каждый четвертый (26,6%) пациент с ожирением I степени и меньше половины (47,6%) больных ожирением II степени признают у себя наличие данной патологии.

Среди возможных причин избыточной массы тела/ожирения каждый третий пациент исследования указал гиподинамию (31,3%) и каждый пятый – избыточное питание (20,8%), менее популярными ответами были наличие обменных нарушений, стресс, наследственность и отказ от курения.

Большинство больных ($n=244$; 82,7%) считали, что избыточный вес ухудшает их здоровье, столько же пациентов ($n=255$; 86,4%) уверены, что похудеть им необходимо. При этом выявлено, что с увеличением ИМТ статистически значимо увеличивалось количество пациентов, предпринимавших попытки похудения. В группе больных с ожирением III степени этот показатель

достигал 95% ($p=0,037$ по сравнению с пациентами с избыточной массой тела и больными ожирением I степени).

Потенциально привержены к выполнению врачебных рекомендаций для снижения веса оказались 249 (84,4%) человек, однако при этом 139 (47,1%) пациентов отметили, что им трудно соблюдать какие-либо ограничения в еде, придерживаться диеты.

Согласно результатам анкетирования пациенты исследования ЕВА получили от лечащих врачей следующие рекомендации для снижения массы тела (пациенты могли получать несколько рекомендаций): 212 (71,8%) человек – рекомендации по питанию, 175 (59,3%) – по физической активности, 25 (8,5%) больным были назначены лекарственные препараты, а 4 (1,4%) – рекомендовано хирургическое лечение.

На рис. 4 представлено, какие способы похудения были использованы пациентами исследования. Наиболее частым (70% от всех выбранных ответов) было использование различных пищевых ограничений, голодание. Следует отметить, что 5% больных самостоятельно принимали различные биологически активные добавки (БАДы) для снижения веса, которые не показаны для лечения ожирения и, соответственно, не были рекомендованы врачами.

По результатам анкетирования пациентов были выявлены следующие паттерны питания у пациентов исследования: большинство больных питались разнообразно, а их дневной рацион подразделялся на 3-4

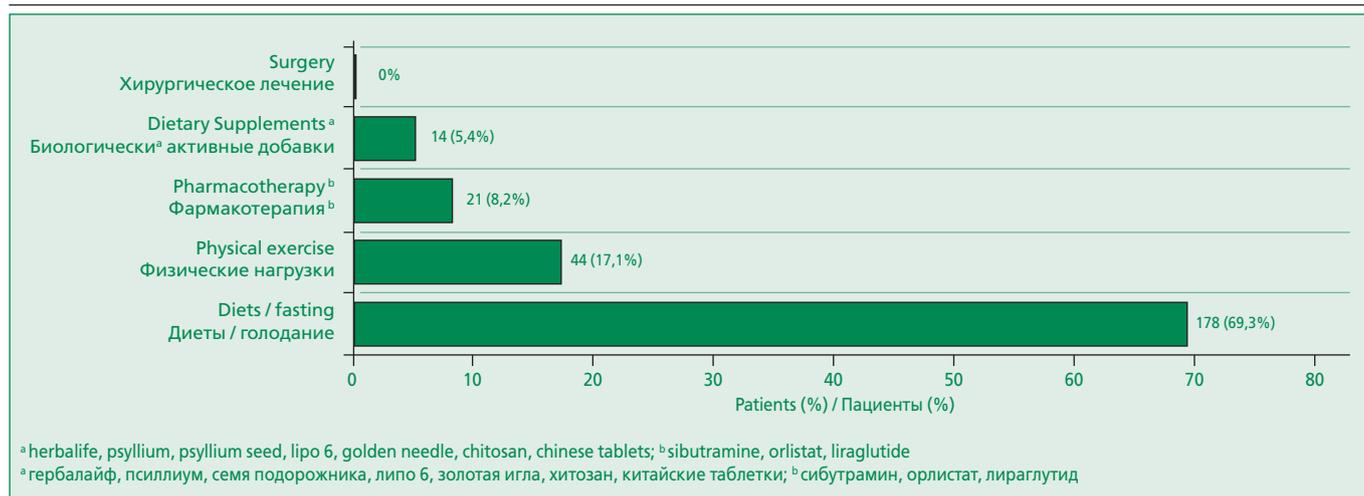


Figure 4. Methods of weight loss used by patients of the study

Рисунок 4. Способы похудения, применяемые пациентами исследования

приема пищи. Тем не менее, у каждого пятого пациента в рационе было недостаточное количество овощей и фруктов (21,4%), больные часто или постоянно ели на ночь (каждый пятый пациент, 22,7%), каждый седьмой человек (13,6%) принимал пищу только 2 раза в день. Для пациентов исследуемой когорты было характерно частое употребление в пищу сладких напитков (каждый пятый пациент, 21,7%), досаливание пищи (каждый третий, 33,2%), и каждый второй больной злоупотреблял сладостями, легкоусвояемыми углеводами (57,7%).

Кроме того, половина пациентов отмечала у себя постоянное чувство голода (в группе с ожирением III степени постоянное чувство голода испытывали 70% пациентов), каждый четвертый человек в качестве причины переедания назвал стресс («заедал стресс»), а наиболее частыми провоцирующими переедание ситуациями были выходные и праздничные дни (>60% ответов).

Для каждого третьего пациента по результатам анкетирования был характерен низкий уровень физической нагрузки (у пациентов с ожирением III степени данный показатель составил 57% и был статистически значимо выше по сравнению с больными других подгрупп, $p=0,028$). Несмотря на то, что каждый третий больной считает гиподинамию ведущей причиной ожирения, только 17% использовали физические нагрузки для похудения.

По данным анкетирования 114 пациентов имели опыт приема препаратов, назначенных с целью снижения массы тела. На момент анкетирования 25 (8,5%) пациентов получили рекомендации врача по приему лекарственных препаратов для лечения ожирения, и 21 человек из них (84%) на момент анкетирования принимали такие препараты (орлистат, лираглутид, сибутрамин).

Обсуждение

Результаты исследования ЕВА продемонстрировали значительную распространенность проблемы избыточной массы тела или ожирения у пациентов с ССЗ, включенных в проспективный амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ: половина больных регистра, у которых состоялись визиты в научно-исследовательский центр в течение одного года, имела избыточную массу тела или ожирение. Этот показатель превышает аналогичный по данным исследования ЭССЕ-РФ, опубликованным в 2018 г., согласно которым распространенность ожирения в России у мужчин и женщин была 26,9% и 30,8% соответственно, а в целом в 11 регионах РФ распространенность ожирения составила 29,7% населения в возрасте 25-64 лет [5].

Присвоение ожирению статуса заболевания в 2012 г., поддержанное ведущими американскими профессиональными ассоциациями врачей, преследовало своей целью изменения на уровне экономики, политики и законодательства в области здравоохранения, направленные на проведение научных исследований, разработку, расширение, внедрение методов профилактики и лечения данной болезни, улучшения состояния здоровья людей с избыточной массой тела и ожирением. Кроме того, сторонники данной инициативы считают, что отношение к ожирению как к заболеванию, обусловленному сложным взаимодействием генетических, экологических, поведенческих факторов, снизит остроту проблем стигматизации и дискриминации пациентов с ожирением [6-9]. С другой стороны, существует опасение, что это может негативно повлиять на усилия, предпринимаемые самими пациентами для решения проблемы избыточного веса/ожирения [10,11].

По данным выполненного анкетирования пациенты оказались хорошо осведомлены о проблеме ожирения,

его основных причинах, возможном негативном влиянии ожирения на здоровье. Тем не менее, реализация рекомендованных методов по снижению веса проводилась в недостаточной мере и сводилась, преимущественно, к различным ограничениям в питании и периодическому голоданию.

По данным Всемирной организации здравоохранения основной причиной ожирения считается энергетический дисбаланс между калорийностью потребляемой пищи и энергозатратами организма [12]. Наиболее значимой причиной этого дисбаланса, наряду с гиподинамией, является пищевая аддикция – пристрастие к еде, нарушение равновесия между гомеостатическим и гедонистическим контролем [13,14], что демонстрируют результаты проведенного опроса: половина пациентов отмечает у себя постоянное чувство голода, наиболее часто участники опроса переждали по причине стресса, а также в выходные и праздники. Кроме того, почти половина больных указали, что соблюдение диеты и каких-либо пищевых ограничений представляет для них значительную сложность.

Модификация уровня жизни с повышением физической активности является важной составляющей немедикаментозной терапии избыточного веса/ожирения, о чем пациенты исследования оказались хорошо информированы. Каждый третий пациент указал гиподинамию в качестве ведущей причины наличия у них избыточной массы тела/ожирения. Однако применение данного способа коррекции на практике оказалось одним из самых проблематичных: его использовал лишь каждый шестой пациент.

В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по лечению морбидного ожирения у взрослых, лекарственные препараты для терапии ожирения следует рекомендовать коморбидным пациентам с ИМТ ≥ 27 кг/м² и всем больным ожирением [15], тем не менее, только 8,5% пациентов исследования было назначено такое лечение.

Несмотря на то, что приверженность пациентов к фармакотерапии по поводу ожирения в целом была высокой, было показано, что 5% больных самостоятельно принимали БАДы для снижения веса в отсутствие таких рекомендаций со стороны врачей.

Обращает на себя внимание факт несоответствия самооценки собственного веса пациентами и объективных показателей наличия у них избыточной массы тела или ожирения. По результатам анкетирования каждый пятый пациент с ожирением III степени, половина больных с ожирением II степени и 75% пациентов с ожирением I степени отрицают у себя наличие данной патологии, а 5% больных с ожирением I степени считают свой вес нормальным. Выявленная недооценка пациентами наличия у них избыточного веса или ожирения продемонстрирована

и в ряде других работ. Так, по данным R. Muttarak в Англии более 30% мужчин и 20% женщин не признает наличия у себя избыточного веса/ожирения [16]. Подобные результаты были получены и в работе M. Oldham и соавт. [17]. Тем не менее, последствия такого «непризнания проблемы» пациентами, ранее трактовавшегося, как снижающего мотивацию к похудению, в настоящее время уже не расцениваются так однозначно. Например, по результатам обзора E. Robinson и соавт. [18] был сделан вывод, что признание наличия у себя ожирения нередко приводит к усугублению психологических проблем, связанных с этим состоянием, и, как следствие, к снижению мотивации в борьбе с ожирением и дополнительным набором веса: «незнание и непризнание оказываются большим благом, тогда как знание приносит психологический дискомфорт, боль, вред», – заключают авторы обзора.

Также следует отметить, что среди рекомендованных пациентам методов лечения избыточного веса/ожирения фармакотерапия занимала весьма скромное место и значительно уступала по числу назначений немедикаментозным способам коррекции веса. Вероятно, именно этим объясняется выявленная в исследовании у 5% склонность к самолечению и применению различных БАДов вне врачебных рекомендаций.

Полученные данные позволяют наметить дальнейшие пути решения наиболее сложных вопросов проблемы ожирения: 1) коррекция питания: вероятно, следует стремиться к отказу от ограничительных подходов в организации рационального питания с заменой их на разрешительные, составлением индивидуального рациона из рекомендованных и предпочитаемых пациентом продуктов; 2) физическая активность: требуется усиление акцента при консультировании таких больных на важность постепенного увеличения уровня физической активности с подбором доступных пациенту способов ежедневной физической нагрузки; 3) лекарственное лечение: необходимо более активное использование препаратов современной фармакотерапии, помогающих эффективно снизить и стабилизировать вес; 4) психологическое консультирование: психологическая помощь в выработке корректного отношения к проблеме избыточной массы тела/ожирения для претворения в жизнь перечисленных эффективных стратегий по решению данной проблемы.

Ограничения исследования. Одноцентровой характер исследования, набор пациентов на основании амбулаторного регистра больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и использование в работе опросника описательного характера могли оказать влияние на точность полученных результатов.

Заключение

Результаты проведенного анкетирования пациентов амбулаторного регистра показали, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением не всегда критично подходят к самооценке своей массы тела: правильную оценку ей дали 80% больных предожирением и ожирением III степени, только каждый второй больной ожирением II степени и лишь каждый четвертый пациент с ожирением I степени. Основными причинами наличия избыточной массы тела или ожирения больные считают гиподинамию и нарушение принципов рационального питания: для пациентов исследуемой когорты было характерно нарушение пищевого поведения, частое употребление в пищу сладких напитков и прием пищи на ночь (каждый пятый пациент), досаливание пищи (каждый третий), а каждый второй

больной потреблял большое количество сладостей, легкоусвояемых углеводов. У половины больных были выявлены признаки пищевой аддикции. Рекомендации по фармакотерапии ожирения получили менее 10% больных, 84% принимали назначенные препараты, утвержденные для лечения ожирения у взрослых.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины.

Funding: The study was performed with the support of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

References / Литература

1. WHO European regional obesity report 2022 [cited 2022 Sep 4]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>.
2. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022;133:155217. DOI:10.1016/j.metabol.2022.155217.
3. Martinchik AN, Laikam KE, Kozyreva NA, et al. The prevalence of obesity in various socio-demographic groups of the population of Russia. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021;90(3):67-76 (In Russ.) [Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А., и др. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России. *Вопросы Питания*. 2021;90(3):67-76]. DOI:10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76.
4. Shahed Q, Baranowska K, Galavazi MC, et al. Doctors and patients' perspectives on obesity. A Q-methodology study. *Fam Pract*. 2022;39(4):694-700. DOI:10.1093/fampra/cmab169.
5. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123-30 (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;(6):123-30]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
6. Mechanick JI, Garber AJ, Handelsman Y, Garvey WT. American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine. *Endocr Pract*. 2012;18(5):642-8. DOI:10.4158/EP12160.PS.
7. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, et al. Obesity as a Disease: The Obesity Society 2018 Position Statement. *Obesity (Silver Spring)*. 2019;27(1):7-9. DOI:10.1002/oby.22378.
8. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2):S102-38. DOI:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee.
9. Gordon-Larsen P, Heymsfield SB. Obesity as a Disease, Not a Behavior. *Circulation*. 2018;137(15):1543-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032780.
10. Wilding JPH, Mooney V, Pile R. Should obesity be recognised as a disease? *BMJ*. 2019;366:l4258. DOI:10.1136/bmj.l4258.
11. Vallgård S, Nielsen MEJ, Hansen AKK, et al. Should Europe follow the US and declare obesity a disease? A discussion of the so-called utilitarian argument. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(11):1263-7. DOI:10.1038/ejcn.2017.103.
12. WHO. Obesity and overweight (2021) [cited 2022 Sep 4]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
13. Egorov AYU. Food addictions. *Journal of Neurology and Psychiatr imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(5-2):88-92 (In Russ.) [Егоров А.Ю. Пищевые аддикции. *Журнал Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(5-2):88-92].
14. Karavaeva TA, Fornicheva MV. Psychogenic overeating: problems of classification, diagnosis, approaches to psychotherapy. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2022;56(2):21-34 (In Russ.) [Караева Т.А., Фомичева М.В. Психогенное переедание: проблемы классификации, диагностики, подходы к Психотерапии (обзор литературы). *Обзор-зрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева*. 2022;56(2):21-34]. DOI:10.31363/2313-7053-2022-56-2-21-34.
15. Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53-70 (In Russ.) [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и Метаболизм*. 2018;15(1):53-70]. DOI:10.14341/omet2018153-70.
16. Muttarak R. Normalization of Plus Size and the Danger of Unseen Overweight and Obesity in England. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(7):1125-9. DOI:10.1002/oby.22204.
17. Oldham M, Robinson E. Visual weight status misperceptions of men: Why overweight can look like a healthy weight. *J Health Psychol*. 2016;21(8):1768-77. DOI:10.1177/1359105314566257.
18. Robinson E, Haynes A, Sutin A, Daly M. Self-perception of overweight and obesity: A review of

About the Authors/Сведения об авторах:

Лерман Ольга Викторовна [Olga V. Lerman]
eLibrary SPIN 8287-5726 ORCID 0000-0002-3299-1078

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]
eLibrary SPIN 8949-4964 ORCID 0000-0001-8252-3099

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]
eLibrary SPIN 7893-9865 ORCID 0000-0001-6395-2584

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Y. Martsevich]
eLibrary SPIN 7908-9554 ORCID 0000-0002-7717-4362

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297 ORCID 0000-0002-4453-8430

Проблема лекарственных взаимодействий розувастатина и тикагрелора в аспекте риска развития рабдомиолиза: обсуждение проблемы и описание клинического случая

Гайсёнок О.В.^{1*}, Чичков Ю.М.¹, Леонова М.В.²

¹Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

²Общество фармакоэкономических исследований, Москва, Россия

Актуальность. Комбинированная терапия двумя антиагрегантами (тикагрелор или клопидогрел плюс ацетилсалициловая кислота) и статином в высокой дозе в соответствии с клиническими рекомендациями назначается пациентам, перенесшим острый коронарный синдром и коронарное вмешательство. Комбинированные терапевтические схемы обладают потенциалом межлекарственного взаимодействия. Рабдомиолиз – известный побочный эффект терапии статинами, при этом есть данные, что совместная терапия с тикагрелором увеличивает риск этого осложнения.

Описание случая. Представлен случай наблюдения пациентки 72 лет, госпитализированной с типичными признаками рабдомиолиза: мышечные боли, олигурия, слабость, значительное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), уровня миоглобина и креатинина. За 1 мес до этого события она была экстренно госпитализирована с острым повторным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Пациентке было проведено эндоваскулярное вмешательство на критическом стенозе левой передней нисходящей артерии с имплантацией стента с последующим добавлением к терапии розувастатина 40 мг/сут и тикагрелора 90 мг 2 р/сут. В ходе текущей госпитализации были отменены розувастатин, ингибиторы АПФ и спиронолактон, проведена инфузионная терапия, что привело к быстрому регрессу симптомов, восстановлению адекватного диуреза, нормализации активности КФК, уровней миоглобина и креатинина.

Заключение. Применение комбинации тикагрелора с розувастатином (особенно в высокой дозе) повышает риск рабдомиолиза у пожилых пациентов. Пациентам, принимающим тикагрелор, могут потребоваться изменения в терапии статинами, корректировка их дозы и возможная замена препаратов во избежание фармакологического взаимодействия и повышенного риска побочных эффектов.

Ключевые слова: розувастатин, тикагрелор, межлекарственные взаимодействия, побочные эффекты, рабдомиолиз

Для цитирования: Гайсёнок О.В., Чичков Ю.М., Леонова М.В. Проблема лекарственных взаимодействий розувастатина и тикагрелора в аспекте риска развития рабдомиолиза: обсуждение проблемы и описание клинического случая. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):585-590. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-03.

The Problem of Drug Interactions Between Rosuvastatin and Ticagrelor in the Aspect of the Risk of Rhabdomyolysis: Discussion of the Problem and Description of the Clinical Case

Gaisенок O.V.^{1*}, Chichkov Yu.M.¹, Leonova M.V.²

¹United Hospital with Outpatient Department of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Society for Pharmacoeconomic Research, Moscow, Russia

Background. Combination therapy with two antiplatelet agents (ticagrelor or clopidogrel plus acetylsalicylic acid) and a high dose statin is recommended in accordance with clinical guidelines for patients undergoing acute coronary syndrome and coronary intervention. Combined therapeutic regimens have drug-drug interaction potential. Rhabdomyolysis is a known side effect of statin therapy, and there is evidence that co-therapy with ticagrelor increases the risk of this complication.

Case description. A 72-year-old female patient was hospitalized with typical signs of rhabdomyolysis: muscle pain, oliguria, weakness, significant increases in creatine kinase (CK), myoglobin and creatinine. One month before that, she was urgently hospitalized with acute recurrent ST-elevation myocardial infarction and underwent endovascular intervention on a critical stenosis of the left anterior descending artery with stent implantation. After that, rosuvastatin 40 mg per day and ticagrelor 90mg 2 times a day were added to her therapy. During the current hospitalization, rosuvastatin, ACE inhibitors and spiro lactone were canceled, infusion therapy was carried out, which led to a rapid regression of symptoms, restoration of adequate diuresis, and normalization of CK, myoglobin and creatinine levels.

Conclusions. The combined use of ticagrelor with rosuvastatin (especially at a high dose) increases the risk of rhabdomyolysis in elderly patients. Patients taking ticagrelor may require changes in statin therapy, dose adjustments, and possible drug changes to avoid pharmacological interactions and an increased risk of side effects.

Key words: rosuvastatin, ticagrelor, drug-drug interactions, side effects, rhabdomyolysis.

For citation: Gaisенок O.V., Chichkov Yu.M., Leonova M.V. The Problem of Drug Interactions Between Rosuvastatin and Ticagrelor in the Aspect of the Risk of Rhabdomyolysis: Discussion of the Problem and Description of the Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5): 585-590. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-03.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ovgaisенок@fgu-obp.ru

Received/Поступила: 19.08.2021

Accepted/Принята в печать: 17.11.2021

Введение

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой, несмотря на существенный прогресс в формировании общепринятых подходов к их ранней диагностике и лечению, организации экстренной кардиологической помощи. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смертей в мире, при этом 85% смертей произошло в результате инфаркта миокарда и инсульта [1]. Профилактика развития осложнений ССЗ имеет прямую корреляцию с адекватной коррекцией дислипидемии, способствующей стабилизации атеросклеротической бляшки и замедлению прогрессии атеросклеротического поражения артерий [2]. Таким образом, гиполипидемическая терапия играет доказанную важную роль в первичной и вторичной профилактике ССЗ [3].

Первой линией гиполипидемической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после эндоваскулярных вмешательств, являются статины. Применение этой группы лекарственных средств хорошо переносится пациентами, однако имеются данные о возникновении нежелательных реакций (НР) со стороны опорно-двигательной системы, в частности, миопатии [4]. Для предотвращения возможного возникновения побочных реакций рекомендуется постоянный и тщательный контроль лабораторных параметров, в частности, уровня креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови в динамике в течение всего лечения. Побочные эффекты статинов могут варьировать от исключительно выявляемого с помощью лабораторных методов исследований умеренного повышения уровня КФК и/или возникновения миалгий до выраженных органических нарушений – некроза мышечной ткани или рабдомиолиза, приводящего при дальнейшем ухудшении ситуации к развитию острого почечного повреждения и дыхательной недостаточности [4]. Диагностика рабдомиолиза основывается на повышении активности КФК > 1000 Ед/л в плазме крови, или превышения верхней границы нормы ≥ 5 раз. Повышение данного лабораторного параметра значимо коррелирует с риском острого почечного повреждения. Следует отметить, что прогрессирующая острая почечная недостаточность является грозным и нередко фатальным осложнением [5].

Тем не менее, статины остаются часто применяемой в клинической практике группой фармакологических препаратов у пациентов с ССЗ [6]. Терапия высокими дозами статинов имеет высокий уровень доказательности у пациентов с ССЗ, в том числе у больных, перенесших ОКС и экстренное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [7].

В настоящее время имеется ряд публикаций о клинических случаях рабдомиолиза у пациентов, одновременно принимающих после ЧКВ широко используемые статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин) и антитромбоцитарный препарат тикагрелор [8-17].

В данной статье мы сообщаем об очередном клиническом случае рабдомиолиза на фоне одновременного приема розувастатина и тикагрелора, а также рассматриваем механизмы, связанные с данным лекарственным взаимодействием.

Описание клинического случая

Пациентка 72 лет с постинфарктным кардиосклерозом (инфаркт миокарда в 2003 г.), длительным анамнезом артериальной гипертензии 16.02.2021 была экстренно госпитализирована в городскую клиническую больницу г. Москвы в связи с развившимся приступом интенсивной давящей боли за грудиной с иррадиацией в левую лопатку. Установлен диагноз: ИБС, острый повторный передний инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST от 16.02.2021. При экстренной коронарографии определялись правый тип коронарного кровоснабжения; стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) на границе средней трети 90%; стеноз устья огибающей ветви до 70%, хроническая окклюзия в средней трети, постокклюзионное русло контрастировалось по внутрисистемным коллатералям; стеноз правой коронарной артерии (ПКА) в средней трети 90%. Выполнена баллонная ангиопластика и стентирование (стент с лекарственным покрытием) инфаркт-зависимой артерии (ПМЖВ). Было рекомендовано проведение стентирования ПКА в плановом порядке. По данным эхокардиографии фракция выброса левого желудочка составила 28%, выраженные нарушения локальной сократимости передней стенки левого желудочка. В период пребывания в стационаре после стентирования было отмечено повышение уровня креатинина до 265 мкмоль/л, с последующим снижением до 90 мкмоль/л. Указанные колебания уровня креатинина могли быть связаны с проявлениями контраст-индуцированной нефропатии. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта со стандартизацией на площадь поверхности тела к моменту выписки из стационара была равна 50 мл/мин/1,73м². 25.02.2021 пациентка была выписана домой с рекомендациями приема ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут, тикагрелора 90 мг 2 р/сут, розувастатина 40 мг/сут, эналаприла 5 мг 2 р/сут, метопролола сукцинат 50 мг/сут, спиролактона 25 мг/сут, омега-3 20 мг/сут.

На следующий день (26.02.2021) появились жалобы на общую слабость, одышку при незначительной физической нагрузке, боль в поясничной области, ко-

лебания цифр АД 70/40-150/90 мм рт.ст. Пациентка 27.02.2021 обратилась в городскую поликлинику, где был выявлен положительный результат в экспресс-тесте ПЦР на антиген к SARS-CoV-2. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена правосторонняя полисегментарная пневмония смешанного вирусно-бактериального генеза (степень тяжести КТ-1 – объем поражения правого легкого 10%). Учитывая отсутствие явлений дыхательной недостаточности (частота дыхания 17/мин, SpO₂ 97%), небольшой объем поражения легочной паренхимы, стабильные гемодинамические параметры, контрольную ЭКГ без динамики пациентка была направлена домой на амбулаторное лечение COVID-19 и наблюдение терапевта/кардиолога по месту жительства с обязательным соблюдением режима самоизоляции в течение 14 дней.

Пациентка в течение 20 дней находилась дома, строго соблюдая врачебные рекомендации. Кроме того, в течение 7 дней принимала назначенные врачом поликлиники азитромицин 250 мг/сут, ацетилцистеин 200 мг/сут, а также препарат на основе имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Субфебрильная температура и умеренный кашель отмечались только в течение 2 дней, но пациентка стала отмечать появление одышки при минимальной физической нагрузке и периодическое ощущение дискомфорта в грудной клетке. В последующие дни стали беспокоить нарастающая общая слабость, боли в конечностях, уменьшение суточного объема мочи, склонность к гипотонии (АД 90/60 мм рт.ст.) и тахикардии (ЧСС 100/мин).

Учитывая ухудшение состояния, после получения отрицательного ПЦР теста к SARS-CoV-2, пациентка 19.03.2021 была госпитализирована в ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации». При поступлении у пациентки в анализах крови отмечено повышение креатинина до 276 мкмоль (СКФ 17 мл/мин/1,73м²), активности КФК до 2352,7 Ед/л. Был диагностирован рабдомиолиз с острым повреждением почек, в связи с чем отменены розувастатин, спиринолактон, эналаприл, проведен курс инфузионной терапии, назначены нитраты. На фоне проводимой терапии достигнута компенсация сердечной недостаточности и адекватный диурез, самочувствие больной улучшилось, ангинозные эпизоды не беспокоили, АД стабилизировалось на целевом уровне, разрешились явления рабдомиолиза и острой почечной недостаточности. На 11-й день лечения нормализовался уровень креатинина (98 мкмоль/л, СКФ 47 мл/мин/1,73м²), КФК (179,8 Ед/л), миоглобина (36,7 нг/мл) (рис. 1). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) составил 2,0 ммоль/л. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана с

заключительным клиническим диагнозом: ИБС: Острый повторный передний инфаркт миокарда от 16.02.2021 г., подострая стадия. Постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 2003 г.). Многососудистое поражение коронарных артерий с хронической окклюзией огибающей артерии, значимыми стенозами передней нисходящей артерии (ПНА), ПКА. Состояние после БАП со стентированием ПНА от 16.02.2021 г. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Хроническая сердечная недостаточность 2А стадии (Василенко-Стражеско), III функциональный класс (NYHA). Рабдомиолиз на фоне терапии розувастатином (с тикагрелором) с острым повреждением почек (миоглобинурия), разрешившийся. Хроническая болезнь почек С3а.

Амбулаторно был рекомендован контроль анализов крови и динамическое наблюдение врачей-специалистов поликлиники. Назначенное лечение: ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, тикагрелор 90 мг 2 р/сут, метопролола сукцинат 75 мг/сут, рамиприл 5 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, эплеренон 50 мг/сут, изосорбида динитрат 20 мг 2 р/сут, эзетимиб 10 мг/сут, алирокумаб 150 мг подкожно 1 р/2 нед, пантопразол 20 мг/сут.

Обсуждение

Терапия статинами является одним из основных путей лекарственного воздействия на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Согласно актуальным клиническим рекомендациям [18] при невозможности приема статинов должно быть рассмотрено назначение селективного ингибитора абсорбции холестерина (эзетимиба) в монотерапии и/или в комбинации с препаратом из группы ингибиторов PCSK9 (алирокумаб/эволокумаб), для которых доказано значимое снижение уровня ХС ЛНП [19]. Однако несомненным преимуществом статинов является доказанное влияние на отдаленный прогноз – снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий [18].

Для лечения пациентов с ОКС наряду с использованием высокодозовой терапии статинами для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе рекомендуется применение антитромбоцитарной терапии. Текущие рекомендации по лечению ОКС предлагают схему двойной антитромбоцитарной терапии, включающую АСК и тикагрелор вместо клопидогрела для профилактики тромбоза стента у пациентов с ОКС [7]. Тикагрелор является конкурентным и обратимым антагонистом аденозиновых рецепторов P2Y₁₂ из группы производных тиенопиридина; он имеет быстрое начало действия и, в отличие от других препаратов группы (клопидогрел

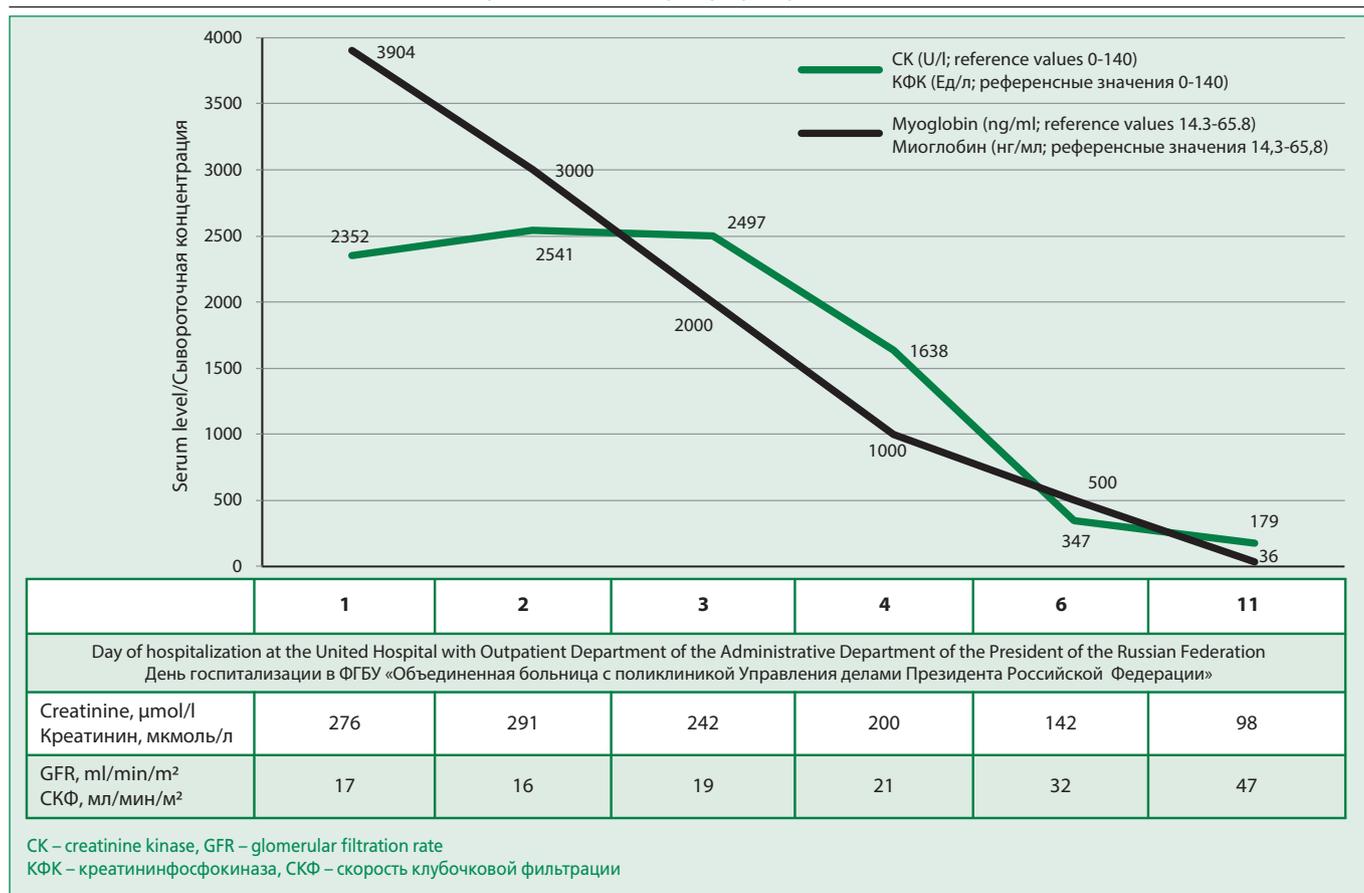


Figure 1. Dynamics of rhabdomyolysis resolution by days of hospital stay

Рисунок 1. Динамика разрешения явлений рабдомиолиза по дням пребывания в стационаре

или прасугрел), не требует метаболической активации, оказывая стабильный и предсказуемый антитромбоцитарный эффект.

Несмотря на очевидные преимущества комбинированной антиагрегантной и гиполипидемической терапии, возможное взаимодействие между статинами и тикагрелором может привести к миопатии и рабдомиолизу [8-17]. В обзорной статье P.T. Kariyanna и соавт. описывают 11 случаев клинически важных лекарственных взаимодействий между статинами и тикагрелором [20]. В тоже время V.M. Kirhmajer и соавт. приводят 8 случаев совместного приема именно розувастатина и тикагрелора, приведшие к рабдомиолизу, которые были зарегистрированы в базе данных о побочных реакциях Всемирной организации здравоохранения [21].

Статин-индуцированный рабдомиолиз в первую очередь зависит от дозы принимаемого статина. Факторами, увеличивающими вероятность развития данного побочного эффекта, являются: пожилой возраст, полиморбидность, сниженная функция почек и полипрагмазия. Особенно это касается сочетанного применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторов АПФ или бло-

каторов рецепторов ангиотензина II), приводящих к транзиторному нарушению функции почек. При этом имеются данные об усиливающих этот побочный эффект межлекарственных взаимодействиях между сартанами и тикагрелором [22]. Более того, риск почечной дисфункции существенно возрастает, если в схеме лечения пациента также присутствуют диуретики и нестероидные противовоспалительные средства.

Обсуждается отдельный механизм, приводящий к ухудшению функции почек под действием тикагрелора, который является антагонистом аденозинового рецептора P2Y₁₂, через ингибирование нуклеозидного транспортера аденозина 1-го типа (ENT1). Ингибирование обратного захвата аденозина тикагрелором приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации за счет сужения афферентной почечной артериолы [23,24]. В исследовании PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes trial) было выявлено повышение концентрации креатинина в сыворотке крови более чем на 30% у четверти пациентов [25]. Причем, у пациентов старше 75 лет при сочетанном приеме блокаторов РААС и при существующей почечной дисфункции степень повышения сывороточного креатинина составила более 50%.

Кроме того, существуют и другие факторы, которые могут привести к повышению концентрации статинов: фармакокинетические взаимодействия на уровне метаболизирующих ферментов (таких как CYP и UGT) [15,17,21] и белков-транспортеров (таких как OATP1B1 и P-гликопротеин) [26-28]. Межлекарственные взаимодействия возможны не только между розувастатином и тикагрелором, но и с другими одновременно назначаемыми лекарствами, конкурирующими на уровне белков-транспортеров, что может приводить к снижению желчной и почечной экскреции розувастатина [15]. Поэтому так важно учитывать фактор лекарственного взаимодействия при полипрагмазии, все чаще встречающейся в настоящее время в клинической практике, тем более – в эпоху COVID-19, когда в схемы лечения были включены новые препараты, обладающие большим спектром НР, что было проанализировано у пациентов с кардиологической и иной соматической патологией [29-31].

Что касается генетической предрасположенности, то она может быть связана с особенностями генов SLCO, кодирующих синтез белков-транспортеров органических анионов (OATP) [26]. Так, по данным фармакогенетического анализа в рамках исследования PLATO было выявлено, что присутствие генетического полиморфизма SLCO1B1 может быть причиной повышения концентраций тикагрелора и розувастатина и риска развития рабдомиолиза [32, 33].

Обсуждение данного клинического случая, безусловно, можно рассматривать как дискуссионную проблему безопасности и эффективности проводимой терапии у такой пациентки. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями оказались наиболее подвержены риску различных осложнений в период пандемии COVID-19 [34]. Пациентка пожилого возраста, вероятно, первоначально получила острое повреждение почек в рамках контраст-индуцированной нефропатии во время первичного ЧКВ в первом стационаре, которое

разрешилось самостоятельно. При этом врачи недооценили риск последующего развития почечной дисфункции [35] и миопатии на фоне назначения розувастатина в максимальной дозе (40 мг/сут), оказавшийся в этой ситуации критичным. Выбор терапии после разрешения рабдомиолиза и восстановления функции почек, безусловно, был не прост, поэтому он был сделан в отношении наибольшей безопасности для пациента и выборе комбинации эзетимиба и ингибиторов PCSK9, что регламентировано актуальными клиническими рекомендациями [18]. Высокий риск повторного развития рабдомиолиза и почечной недостаточности не позволил врачам стационара на столь раннем этапе обсуждать возможность назначения другого статина, например, аторвастатина с постепенным титрованием дозы.

Заключение

У некоторых пациентов одновременный прием тикагрелора и статина через разные механизмы межлекарственных взаимодействий может повлиять на увеличение концентрации статина в плазме и привести к рабдомиолизу. Этому способствуют пожилой возраст пациента, назначение статина в максимальной дозе, наличие почечной дисфункции в анамнезе или высокий риск ее развития (в том числе, в рамках контраст-индуцированной нефропатии), наличие межлекарственных взаимодействий вследствие полипрагмазии у пожилого полиморбидного пациента (особенно – при наличии таких препаратов в схеме лечения, как блокаторы РААС, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства, амиодарон и др.). Следует проявлять осторожность при использовании розувастатина в высоких дозах и антитромбоцитарного препарата тикагрелора.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. World Health Organization: Cardiovascular diseases (CVDs). Key facts [cited 2021 Aug 10]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Roy D, Mahapatra T, Manna K, et al. Comparing effectiveness of high-dose Atorvastatin and Rosuvastatin among patients undergone Percutaneous Coronary Interventions: A non-concurrent cohort study in India. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233230. DOI:10.1371/journal.pone.0233230.
3. Chou R, Dana T, Blazina I, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;316(19):2008-2024. DOI:10.1001/jama.2015.15629.
4. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al.; 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. DOI:10.1161/ATV.0000000000000773.
5. Ould-Nana I, Cillis M, Gizzi M, et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury induced by the association of rosuvastatin and abiraterone: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(1):216-9. DOI:10.1177/1078155220923001.
6. Miller PE, Martin SS. Approach to Statin Use in 2016: an Update. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(5):20. DOI:10.1007/s11883-016-0578-1.
7. Collet JP, Thiele H, Barbato 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa575
8. Kido K, Wheeler MB, Seratnahaei A, et al. Rhabdomyolysis precipitated by possible interaction of ticagrelor with high-dose atorvastatin. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2015;55(3):320-3. DOI:10.1331/JAPhA.2015.14151.
9. Banakh I, Haji K, Kung R, et al. Severe Rhabdomyolysis due to Presumed Drug Interactions between Atorvastatin with Amlodipine and Ticagrelor. *Case Rep Crit Care*. 2017;2017:3801819. DOI:10.1155/2017/3801819.
10. Samuel G, Atanda AC, Onyemeh A, et al. A Unique Case of Drug Interaction between Ticagrelor and Statin Leading to Acute Renal Failure. *Cureus*. 2017;9(8):e1633. DOI:10.7759/cureus.1633.
11. Mrotzek SM, Rassaf T, Totzeck M. Ticagrelor Leads to Statin-Induced Rhabdomyolysis: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2017;18:1238-41. DOI:10.12659/ajcr.905974.
12. New J, Le K, Wong K, et al. A case of acute renal failure and rhabdomyolysis associated with the concomitant use of Ticagrelor, Rosuvastatin and Losartan. *JMS Intern Med* 2017;2:1004 [cited 2021 Aug 14]. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/InternalMedicine/internalmedicine-2-1004.pdf>.
13. Park IS, Lee SB, Song SH, et al. Ticagrelor-induced acute kidney injury can increase serum concentration of statin and lead to concurrence of rhabdomyolysis. *Anatol J Cardiol*. 2018;19(3):225-6. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2017.8200.
14. Sarinic VM, Sandberg L, Hartman J, Caduff-Janosa P. Interaction between rosuvastatin and ticagrelor resulting in rhabdomyolysis. *WHO Pharm News*. 2018;3:10-4 [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://www.who-umc.org/media/164007/rhabdomyolysisweb.pdf>.
15. Danielak D, Karaźniewicz-Łada M, Główska F. Assessment of the Risk of Rhabdomyolysis and Myopathy During Concomitant Treatment with Ticagrelor and Statins. *Drugs*. 2018;78(11):1105-12. DOI:10.1007/s40265-018-0947-x.
16. Martín Navarro JA, Gutiérrez Sánchez MJ, Petkov Stoyanov V, Jiménez Herrero MC. Acute renal failure secondary to rhabdomyolysis in a patient receiving treatment with ticagrelor and atorvastatin. *Neurología (Engl Ed)*. 2019;39(4):448-50. DOI:10.1016/j.neuro.2018.10.012.
17. Sibley RA, Katz A, Papadopoulos J. The Interaction Between Rosuvastatin and Ticagrelor Leading to Rhabdomyolysis: A Case Report and Narrative Review. *Hosp Pharm*. 2021;56(5):537-42. DOI:10.1177/0018578720928262.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
19. Furtado RHM, Giugliano RP. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiol Ther*. 2020;9(1):59-73. DOI:10.1007/s40119-020-00163-w.
20. Kariyanna PT, Haseeb S, Chowdhury YS, et al. Ticagrelor and Statin Interaction Induces Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure: Case reports and Scoping Review. *Am J Med Case Rep*. 2019;7(12):337-41. DOI:10.12691/ajmcr-7-12-9.
21. Vrkić Kirhmajer M, Macolia Šarinić V, Šimičević L, et al. Rosuvastatin-Induced Rhabdomyolysis - Possible Role of Ticagrelor and Patients' Pharmacogenetic Profile. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;123(4):509-18. DOI:10.1111/bcpt.13035.
22. DiNicolantonio JJ, Serebruany VL. Angiotensin receptor blockers worsen renal function and dyspnea on ticagrelor: a potential ticagrelor-angiotensin receptor blocker interaction? *Clin Cardiol*. 2012;35(11):647-8. DOI:10.1002/clc.22063.
23. Cattaneo M, Schulz R, Nylander S. Adenosine-mediated effects of ticagrelor: evidence and potential clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2503-9. DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.031.
24. Modlinger PS, Welch WJ. Adenosine A1 receptor antagonists and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12(5):497-502. DOI:10.1097/00041552-200309000-00003.
25. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al, PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57. DOI:10.1056/NEJMoa0904327.
26. Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol*. 2012;165(5):1260-87. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01724.x.
27. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy*. 2014;34(10):1077-90. DOI:10.1002/phar.1477.
28. Goard CA, Mather RG, Vinepal B, et al. Differential interactions between statins and P-glycoprotein: implications for exploiting statins as anticancer agents. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2936-48. DOI:10.1002/ijc.25295.
29. El Kantar S, Nehme B, Saad P, et al. Derivatization and combination therapy of current COVID-19 therapeutic agents: a review of mechanistic pathways, adverse effects, and binding sites. *Drug Discov Today*. 2020;25(10):1822-38. DOI:10.1016/j.drudis.2020.08.002.
30. Mallhi TH, Khan YH, Adnan AS. Stratification of Acute Kidney Injury in COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(6):2164-7. DOI:10.4269/ajtmh.20-0794.
31. Aygün İ, Kaya M, Alhaji R. Identifying side effects of commonly used drugs in the treatment of Covid 19. *Sci Rep*. 2020;10(1):21508. DOI:10.1038/s41598-020-78697-1.
32. Varenhorst C, Eriksson N, Johansson Å, et al, PLATO Investigators. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36(29):1901-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehv116.
33. Liu JE, Liu XY, Chen S, et al. SLCO1B1 521T & C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(11):1409-16. DOI:10.1007/s00228-017-2318-z.
34. Gaisenk O. Pandemic of Fear or what Statistics Hide: Patients with Cardiovascular Disease are at Increased Risk During COVID-19. *International Cardiovascular Forum Journal*. 2020;2:12-6. DOI:10.17987/icfj.v2i1i0.711.
35. Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30. DOI:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

About the Authors / Сведения об Авторах:

Гайсёнок Олег Владимирович [Oleg V. Gaisenk]
eLibrary SPIN 9742-0638, ORCID 0000-0002-2379-0450
Чичков Юрий Михайлович [Yuri M. Chichkov]
ORCID 0000-0002-0593-5193

Леонова Марина Васильевна [Marina V. Leonova]
eLibrary SPIN 3281-7884, ORCID 0000-0001-8228-1114

Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях – что нового?

Сумин А.Н.*

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые осложнения после некардиальных операций являются ведущей причиной 30-дневной смертности. Потребность в хирургических вмешательствах составляет примерно 5 тыс процедур на 100 тыс населения по расчетам экспертов, риски внесердечных хирургических вмешательств заметно выше у пожилых людей. Следует учитывать, что постарение населения и возросшие возможности медицины неизбежно ведут к увеличению хирургических вмешательств у лиц старшего возраста. Последние годы характеризуются появлением различных национальных и международных рекомендаций с различными алгоритмами оценки и коррекции кардиального риска, а также публикаций по валидации этих алгоритмов. Целью настоящего обзора было представить новые сведения об оценке и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях. Несмотря на предложенные новые шкалы оценки риска, наиболее употребительной остается шкала RCRI, хотя для отдельных категорий больных (при онкопатологии, у лиц старших возрастных групп) показана возможность применения специфических опросников. В оценке функционального состояния предлагается использовать не только субъективную оценку, но и опросник DASI, тест шестиминутной ходьбы и кардиопульмональный нагрузочный тест). На следующем этапе предлагается оценивать биомаркеры, прежде всего, натрийуретические пептиды (BNP или NT-proBNP), при нормальном их уровне – проведение операции, при повышенном – либо дообследование у кардиолога, либо периоперационный скрининг тропонина. В настоящее время преобладает мнение, что нет необходимости обследовать пациентов для выявления скрытых поражений коронарных артерий (неинвазивные тесты, коронароангиография), поскольку это приводит к избыточному обследованию пациентов, задерживает выполнение некардиальной операции. Насколько данный подход имеет преимущество перед использованным ранее, еще предстоит изучить.

Ключевые слова: кардиальный риск, некардиальные операции, сердечно-сосудистые осложнения.

Для цитирования: Сумин А.Н. Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях – что нового? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):591-599. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-04.

Assessment and Correction of the Cardiac Complications Risk in Non-cardiac Operations – What's New?

Sumin A.N.*

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

Cardiovascular complications after non-cardiac surgery are the leading cause of 30-day mortality. The need for surgical interventions is approximately 5,000 procedures per 100,000 population, according to experts, the risks of non-cardiac surgical interventions are markedly higher in the elderly. It should be borne in mind that the aging of the population and the increased possibilities of medicine inevitably lead to an increase in surgical interventions in older people. Recent years have been characterized by the appearance of national and international guidelines with various algorithms for assessing and correcting cardiac risk, as well as publications on the validation of these algorithms. The purpose of this review was to provide new information about the assessment and correction of the risk of cardiac complications in non-cardiac operations. Despite the proposed new risk assessment scales, the RCRI scale remains the most commonly used, although for certain categories of patients (with oncopathology, in older age groups) the possibility of using specific questionnaires has been shown. In assessing the functional state, it is proposed to use not only a subjective assessment, but also the DASI questionnaire, 6-minute walking test and cardiopulmonary exercise test). At the next stage, it is proposed to evaluate biomarkers, primarily BNP or NT-proBNP, with a normal level – surgery, with an increased level – either an additional examination by a cardiologist or perioperative troponin screening. Currently, the prevailing opinion is that there is no need to examine patients to detect hidden lesions of the coronary arteries (non-invasive tests, coronary angiography), since this leads to excessive examination of patients, delaying the implementation of non-cardiac surgery. The extent to which this approach has an advantage over the previously used one remains to be studied.

Keywords: cardiac risk, non-cardiac surgery, cardiovascular complications.

For citation: Sumin A.N. Assessment and Correction of the Cardiac Complications Risk in Non-cardiac Operations – What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):591-599. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-04.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): an_sumin@mail.ru

Введение

Потребность в хирургических вмешательствах по расчетам экспертов составляет примерно 5 тыс процедур на 100 тыс населения [1]. Сердечно-сосудистые осложнения после некардиальных операций являются ведущей причиной 30-дневной смертности [2]. В США при госпитализациях по поводу некардиальных хи-

рургических вмешательств у взрослых общая частота периоперационной смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта составила 3,0% [3], а повреждение миокарда – у 20% пациентов [4]. Более того, у одного из пяти пациентов с высоким риском (≥ 65 лет или ≥ 45 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе), перенесших некардиохирургическое вмешательство, развивается одно или несколько основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) в течение года

Received/Поступила: 28.02.2022

Accepted/Принята в печать: 25.03.2022

после операции, риск MACE остается повышенным в течение примерно 5 мес после несердечной операции [5]. Хотя пожилые люди (старше 65 лет) составляли половину госпитализаций в США, у них чаще всего возникают сердечно-сосудистые осложнения (72,6% от всех случаев): больные 75–84 лет и ≥85 лет имели более высокий риск MACE (4,5% и 6,9%), чем в возрасте 65–74 лет (2,8%) и 45–64 лет (1,7%) [6]. Это подчеркивает риски внесердечных хирургических вмешательств у пожилых людей, что требует повышенного внимания для улучшения периоперационных результатов, поскольку постарение населения и возросшие возможности медицины неизбежно ведут к увеличению хирургических вмешательств у лиц старшего возраста.

Последние годы характеризуются появлением новых рекомендаций в смежных областях (диагностика и лечение хронического коронарного синдрома [7], четвертое универсальное определение инфаркта миокарда [8]), а также публикацией большого числа работ по оценке риска некардиальных операций. Эксперты пришли к различным алгоритмам оценки и коррекции кардиального риска [9–11], несмотря на одинаковый исходный набор результатов исследований, что отражено в недавних обзорах [12, 13]. Следствием этого стали публикации по валидации новых алгоритмов и их сопоставлению с существовавшими ранее рекомендациями. Вышеперечисленное послужило основанием для данного обзора, целью которого было представить новые сведения об оценке и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях.

Новые подходы/алгоритмы оценки кардиального риска

В рекомендациях ESC/ESA [9] ключевую роль в алгоритме оценки кардиального риска играет *классификация некардиальных операций по степени риска* (т.е. низкого, промежуточного и высокого риска). Поскольку есть данные о снижении риска отдельных операций в предыдущие периоды оценки (например, с 2004 по 2013 г. [3]), то B.R. Peterson и соавт. [14] в своей работе предприняли попытку исследовать и классифицировать кардиальный риск плановых внесердечных операций за 2018 г. При анализе 807 413 некардиальных операций из национальной программы повышения качества хирургической помощи США сердечно-сосудистые события (30-дневная смертность от всех причин, инфаркт миокарда или остановка сердца – MACE) возникли в 0,5% случаев, при операциях низкого риска – в 0,26%, при среднем риске – в 0,96% и при повышенном риске – в 2,12% случаев. Авторы заключают, что многие внесердечные операции, ранее относившиеся к категории повышенного сердечного риска, имеют более низкий риск кар-

диальных осложнений. Операции повышенного риска составили 10,7% от общего числа процедур и 45,1% от общего числа послеоперационных MACE [14].

Например, текущие рекомендации ESC/ESA указывают, что основные ортопедические операции (на бедре и позвоночнике), а также крупные урологические и гинекологические процедуры связаны с промежуточным риском развития MACE (в диапазоне 1–5%) [9]. В отличие от этих представлений в исследовании Peterson BR и соавт. [14] ортопедические, спинальные, урологические и гинекологические операции чаще всего ассоциировались с низким риском (<1%) развития MACE после операций (за некоторыми исключениями, такими как операции на почках и мочевом пузыре, на тазобедренном суставе). Даже операции с повышенным риском развития MACE – открытая хирургия пищевода и пневмонэктомия (3,6% и 2,9% соответственно), имели более низкий риск развития неблагоприятных сердечных событий, чем указано в рекомендациях ESC/ESA (>5% для обеих этих процедур) [9]. Авторы статьи считают, что модели, оценивающие сердечный риск внесердечных хирургических вмешательств, требуют периодического обновления по мере улучшения исходов [14]. Эксперты ESC/ESA также в свое время изменили классификацию хирургических операций [9], но больше вмешательств отнесли к категории повышенного риска.

В ретроспективном исследовании оценили – насколько классификация некардиальных операций по степени риска подходит для больных в течение года после имплантации стента с лекарственным покрытием. При операциях низкого риска MACE выявлена в 0,6% случаев, при промежуточном риске – в 1,2%, при операциях высокого риска – у 3,4% больных, а развитие комбинированной конечной точки (смертность и инфаркт миокарда) – в 1,5%, 4,6%, 14,9% случаев, что вполне согласуется с предложенной классификацией ESC/ESA [15].

Хотя ранее предложено использовать несколько клинических шкал в оценке риска некардиальных операций (RCRI, NSQIP MICA и ACS NSQIP [9, 10]), продолжаются попытки как использования дополнительных шкал, так и разработки новых. С этой целью при ретроспективной оценке результатов некардиальных операций применяли шкалу CHA₂DS₂-VASc [16]. Вероятность развития композитной конечной точки (ИМ, ишемические события, острая сердечная недостаточность, аритмия, инсульт и/или смерть) повышалась при возрастании значений RCRI и CHA₂DS₂-VASc. При этом шкала CHA₂DS₂-VASc имела лучшую предиктивную способность, чем RCRI (C=0,765 и C=0,668, соответственно, p=0,011). Добавление CHA₂DS₂-VASc к RCRI дополнительно увеличивало C-статистику до 0,774, что способствовало реклассификации риска

по сравнению со шкалой RCRI [16]. Включение шкалы CHA₂DS₂-VASc в процесс принятия клинических решений при некардиальных вмешательствах требует дальнейших исследований.

Для улучшения прогнозирования риска развития инсульта после некардиальных операций на основе данных 1 165 750 хирургических пациентов предложен новый калькулятор [17]. В модель были включены следующие факторы: возраст, ишемическая болезнь сердца в анамнезе, инсульт в анамнезе, неотложная операция, дооперационный уровень натрия в сыворотке (≤ 130 мэкв/л, > 146 мэкв/л), креатинин $> 1,8$ мг/дл, гематокрит $\leq 27\%$, класс по ASA и тип операции. Исходами были послеоперационный 30-дневный инсульт, серьезные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, остановка сердца или инсульт) и 30-дневная смертность. Модель имела высокую прогностическую точность с площадью под ROC-кривой для инсульта (0,869-0,876), серьезных сердечно-сосудистых событий (0,871-0,868) и 30-дневной смертности (0,922-0,925) [17]. Тем не менее, данный калькулятор пока находится в разработке и его не рекомендуют для применения в клинических целях (<https://www.predictionmodel.org/>).

В когорте больных исследования MANAGE в Испании выявили предоперационные факторы, ассоциированные с повреждением миокарда после некардиальных операций (ПМНО): возраст, класс по ASA и операция на сосудах [18]. Среди всех больных исследования MANAGE (35 815 пациентов) проведена оценка частоты сердечных осложнений, включая ПМНО, по классам риска RCRI. Первичная конечная точка (комбинация ПМНО, инфаркта миокарда, нефатальной остановки сердца или сердечной смерти в течение 30 дней после операции) возникла у 13,2% пациентов; по классам RCRI I-IV выявлена в 8,2%, 15,4%, 26,6% и 40,2% случаев. Вторичная конечная точка (без ПМНО) выявлена в 3,3% случаев, с частотой 1,6%, 4,0%, 7,9% и 12,9% соответственно. В 35% случаев первичная конечная точка и в 26,9% - вторичная конечная точка произошли у пациентов без факторов риска RCRI. Соответственно, только оценки RCRI недостаточно для проведения послеоперационного кардиомониторинга, поскольку у 1 из 12 пациентов в возрасте ≥ 45 лет без каких-либо факторов риска RCRI возникают кардиальные осложнения после внесердечных операций, и большинство из осложнений были бы пропущены без систематического определения тропонина [19]. Это исследование также ясно показывает, что шкала RCRI бесполезна для прогнозирования послеоперационного повреждения миокарда [20], и необходимы дальнейшие исследования для уточнения периоперационного ведения пациентов с промежуточным риском (например, изучение BNP [21] или проведение эхокардио-

графии, шкала активности Дьюка [22]). В то же время в недавно опубликованном систематическом обзоре [23] отмечено, что ни одна из других моделей оценки риска не показала лучших результатов в прогнозировании MACE, чем RCRI. Прогностическая эффективность не была лучше для CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, R₂CHADS₂, индекса Голдмана, индекса Детского или VSG-CRI по сравнению с RCRI для любого исхода. В отдельных прогнозах новые шкалы превосходили RCRI: ACS-NSQIP-MICA для инфаркта миокарда и остановки сердца, ACS-NSQIP-SRS – для прогнозирования смертности от всех причин.

При обследовании больных перед некардиальными операциями практические врачи редко используют документирование с помощью имеющихся шкал и зачастую используют клиническую оценку пациентов с субъективной оценкой риска [24]. При сопоставлении субъективной оценки с тремя ранее опубликованными шкалами для прогнозирования 30-дневной смертности (P-POSSUM, SRS и SORT) оказалось, что клиницисты использовали только субъективную оценку в 88,7% случаев. Все методы оценки завышали риск, но шкала SORT продемонстрировала наилучшие результаты (AUC=0,90, для P-POSSUM=0,89, для SRS=0,85). Субъективная клиническая оценка показала хорошую дискриминацию (AUC =0,89), которая не отличалась от данных по шкале SORT, а сочетание субъективной оценки и данной шкалы улучшило оценку периоперационного риска (AUC=0,92) [25].

У отдельных категорий пациентов использовали и другие шкалы для оценки предоперационного риска. Так, проведен метаанализ возможностей гериатрической помощи (комплексная гериатрическая оценка и вмешательства, направленные на коррекцию когнитивных функций и хрупкости) повлиять на результаты некардиальных операций. При анализе 11 исследований показано, что при несердечных операциях высокого риска эти модели лечения не показали какого-либо влияния на частоту делирия, длительность госпитализации, повторные госпитализации и смертность в течение 30 дней у гериатрических пациентов [26]. При оценке шкалы Hospital Frailty Risk Score (HFRS) в когорте из 712 808 больных при некардиальных операциях в 86,3% случаев выявлен низкий риск хрупкости, в 10,7% – средний риск и в 3,1% – высокий риск. Промежуточные и высокие баллы по шкале HFRS были связаны с повышенным риском развития смерти, инфаркта миокарда или остановки сердца в течение 30 дней после операции (отношение шансов 1,61), а также с повышенными рисками длительного пребывания в больнице, госпитальной летальности и летальности в течение одного года [27]. Также существуют еще дополнительные шкалы оценки риска при отдельных заболеваниях: шкала ThRCRI при раке легких [28],

шкала (P)-POSSUM в гепатопанкреатобилиарной хирургии, хотя они и уступают результатам, полученным при кардиопульмональном тесте [29].

Функциональная оценка

Хотя оценка функциональной способности пациентов была неотъемлемым этапом процесса принятия решения относительно оптимальной периоперационной помощи в международных рекомендациях [9, 10], до недавнего времени отсутствовали прямые доказательства порогового значения в четыре метаболических эквивалента (MET) как критерия проведения или непроведения дальнейшего обследования [10]. Результаты исследования METS [13], показали, что субъективная оценка функционального состояния больных перед операцией неспособна уверенно выявить больных с пороговым уровнем менее 4 MET при нагрузочном тесте [30]. Недавнее исследование у больных старше 60 лет показало, что субъективно оцененная функциональная способность являлась предиктором послеоперационного повреждения миокарда, инфаркта миокарда и смертности в течение года, но не имела дополнительной ценности по сравнению с другими предоперационными предикторами при добавлении в модель множественной логистической регрессии [31]. Поэтому закономерно появление новых публикаций, направленных на объективизацию функциональной оценки и дальнейшее изучение ее прогностической значимости.

В одной из когорт исследования METS было показано, что уменьшение дистанции при тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ) ассоциировано с увеличением риска умеренных или тяжелых осложнений после некардиальных операций, но не с повреждением миокарда или 30-дневной смертностью [32]. Ранее было установлено, что показатели по шкале DASI ассоциированы с развитием летального исхода и/или инфаркта миокарда после некардиальной операции [30]. При дальнейшем анализе было показано, что значения по шкале DASI > 34 баллов были связаны со снижением вероятности 30-дневной смерти или повреждения миокарда, а также смерти в течение 1 года. В то же время самооценка функциональной способности < 34 баллов по шкале DASI ассоциировалась с повышенным риском развития 30-дневной смерти, инфаркта миокарда, а также развития умеренных и тяжелых осложнений [22]. Riedel B. и соавт. [33] создали модифицированный вариант шкалы DASI, состоящий из пяти вопросов, которые преимущественно прогнозируют значения анаэробного порога > 11 мл/кг×мин и максимального потребления кислорода (МПК) > 16 мл/кг×мин при проведении кардиопульмонального теста (КПТ). Эти параметры были включены в сокращенную шкалу M-DASI-5Q и сохранили полезность

так же, как при прогнозировании этих показателей по сравнению с исходной шкалой DASI из 12 вопросов. Соответственно, данная краткая версия шкалы (M-DASI-Q5) представляет собой простой скрининговый инструмент для дальнейшей предоперационной оценки [33].

Действительно, КПТ остается золотым стандартом оценки функционального статуса в предоперационном периоде. В мета-анализе 52 исследований с включением 10 030 пациентов показано, что более высокие значения анаэробного порога и МПК были ассоциированы с отсутствием послеоперационных осложнений [34]. В то же время в систематическом обзоре выявлена неоднозначная эффективность КПТ в прогнозировании неблагоприятных событий при некардиальных операциях. Для анаэробного порога расчетная чувствительность варьировалась от 20 до 100% при использовании для прогнозирования риска смертности с высоким отрицательным прогностическим значением (96-100%). Напротив, положительная прогностическая ценность была плохой (2,9-42,1%). Аналогичные закономерности наблюдались для МПК (чувствительность 85,7-100%, положительная прогностическая ценность 2,7-5,9%) и соотношения VE/VCO₂ (чувствительность 27,8%-100%, положительная прогностическая ценность 3,4-7,1%) со смертностью. То есть, в целом способность КПТ «исключать» послеоперационные осложнения лучше, чем прогнозировать их, что следует учитывать в предоперационной стратификации риска [35].

Как показали результаты недавнего систематического обзора [36], в когорте пожилых больных при абдоминальной хирургии в наибольшей степени с послеоперационными результатами были ассоциированы данные КПТ. Возможной альтернативой КПТ являются ТШХ и тест челночной ходьбы (ходьба по ровной поверхности между двумя точками с возрастающей скоростью), которые также предсказали развитие послеоперационных осложнений в двух исследованиях. Тесты с оценкой мышечного статуса имели ограниченную ценность для прогнозирования риска. К сожалению, ни в одном исследовании не сравнивались различные физические тесты, поэтому это уже задача будущих исследований в отношении послеоперационных результатов у пожилых хирургических пациентов [36].

Периоперационная оценка функционального состояния имеет и другие аспекты, не ограниченные предсказанием смерти и осложнений, возникающих в течение 30 послеоперационных дней. Не менее важны послеоперационные исходы, ориентированные на пациента [37], поскольку у больных часто встречается послеоперационный функциональный спад [38]. При вторичном анализе исследования METS при оценке с помощью шкалы EuroQoL5 снижение хотя бы одной

функции (подвижность, самообслуживание или способность вести обычную деятельность) отмечено в 40% случаев через 30 дней и у 24% больных через – 1 год. Более низкая предоперационная физическая подготовка была связана со снижением самооценки функционального состояния в течение 1 года после операции. Также послеоперационные осложнения средней или тяжелой степени сопровождались функциональным снижением на 30-е сут после операции [39]. Кроме того, у больных после сосудистых операций функциональное состояние, определенное при выписке из больницы тесно связано с внебольничной летальностью и частотой повторных госпитализаций. Самый низкий функциональный статус у пациентов был связан с 6,76-кратным увеличением риска 90-дневной смертности по сравнению с пациентами с самым высоким функциональным статусом, а также с увеличением в 1,5 раза риска повторной госпитализации в течение 30 дней. Требуются дальнейшие исследования для ответа на вопрос – возможно ли путем улучшения функционального состояния предотвратить неблагоприятные исходы в послеоперационном периоде [40]. Тем не менее, в мета-анализе 29 исследований показано, что предоперационные физические тренировки улучшают физическую форму и снижают риск развития послеоперационных пульмональных осложнений при минимальном использовании ресурсов больницы, независимо от типа вмешательства и выполняемой операции [41].

Неинвазивные тесты

В связи с изменением подходов к диагностике и лечению обструктивных поражений при ишемической болезни сердца (ИБС) [7], а также с учетом противоречивых данных по использованию неинвазивных тестов в исследованиях предыдущих лет [42-44], происходит переключение внимания на другие методы в предоперационной оценке (функциональная оценка, биохимические маркеры). Тем не менее, несколько регистровых исследований заслуживают внимания.

При изучении факторов, влияющих на объем предоперационного обследования, проанализирована роль консультаций кардиологов. Анализ медицинских карт бессимптомных пациентов, которым проведены некардиальные операции низкого и среднего риска показал, что предварительное обследование по поводу ИБС выполнено у 3,9% пациентов. В 24% случаев пациентам была проведена консультация кардиолога, среди этих пациентов прошли обследование по поводу ИБС 15,1% по сравнению с 0,34% пациентов без кардиологического обследования. То есть, неадекватное тестирование для исключения ИБС редко проводится у бессимптомных пациентов, перенесших операции малого и среднего риска, тем не менее, консультация

кардиолога существенно увеличивает вероятность необходимости для пациента пройти обследование по поводу ИБС [45]. С другой стороны, в более старшей возрастной группе при осмотре кардиологом больных перед онкологическими операциями дополнительное обследование было назначено чаще (в 28% случаев), преимущественно в виде инвазивной коронароангиографии (у 21,6% больных). При этом значимое обструктивное поражение коронарных артерий выявлено в 6,8% случаев и проведена реваскуляризация миокарда до онкологической операции в 4% случаев. Подобная диагностическая и лечебная тактика позволила до минимума снизить число периоперационных кардиальных осложнений [46]. В то же время необходимо отметить, что чрезмерный скрининг, в том числе выполнение инвазивной коронароангиографии у онкологических пациентов может привести к необоснованному отказу или затягиванию операции по основному заболеванию. По-видимому, в таких случаях возникает необходимость определения диагностической и лечебной тактики в рамках мультидисциплинарной команды, вплоть до проведения симультанных операций [47].

При анализе когорты из 118 552 больных, прошедших предоперационное обследование, предоперационное стресс-тестирование проведено в 5,2% случаев. Ключевыми факторами, связанными с предоперационным нагрузочным тестированием, были прогнозируемый хирургический риск, функциональное состояние пациента, предыдущий диагноз ишемической болезни сердца, курение и индекс массы тела. Пациентов обследовали чаще перед операциями на аорте, периферических сосудах или урологических вмешательствами, чем перед другими хирургическими вмешательствами. Отмечено снижение частоты стресс-тестов за период наблюдения: визит в 2008 г. привел бы к стресс-тестированию в 3,5% случаев, тогда как визит в 2018 г. – в 1,3% случаев [48].

В ретроспективном анализе проведена оценка риска отрицательного результата кардиального стресс-теста перед проведением сосудистых операций. При операциях на аорте у пациентов с отрицательным результатом стресс-тестов вероятность развития послеоперационного инфаркта миокарда или смерти была больше соответственно на 37% и 52%, по сравнению с пациентами, отобранными для непосредственного проведения операции без тестирования. При других видах операций выявлена одинаковая вероятность перенесения события независимо от того, был ли у них отрицательный результат стресс-теста или они перешли непосредственно к хирургическому вмешательству без стресс-теста [49]. Это подчеркивает факт, что отрицательный результат предоперационного стресс-теста не должен ослаблять беспокойства по по-

воду неблагоприятного исхода, поскольку у этих пациентов сохраняется значительная вероятность сердечных событий. С другой стороны, по-видимому, данные результаты подтверждают известные ограничения неинвазивных стресс-тестов в предоперационной оценке сосудистых больных [42]. Вполне согласуются с данным заключением результаты исследования по влиянию нагрузочного тестирования на снижение частоты сердечных событий после пластики аневризмы брюшной аорты [50]. Частота MACE составила 1,8% после эндоваскулярного протезирования аорты и 11,6% после открытой операции, летальность в течение 1 года составила 4,6% и 6,6%, соответственно. Медицинские центры с наиболее частым стресс-тестированием имели более высокую скорректированную вероятность MACE после EVAR (отношение рисков 1,78) и OAR (отношение рисков 1,99), но схожую годовую смертность по сравнению с центрами с наиболее редким использованием стресс-тестов. При этом риск операции по шкале VSG-CRI не отличался между центрами с высоким и низким уровнем стресс-тестирования [50]. Также при оценке нарушений перфузии миокарда отмечено, что ее результаты не смогли улучшить классификацию риска для пациентов перед большими некардиальными операциями при сравнении с данными, основанными на использовании возраста, RCRI и хирургической приоритетности [51]. Возможно, что значение рутинных стресс-тестов перед проведением сосудистых операций следует пересмотреть, а стресс-тесты следует использовать более избирательно, в том числе, учитывая затраты на широкомасштабное тестирование. По-видимому, для оценки предоперационного риска имеет смысл использовать КТ-ангиографию коронарных артерий, которая при прямом сопоставлении показала лучшую прогностическую эффективность по сравнению со стресс-эхокардиографией [52].

Необходимо также отметить, что в последних рекомендациях ESVS [53] транслируется мнение о нецелесообразности дополнительного обследования у пациентов со стабильной ИБС и проведения превентивной реваскуляризации, в частности, у пациентов с известной коронароангиографии, в том числе с поражением ствола левой коронарной артерии и с низкой фракцией выброса левого желудочка. Складывается впечатление, что эти современные рекомендации отражают какое-то новое знание по данному вопросу, однако при анализе текста данных рекомендаций, можно отметить, что они ссылаются на 2 давних рандомизированных исследования с приведением ссылки только на одно из них [54], которое опубликовано 15 лет назад и имело серьезные ограничения (включение больных низкого риска, исключение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии). Похоже, что вторым

исследованием, на которое в рекомендациях не ссылаются, но к которому относится характеристика пациентов (наличие трехсосудистого поражения, стенозов ствола левой коронарной артерии, низкая фракция выброса левого желудочка) является исследование DECREASE-V, результаты которого подвергнуты сомнению комитетом по научной этике университета ERASMUS [55]. В то же время в рекомендациях ESVS не учитываются результаты исследования Мопасо М. и соавт. [56], в котором получены результаты в пользу превентивной реваскуляризации миокарда. Также следует учитывать регистровые и когортные исследования отечественных авторов, в которых стратегия лечения с превентивной реваскуляризацией миокарда эффективно снижала число периоперационных инфарктов миокарда и летальных исходов [13]. Поэтому возникают сомнения в действительной актуальности мнения разработчиков этих рекомендаций в вопросе превентивной реваскуляризации миокарда, что заставляет задуматься - возможно ли отказываться от предоперационного обследования и реваскуляризации миокарда у данной категории больных?

Биомаркеры

Интерес к периоперационному изучению биомаркеров обусловлен несколькими факторами. Во-первых, необходимость проведения неинвазивных тестов перед операцией стала вызывать сомнения, как показано в предыдущем разделе. Во-вторых, только оценка в динамике тропонина способна выявить бессимптомное повреждение миокарда при некардиальных операциях. В-третьих, показана ассоциация повышения предоперационного уровня BNP/NT-proBNP при некардиальных операциях не только с уровнем 30-дневной сосудистой смерти и ПМНО, но и с общей 30-дневной смертностью (при NT-proBNP < 100 пг/мл летальный исход развивался в 0,3% случаев; при 100-200 пг/мл – в 0,7%; при 200-1500 пг/мл – в 1,4% и при более 1500 пг/мл – в 4,0% случаев) [57]. Также в систематическом обзоре было отмечено, что BNP и NT-proBNP при изолированном использовании могут иметь более высокую дискриминационную эффективность, чем RCRI [23]. Поэтому, в частности, в Канадских рекомендациях при некардиальных операциях вместо неинвазивных тестов предложено предоперационное измерение BNP или NT-proBNP у пациентов в возрасте 65 лет и старше или у пациентов в возрасте 45-54 лет с выраженным поражением коронарных артерий или с наличием ≥ 1 балла по шкале RCRI. При повышении уровня NT-proBNP (>300 нг/л) или BNP (>92 нг/л) рекомендуется ежедневное измерение тропонина в течение 48-72 ч после операции [11]. Такой отказ от традиционного алгоритма предоперационной оценки и коррекции риска (т.е. исключение неинвазивных и инва-

живных тестов, реваскуляризации миокарда и т.п.) нуждается в проверке, но до настоящего времени таких исследований не опубликовано. Можно отметить только исследование P. Gouda и соавт. [58], по изучению приверженности врачей в одной из Канадских провинций к выполнению этих национальных рекомендаций. Несмотря на то, что все пациенты должны были пройти скрининг натрийуретических пептидов, только 7,8% прошли данное тестирование; это не было заметным изменением по сравнению с базовой практикой (2013 г.). Кроме того, только у одной трети пациентов с предоперационным повышенным уровнем натрийуретического пептида проводился послеоперационный мониторинг тропонина [58].

В других странах придерживаются другого подхода, например, предложен так называемый «Швейцарский алгоритм» [12]. Оценка уровня BNP или NT-proBNP проводилась у пациентов с низким функциональным статусом, при нормальных значениях они могут быть подвергнуты хирургическому вмешательству без дальнейшего тестирования. Пациенты с повышением BNP или NT-proBNP относятся к группе высокого риска и должны пройти кардиологическое обследование (в соответствии с текущими европейскими и американскими рекомендациями), а в периоперационном периоде – оценку динамики уровня тропонинов. При срочном хирургическом вмешательстве исследование биомаркеров предлагается проводить аналогичным образом, однако в этих случаях – без кардиологического обследования [12].

Если необходимость дооперационной оценки BNP/NT-proBNP сомнений вызывает мало, то к динамическому наблюдению после операции это пока не относится. Даже после неосложненной операции и послеоперационного периода концентрации NT-proBNP заметно увеличиваются у здоровых взрослых пациентов. Этиология послеоперационного повышения NT-proBNP в настоящее время неизвестна и может быть многофакторной [59]. Появились также единичные работы по изучению других биомаркеров: соотношение тромбоцитов к лимфоцитам и нейтрофилов к лимфоцитам, показатели системного воспаления [60-62], уровень миоглобина [63] были ассоциированы с периоперационными осложнениями при некардиальных операциях. Однако требуются дополнительные более масштабные исследования для изучения возможности их использования в клинике.

Периоперационное повреждение миокарда

После включения данного термина в клиническую практику в 4-м универсальном определении инфаркта миокарда [8] существенно возросло число публикаций по данной теме [5,64,65], в том числе недавно были

опубликованы обзоры [66] и мнение экспертов Американской кардиологической ассоциации [67]. ПМНО, хотя и протекает преимущественно бессимптомно, сопряжено с высоким риском летального исхода в течение 30 дней после операции [68], и поскольку в настоящее время подчеркивается необходимость выявления ПМНО, для этого предложен периоперационный скрининг тропонина у больных высокого риска [11,67]. Однако доказательная база по терапии ПМНО в настоящий момент отсутствует, только в одном исследовании (MANAGE) изучали применение дабигатрана у данной категории больных, остальные рекомендации (назначение статинов, антитромботическая терапия, неинвазивные кардиальные тесты) основаны на мнении экспертов [67]. Тем не менее, регистровые исследования показали, что частота развития ПМНО после больших сосудистых операций (как открытых, так и эндоваскулярных) снизилась за последние 15 лет, что было ассоциировано с увеличением предоперационного использования статинов [69]. В клинической практике по данным P. Gouda и соавт. [53] среди больных с повышением уровня тропонина после некардиальных операций новые назначения статинов отмечены в 7,7% случаев, бета-адреноблокаторов в 12% и ингибиторов АПФ – в 4,6% случаев. Несмотря на то, что выявлено положительное влияние наблюдения специалистов на смертность (6,6% против 13% без такого наблюдения), но только 10% пациентов с повышенным уровнем тропонина после операции находились под наблюдением кардиолога/терапевта. Это свидетельствует о необходимости разработки системы для выявления ПМНО и последующего наблюдения за такими пациентами [65].

В настоящее время подчеркивается, что многие клинически значимые вопросы о патофизиологии ПМНО, предоперационной стратификации риска и послеоперационном ведении остаются без ответа. Именно в данном направлении запланирован и проводится целый ряд рандомизированных исследований, которые позволят как уточнить генез ПМНО, так и разработать методы их профилактики лечения [67]. Например, в исследовании POISE-3 изучается влияние стратегий предотвращения периоперационной гипотензии по сравнению с терапией артериальной гипертензии и транексамовой кислоты по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые события (включая ПМНО). В COP-AF и COPMAN проверяются потенциальные преимущества противовоспалительного лечения колхицином, у пациентов, перенесших внесердечные операции. В исследовании PROTECT будет оцениваться влияние периоперационного регулирования температуры на частоту развития ПМНО. Также в двух исследованиях будет проводиться систематическая КТ-ангиография коронарных артерий у пациентов с ПМНО

для определения распространенности значительных стенозов коронарных артерий [67].

Заключение

В настоящее время в вопросе оценки и коррекции риска некардиальных операций мнение экспертов, а также национальных и международных рекомендаций различается весьма заметно. С одной стороны, продолжается совершенствование шкал предоперационной оценки риска, с другой – высказываются предложения по совершенствованию алгоритма предоперационного обследования. В настоящее время преобладает мнение, что нет необходимости обследовать пациентов для выявления скрытых поражений коронарных артерий (неинвазивные тесты, коронароангиография), поскольку это приводит к избыточному обследованию, задерживает выполнение некардиальной операции, и не влияет существенно на число периоперационных осложнений, хотя последнее утверждение все-таки является спорным [13]. Соответственно, основное внимание уделяется выявлению признаков, позволяющих без уточнения кардиального диагноза проводить некардиальные операции. Прежде всего, это оценка

функционального состояния (не только субъективная оценка, но и опросник DASI, проведение ТШХ и, наконец, кардиопульмональный нагрузочный тест). На следующем этапе предлагается оценивать биомаркеры, прежде всего BNP или NT-proBNP, при нормальном уровне – проведение операции, при повышенном – либо дообследование у кардиолога (согласно традиционным рекомендациям ESC или ACC/AHA), либо периоперационный скрининг тропонина. В последнем случае акцент делается не на предотвращении периоперационных неблагоприятных событий (например, путем медикаментозной терапии или превентивной реваскуляризации), а на выявлении бессимптомного периоперационного повреждения миокарда. Насколько данный подход имеет преимущество перед использованным ранее предстоит еще изучить. Также не вызывает сомнения, что накопившиеся научные данные требуют разработки новых рекомендаций по данному вопросу, как международных (европейских), так и отечественных.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

- Rose J, Weiser TG, Hider P, et al. Estimated need for surgery worldwide based on prevalence of diseases: a modelling strategy for the WHO Global Health Estimate. *Lancet Glob Health*. 2015;3(2):13-20. DOI:10.1016/S2214-109X(15)70087-2.
- Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ*. 2019;191(30):E830-E837. DOI:10.1503/cmaj.190221.
- Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):181-7. DOI:10.1001/jamacardio.2016.4792.
- Smilowitz NR, Redel-Traub G, Hausvater A, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev*. 2019;27(6):267-73. DOI:10.1097/CRD.0000000000000254
- Szargy L, Puelacher C, Lurati Buse G, et al; BASEL-PMI Investigators. Incidence of major adverse cardiac events following non-cardiac surgery. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;10(5):550-8. DOI:10.1093/ehjacc/zaaa008.
- Banco D, Dodson JA, Berger JS, Smilowitz NR. Perioperative cardiovascular outcomes among older adults undergoing in-hospital noncardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(10):2821-30. DOI:10.1111/jgs.17320.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431. DOI:10.1093/eurheartj/ehu282.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-137. DOI:10.1016/j.jacc.2014.07.944.
- Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients who undergo noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32. DOI:10.1016/j.cjca.2016.09.008.
- Yurttas T, Hidayet R, Filipovic M. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *J Clin Med*. 2020;9(2):351. DOI:10.3390/jcm9020351.
- Sumin A.N. Actual Issues of the Cardiac Complications Risk Assessment and Correction in Non-Cardiac Surgery. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):749-58 (In Russ.) [Сумин А.Н. Актуальные вопросы оценки и коррекции риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(5):749-58]. DOI:10.20996/1819-6446-2020-10-08.
- Peterson BR, Cotton A, Foy AJ. Reevaluating the Cardiac Risk of Noncardiac Surgery Using the National Surgical Quality Improvement Program. *Am J Med*. 2021;134(12):1499-505. DOI:10.1016/j.amjmed.2021.07.016.
- Norderud K, Egholm G, Thim T, et al. Validation of the European Society of Cardiology and European Society of Anaesthesiology non-cardiac surgery risk score in patients treated with coronary drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(1):22-7. DOI:10.1093/ehjqcco/qcy032.
- Chu SY, Li PW, Fan FF, et al. Combining CHA2DS2-VASc score into RCRI for prediction perioperative cardiovascular outcomes in patients undergoing non-cardiac surgery: a retrospective pilot study. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):276. DOI:10.1186/s12871-021-01496-2.
- Woo SH, Marhefka GD, Cowan SW, Ackermann L. Development and Validation of a Prediction Model for Stroke, Cardiac, and Mortality Risk After Non-Cardiac Surgery. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(4):e018013. DOI:10.1161/JAHA.120.018013.
- Serrano AB, Gomez-Rojo M, Ureta E, et al. Preoperative clinical model to predict myocardial injury after non-cardiac surgery: a retrospective analysis from the MANAGE cohort in a Spanish hospital. *BMJ Open*. 2021;11(8):e045052. DOI:10.1136/bmjopen-2020-045052.
- Roshanov PS, Sessler DI, Chow CK, et al. Predicting Myocardial Injury and Other Cardiac Complications After Elective Noncardiac Surgery with the Revised Cardiac Risk Index: The VISION Study. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1215-24. DOI:10.1016/j.cjca.2021.03.015.
- Beattie WS. A Simple, Reliable, and Validated Preoperative Cardiac Risk Index. *Can J Cardiol*. 2021;37(8):1159-62. DOI:10.1016/j.cjca.2021.06.009.
- Rodseth RN, Buse GAL, Bolliger D, et al. The predictive ability of preoperative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):522-9. DOI:10.1016/j.jacc.2011.04.018.
- Wijeyesundera DN, Beattie WS, Hillis GS, et al. Integration of the Duke Activity Status Index into preoperative risk evaluation: a multicentre prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2020;124(3):261-70. DOI:10.1016/j.bja.2019.11.025.
- Vernooij LM, van Klei WA, Moons KG, et al. The comparative and added prognostic value of biomarkers to the Revised Cardiac Risk Index for preoperative prediction of major adverse cardiac events and all-cause mortality in patients who undergo noncardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD013139. DOI:10.1002/14651858.CD013139.pub2.
- Peden CJ, Stephens T, Martin G, et al.; Enhanced Peri-Operative Care for High-risk patients (EPOCH) trial group. Effectiveness of a national quality improvement programme to improve survival after emergency abdominal surgery (EPOCH): a stepped-wedge cluster-randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10187):2213-21. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32521-2.
- Wong DJN, Harris S, Sahni A, et al.; SNAP-2: EPICCS collaborators, Moonesinghe SR. Developing and validating subjective and objective risk-assessment measures for predicting mortality after major surgery: An international prospective cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(10):e1003253. DOI:10.1371/journal.pmed.1003253.
- Saripella A, Wasef S, Nagappa M, et al. Effects of comprehensive geriatric care models on postoperative outcomes in geriatric surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):127. DOI:10.1186/s12871-021-01337-2.

27. Gouda P, Wang X, Youngson E, et al. Beyond the revised cardiac risk index: Validation of the hospital frailty risk score in non-cardiac surgery. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262322. DOI:10.1371/journal.pone.0262322.
28. Sumin AN. Preoperative management of patients with cardiovascular diseases for elective cancer surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1):123-33 (In Russ.) [Сумин А.Н. Подготовка пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями к плановым хирургическим вмешательствам при онкопатологии. *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний*. 2019;8(1):123-33]. DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-1-123-133.
29. Dutton J, Zardab M, De Braal VJF, et al. The accuracy of pre-operative (P)-POSSUM scoring and cardiopulmonary exercise testing in predicting morbidity and mortality after pancreatic and liver surgery: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;62:1-9. DOI:10.1016/j.amso.2020.12.016.
30. Wijesundera DN, Pearse RM, Shulman MA, et al.; METS study investigators. Assessment of functional capacity before major non-cardiac surgery: an international, prospective cohort study. *Lancet*. 2018;391(10140):2631-40. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31131-0.
31. Marsman M, van Waas JAR, Grobbee RB, et al. Added value of subjective assessed functional capacity before non-cardiac surgery in predicting postoperative myocardial injury. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(3):262-9. DOI:10.1177/2047487320906918.
32. Ramos RJ, Ladhka KS, Cuthbertson BH, et al.; METS Study Investigators. Association of six-minute walk test distance with postoperative complications in non-cardiac surgery: a secondary analysis of a multicentre prospective cohort study. *Can J Anaesth*. 2021;68(4):514-29. DOI:10.1007/s12630-020-01909-9.
33. Riedel B, Li MH, Lee CHA, et al.; METS Study Investigators. A simplified (modified) Duke Activity Status Index (M-DASI) to characterise functional capacity: a secondary analysis of the Measurement of Exercise Tolerance before Surgery (METS) study. *Br J Anaesth*. 2021;126(1):181-90. DOI:10.1016/j.bja.2020.06.016.
34. Steffens D, Ismail H, Denehy L, et al. Preoperative Cardiopulmonary Exercise Test Associated with Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(12):7120-46. DOI:10.1245/s10434-021-10251-3.
35. Stubbs DJ, Grimes LA, Ercole A. Performance of cardiopulmonary exercise testing for the prediction of post-operative complications in non-cardiopulmonary surgery: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(2):e0226480. DOI:10.1371/journal.pone.0226480.
36. Argillander TE, Heil TC, Melis RJF, et al. Preoperative physical performance as predictor of postoperative outcomes in patients aged 65 and older scheduled for major abdominal cancer surgery: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(3):570-81. DOI:10.1016/j.ejso.2021.09.019.
37. Moonesinghe SR, Jackson AIR, Boney O, et al.; Standardised Endpoints in Perioperative Medicine-Core Outcome Measures in Perioperative and Anaesthetic Care (STEP-COMPAC) Group. Systematic review and consensus definitions for the Standardised Endpoints in Perioperative Medicine initiative: patient-centred outcomes. *Br J Anaesth*. 2019;123(5):664-70. DOI:10.1016/j.bja.2019.07.020.
38. Stabenau HF, Becher RD, Gahbauer EA, et al. Functional Trajectories Before and After Major Surgery in Older Adults. *Ann Surg*. 2018;268(6):911-7. DOI:10.1097/SLA.0000000000002659.
39. Ladhka KS, Cuthbertson BH, Abbott TEF, et al. Functional decline after major elective non-cardiac surgery: a multicentre prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021;76(12):1593-9. DOI:10.1111/anae.15537.
40. von Meijfeldt GCI, Rydingsward JE, van der Laan MJ, et al. Functional Status and Out-of-Hospital Outcomes in Different Types of Vascular Surgery Patients. *Ann Vasc Surg*. 2021;75:461-70. DOI:10.1016/j.avsg.2021.02.049.
41. Assouline B, Cools E, Schorer R, et al. Preoperative Exercise Training to Prevent Postoperative Pulmonary Complications in Adults Undergoing Major Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(4):678-88. DOI:10.1513/AnnalsATS.202002-1830C.
42. Sumin AN, Barbarash OL. Contradictions in risk assessment of cardiac complications in non-cardiac surgeries: non-invasive stress tests. *Serdec*. 2011;10(4):199-207 (In Russ.) [Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Противоречия в оценке риска кардиологических осложнений при некардиальных операциях: неинвазивные стресс-тесты. *Сердце*. 2011;10(4):199-207].
43. Kalesan B, Nicewarner H, Intwala S, et al. Pre-operative stress testing in the evaluation of patients undergoing non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219145. DOI:10.1371/journal.pone.0219145.
44. Koshy AN, Ha FJ, Gow PJ, et al. Computed tomographic coronary angiography in risk stratification prior to non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105(17):1335-42. DOI:10.1136/heartjnl-2018-314649.
45. Oliveira ACC, Schwingel PA, Santos LAD, Correia LCL. The inductor role of cardiac consultation in the pre-anesthetic evaluation of asymptomatic patients submitted to non-cardiac minor and intermediate-risk surgery: a cross-sectional study. *Braz J Anesthesiol*. 2021;71(5):530-7. DOI:10.1016/j.bjane.2020.10.020.
46. Sumin AN, Starovojtova AV, Scheglova AV, Gorbunova EV. Role of preoperative cardiology consultation in patients undergoing cancer surgery. *Ter Arkhiv*. 2020;92(1):25-9 (In Russ.) [Сумин А.Н., Старовойтова А.В., Щеглова А.В., Горбунова Е.В. Роль консультации кардиолога в обследовании больных перед онкологическими операциями. *Терапевтический Архив*. 2020;92(1):25-9]. DOI:10.26442/00403660.2020.01.000478
47. Bezdenezhnykh AV, Sumin AN, Oleinik PA, et al. Simultaneous operative intervention – coronary shunting on the working heart and gastrectomy in cancer of the antral part of the stomach. *Siberian Medical Review*. 2017;(3):108-11 (In Russ.) [Безденежных А.В., Сумин А.Н., Олейник П.А., и др. Симультанное оперативное вмешательство – коронарное шунтирование на работающем сердце и гастрэктомия при раке антрального отдела желудка. *Сибирское Медицинское Обозрение*. 2017;(3):108-11]. DOI:10.20333/2500136-2017-3-108-111.
48. Pappas MA, Sessler DI, Auerbach AD, et al. Variation in preoperative stress testing by patient, physician and surgical type: a cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(9):e048052. DOI:10.1136/bmjopen-2020-048052.
49. Colombo JA, Barnes JA, Jones DW, et al. Adverse cardiac events after vascular surgery are prevalent despite negative results of preoperative stress testing. *J Vasc Surg*. 2020;72(5):1584-92. DOI:10.1016/j.jvs.2020.01.061.
50. Colombo JA, Demas F, Wanken ZJ, et al. Stress testing before abdominal aortic aneurysm repair does not lead to a reduction in perioperative cardiac events. *J Vasc Surg*. 2021;74(3):694-700. DOI:10.1016/j.jvs.2021.02.032.
51. Yao Y, Quirk T, French M, et al. Myocardial perfusion imaging failed to improve patient risk classification compared to the revised cardiac risk index for early cardiac complications after major non-cardiac surgery. *Intern Med J*. 2022;52(7):1203-14. DOI:10.1111/imj.15662.
52. Ahn JH, Jeong YH, Park Y, et al. Head-to-head comparison of prognostic accuracy in patients undergoing noncardiac surgery of dobutamine stress echocardiography versus computed tomography coronary angiography (PANDA trial): A prospective observational study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020;14(6):471-7. DOI:10.1016/j.jcct.2020.02.001.
53. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;57(1):8-93. DOI:10.1016/j.ejvs.2018.09.020.
54. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2795-804. DOI:10.1056/NEJMoa041905.
55. Sumin AN. The assessment and reduction of cardiac events risk in noncardiac operations: is there a need for review of recommendations? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013;9(5):570-6 (In Russ.) [Сумин А.Н. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях: есть ли необходимость пересмотра рекомендаций? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013;9(5):570-6]. DOI:10.20996/1819-6446-2013-9-5-570-576.
56. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves long-term outcome after major vascular surgery in medium- to high-risk patients: a prospective, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(11):989-96. DOI:10.1016/j.jacc.2009.05.041.
57. Dupeppe E, Patel A, Chan MTV, et al. Preoperative N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(2):96-104. DOI:10.7326/M19-2501.
58. Gouda P, Wang X, McGillion M, Graham MM. Underutilization of Perioperative Screening for Cardiovascular Events After Noncardiac Surgery in Alberta. *Can J Cardiol*. 2021;37(1):57-65. DOI:10.1016/j.cjca.2020.06.003.
59. Duma A, Maleczek M, Wagner C, et al. NT-pro BNP in young healthy adults undergoing non-cardiac surgery. *Clin Biochem*. 2021;96:38-42. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2021.07.009.
60. Larman J, Handke J, Scholz AS, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in coronary heart disease patients undergoing non-cardiac surgery. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):230. DOI:10.1186/s12872-020-01500-6.
61. Yu Y, Cui WH, Cheng C, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and major post-operative complications after carotid endarterectomy: A retrospective cohort study. *World J Clin Cases*. 2021;9(35):10816-27. DOI:10.12998/wjcc.v9.i35.10816.
62. King AH, Kim AH, Kwan S, et al. Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated with Worse Outcomes after Carotid Endarterectomy in Asymptomatic Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(12):106120. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106120.
63. Zhao Y, Hao X, Zhu Y, et al. A Combination of N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide and Myoglobin Can Predict Severe Complications After Major Non-Cardiac Surgery in Elderly Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:679260. DOI:10.3389/fmed.2021.679260.
64. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative myocardial injury after noncardiac surgery: incidence, mortality, and characterization. *Circulation* 2018;137(12):1221-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
65. Parlow JL, McMullen M. Big Data for a Big Problem: How Can We Enhance the Implementation of Perioperative Cardiovascular Guidelines? *Can J Cardiol*. 2021;37(1):11-3. DOI:10.1016/j.cjca.2020.07.229.
66. Protasov KV, Bolshedvorskaya OA. Myocardial injury after noncardiac surgery: current state of the problem and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):122-32 (In Russ.) [Протасов К.В., Большедворская О.А. Повреждение миокарда после внесердечных операций: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Российский Кардиологический Журнал*. 2019;24(11):122-32]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-122-132.
67. Ruetzler K, Smilowitz NR, Berger JS, et al. Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(19):e287-e305. DOI:10.1161/CIR.0000000000001024.
68. The Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012;307(21):2295-304. DOI:10.1001/jama.2012.5502.
69. Axley J, Novak Z, Blakeslee-Carter J, et al. Long-Term Trends in Preoperative Cardiac Evaluation and Myocardial Infarction after Elective Vascular Procedures. *Ann Vasc Surg*. 2021;71:19-28. DOI:10.1016/j.avsg.2020.09.006.

About the Authors / Сведения об авторах:

Сумин Алексей Николаевич [Alexey N. Sumin]

eLibrary SPIN 5772-7038, ORCID 0000-0002-0963-4793

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными антикоагулянтами: клинический случай и обзор литературы

Татарский Б.А.*, Казеннова Н.В.

Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр,
Санкт-Петербург, Россия

Последнее десятилетие кардинально изменило стратегию антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. На смену антагонистам витамина К пришли прямые пероральные антикоагулянты: либо прямые блокаторы тромбина (дабигатран), либо блокаторы IIa фактора (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан). Согласно регламентирующим отечественным и зарубежным документам применение прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий имеет приоритет в сравнении с антагонистами витамина К, поскольку у первых есть предсказуемый антикоагулянтный эффект, возможность приема фиксированных доз без необходимости рутинного антикоагулянтного мониторинга, быстрое начало и окончание действия, относительно низкий потенциал пищевых и лекарственных взаимодействий. Прямые пероральные антикоагулянты используются для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, для профилактики тромбоза глубоких вен у больных, перенесших операцию на коленном или бедренном суставах, для неотложной терапии и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Настороженность в отношении побочных эффектов, как правило, сфокусировано на вероятности возникновения кровотечений, при этом возможность развития других побочных эффектов прямых пероральных антикоагулянтов получила меньше внимания или остается незамеченными. Они, в основном, включают повреждение печени, почек и ряда других редких побочных реакций. Обнаружение изолированной тромбоцитопении у пациентов, принимающих прямые пероральные антикоагулянты, может быть связано с высоким риском опасного для жизни кровотечения. В статье проанализированы опубликованные в литературе данные, посвященные возникновению тромбоцитопении, ассоциированной с приемом прямых пероральных антикоагулянтов, и представлен клинический случай тромбоцитопении на фоне приема апиксабана.

Ключевые слова: лекарственная тромбоцитопения, фибрилляция предсердий, дабигатран, ривароксабан, апиксабан.

Для цитирования: Татарский Б.А., Казеннова Н.В. Тромбоцитопения, индуцируемая прямыми пероральными антикоагулянтами: клинический случай и обзор литературы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):600-605. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-06.

Thrombocytopenia Induced by Direct Oral Anticoagulants: a Clinical Case and Literature Review

Tatarsky B.A.*, Kazennova N.V.

North-West Federal Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

The last decade has dramatically changed the strategy of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Direct oral anticoagulants have replaced vitamin K antagonists: either direct thrombin blockers (dabigatran) or factor IIa blockers (apixaban, rivaroxaban, edoxaban). According to the regulatory domestic and foreign documents, the use of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation has priority in comparison with vitamin K antagonists, since they have a predictable anticoagulant effect, the possibility of taking fixed doses without the need for routine anticoagulant monitoring, rapid onset and termination of action, relatively low potential for food and drug interactions. Direct oral anticoagulants are used for the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation, for the prevention of deep vein thrombosis in patients who have undergone surgery on the knee or hip joints, for emergency treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Alertness to side effects tends to focus on the likelihood of bleeding, with the possibility of other side effects of direct oral anticoagulants receiving less attention or going unnoticed. These mainly include liver damage, kidney damage and a number of other rare adverse reactions. The finding of isolated thrombocytopenia in patients taking direct oral anticoagulants may be associated with a high risk of life-threatening bleeding. The article analyzes published data on the occurrence of thrombocytopenia associated with the intake of direct oral anticoagulants, and presents a clinical case of thrombocytopenia while taking apixaban.

Key words: drug thrombocytopenia, atrial fibrillation, dabigatran, rivaroxaban, apixaban.

For citation: Tatarsky B.A., Kazennova N.V. Thrombocytopenia Induced by Direct Oral Anticoagulants: a Clinical Case and Literature Review. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):600-605. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-06.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): btat@mail.ru

Received/Поступила: 05.11.2020

Accepted/Принята в печать: 18.11.2020

Введение

Тромбоциты играют важную роль в гемостазе, а их дефицит или гиперактивность могут быть связаны с тенденциями к кровотечению и тромбозу [1,2]. В основных рандомизированных контролируемых исследованиях, посвященных эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), количество тромбоцитов менее $100-150 \times 10^9/\text{л}$ были причиной исключения из исследований [3-5]. В недавно проведенном корейском исследовании было показано, что количество тромбоцитов играет важную роль в исходе пациентов с ФП: низкий уровень тромбоцитов связан с более низким риском развития инсульта и более высоким риском кровотечения. Более того, сочетание количества тромбоцитов с традиционными факторами риска улучшило прогнозирование риска кровотечения. Вместе с тем подавляющее большинство пациентов в этом исследовании лечились варфарином, что затрудняло экстраполяцию полученных результатов при лечении ПОАК [6].

Тромбоцитопения, возникшая на фоне приема ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), относится к большой группе лекарственной тромбоцитопении. Тромбоцитопения после приема препарата может быть связана с кровотечением или тромбозом в зависимости от патофизиологии разрушения тромбоцитов. За последние два десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологических механизмов лекарственно-ассоциированной тромбоцитопении. Тем не менее, остаются многочисленные диагностические и лечебные проблемы, особенно у больных, получающих ПОАК.

Лекарственная тромбоцитопения

Под тромбоцитопенией понимают патологическое состояние, характеризующееся снижением тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ или $> 50\%$ от исходного количества [7]. Лекарственная тромбоцитопения возникает в тех случаях, когда лекарственные средства (ЛС) либо разрушают тромбоциты, либо нарушают способность организма вырабатывать их в достаточном количестве. Несмотря на то, что тромбоцитопения является побочным эффектом при использовании многих ЛС, в клинике она наблюдается достаточно редко. Точная частота тромбоцитопении, ассоциированной с приемом ЛС, неизвестна, но приблизительно составляет 10 случаев на 1 млн человек в год. Риск развития тромбоцитопении варьируется в широких пределах и зависит от конкретного препарата. Так, при приеме хинина развившаяся тромбоцитопения составляет 26 случаев на 1 млн пациентов [8].

Выделяют три степени тромбоцитопении: легкая ($100-150 \times 10^9/\text{л}$), умеренная ($50-100 \times 10^9/\text{л}$) и тя-

желая ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) [9]. У пациентов с тяжелой тромбоцитопенией имеется высокий риск развития кровотечения, которое может привести к летальному исходу, что нашло отражение в актуальных рекомендациях по ФП 2020 г. [10]. Существует два типа тромбоцитопении, ассоциированной с ЛС: иммунная (тромбоциты повреждаются антителами) и неиммунная. В отличие от иммуноопосредованной тромбоцитопении неиммунная лекарственно-индуцированная тромбоцитопения описывается как прямое цитотоксическое воздействие молекул ЛС на мегакариоциты и/или тромбоциты, приводящее к дисфункциональному тромбопоэзу в костном мозге или повышенному разрушению тромбоцитов в кровотоке. Еще в конце 1990-х гг. был опубликован обширный список ЛС, вызывающих тромбоцитопению, но каждый год этот список обновляется и дополняется [8]. В настоящее время определено, что более 300 лекарственных препаратов могут быть ассоциированы с развитием тромбоцитопении: наиболее распространенными препаратами с определенной или вероятной причинно-следственной связью с тромбоцитопенией были хинидин, триметоприм/сульфаметоксазол, фуросемид, нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Однако наиболее распространенным лекарственным средством, участвующим в развитии тромбоцитопении, является гепарин [11].

Лекарственно-индуцированная тромбоцитопения чаще является диагнозом исключения. Наиболее распространенные причины тромбоцитопении у взрослых пациентов включают острые и хронические инфекционные заболевания печени, цирроз печени. Большинство противоопухолевых агентов опосредуют прямое разрушение тромбоцитов или мегакариоцитов, в тоже время некоторые лекарства этой группы (например, оксалиплатин) вызывают острую, часто тяжелую тромбоцитопению, опосредованную вызванными лекарствами антителами к тромбоцитам [12]. Количество тромбоцитов может быть снижено у пациентов с миелофиброзом или гематологическими заболеваниями [13]. У пациентов с острым коронарным синдромом тромбоцитопения составляет около 5%, риск кровотечений увеличивается в 3,5 раза и риск тромбозов (ишемических событий) – в 2,8 раза [14]. Кроме того, у пациентов с острым коронарным синдромом снижение количества тромбоцитов было связано с ухудшением краткосрочных и отдаленных результатов [15].

У пациентов с лекарственно-индуцируемой тромбоцитопенией развивается снижение количества тромбоцитов через 5-10 дней после приема препарата с повышенным риском кровоизлияния. Идентификация ЛС, ответственного за развитие тромбоцитопении, часто является сложной клинической задачей, поскольку большинство госпитализированных пациентов при-

нимают несколько лекарств и имеют сопутствующие заболевания, которые также могут вызывать тромбоцитопению. Лечение лекарственно-индуцируемой тромбоцитопении включает в себя прекращение приема искомого препарата. Количество тромбоцитов обычно начинает восстанавливаться после 4 или 5 периодов полураспада данного ЛС. Большинство случаев лекарственно-индуцируемой тромбоцитопении связано с кровотечением, в то время как опасные для жизни тромбоэмболические осложнения наиболее часто встречаются у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Механизм развития, лабораторная диагностика, алгоритм лечения достаточно подробно представлены в отечественной и зарубежной литературе.

Тромбоцитопения, ассоциированная с приемом прямых пероральных антикоагулянтов

Тромбоцитопения связана с повышенной смертностью в общей популяции, вместе с тем, имеется мало данных о пациентах с ФП, принимающих ПОАК: распространенность, условия, причины и факторы развития тромбоцитопении у пациентов с ФП точно не установлены. Так, в исследовании по применению ПОАК в клинической практике было показано, что частота возникновения тромбоцитопении, ассоциированной с приемом ПОАК, чрезвычайно низка [16]. В то же время, в регистре START было продемонстрировано, что тромбоцитопения встречается у 11,4% пациентов с ФП, принимающих пероральные антикоагулянты. Из этих пациентов у 10,4% была легкая тромбоцитопения и у 0,96% – средней тяжести. Пациенты с тромбоцитопенией были старше; у них чаще регистрировалась персистирующая/постоянная форма ФП, активный рак и цирроз печени. Большинство из них лечились блокаторами кальциевых каналов, нитратами, диуретиками, ингибиторами ксантиноксидазы, гиполлипидемическими, гипогликемическими препаратами и ингибиторами протонной помпы. Количество тромбоцитов было ниже у мужчин, чем у женщин, и уменьшалось при старении. Наличие хронической болезни почек, активного рака и цирроза печени также было связано с тромбоцитопенией. Авторы заключают, что, несмотря на рост заболеваемости, тромбоцитопения не была связана со смертностью при многовариантном анализе. Кроме того, тромбоцитопения может отражать наличие сопутствующих заболеваний, ассоциированных с низкой выживаемостью при ФП [17].

Как уже отмечалось, наличие данных о влиянии уровня тромбоцитов на исход пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, в частности ПОАК, ограничено. В обсервационном ретроспективном когортном исследовании пациенты с ФП получали

ПОАК (n=6287) или антагонисты витамина К (n=5240) [18]. Пациенты были разделены в соответствии с общепринятыми критериями на 3 подгруппы: с низким, нормальным и высоким уровнем тромбоцитов. В течение периода наблюдения (медиана 40,6 мес) смертность и частота инфаркта миокарда [отношение шансов (ОШ) 2,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,28-4,57; p=0,007] были выше у пациентов с высоким уровнем тромбоцитов. Частота транзиторной ишемической атаки/инсульта была ниже у пациентов с низким уровнем тромбоцитов по сравнению с нормальным (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,51-0,93; p=0,02). Сравнение ПОАК с варфарином продемонстрировало значимо лучший клинический исход для пациентов, принимавших ПОАК, как в «низкой», так и в «нормальной» подгруппах. Для пациентов с ПОАК низкие и высокие значения тромбоцитов по сравнению с нормальными были связаны с более высокими показателями комбинированного исхода (ОШ 1,12; 95% ДИ 1-1,38; p=0,047) и более высокой частотой системной эмболии (ОШ 7,07; 95% ДИ 1,66-30,25; p=0,008). Авторы заключили, что легкая тромбоцитопения связана с более низкой частотой инсульта и тенденцией к увеличению количества кровотечений, а тромбоцитоз – с большей частотой инфаркта миокарда и более высокой смертностью. Следует отметить, что полученные результаты отличались от данных другого исследования, где предполагалось, что ПОАК безопасны у пациентов с легкой тромбоцитопенией, однако результаты были ограничены очень небольшим размером популяции [16].

Дабигатран – прямой блокатор тромбина, введенный в клиническую практику для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП, для неотложной терапии и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии, послеоперационной тромбопрофилактики и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [19]. В редких случаях дабигатран может вызвать тромбоцитопению (1% случаев), хотя основной механизм этого осложнения остается неясным [20]. Национальная база данных итальянского лекарственного агентства, содержащая все сообщения о побочных осложнениях дабигатрана, зафиксировала семь случаев развития тромбоцитопении. Во всех случаях дабигатран был единственным лекарством, подозреваемым в причастности к тромбоцитопении на основании оценки степени значимости причинно-следственной связи между выявленным неблагоприятным клиническим событием и лекарственным средством (Naranjo Algorithm) [21]. Средний возраст пациентов (из них 5 мужчин) составил $80 \pm 7,5$ лет, доза препарата была у всех 220 мг/сут, длительность экспозиции дабигатрана колебалась от 3 до 170 дней, лишь у двух больных

отмечался сопутствующий прием лекарственных медикаментов. У 6 пациентов показанием для назначения дабигатрана было наличие ФП, у одного – иммобилизация конечностей. Количество тромбоцитов варьировало от 1×10^9 /л до $10,8 \times 10^9$ /л. У всех пациентов после отмены дабигатрана количество тромбоцитов восстанавливалось. Ниже представлен один из случаев развития тромбоцитопении на фоне приема дабигатрана у пациента с ФП.

Мужчина 73 лет с двухнедельным ишемическим инсультом был направлен в неврологическую клинику из-за появившихся синяков на тыльной стороне рук и подбородка с множественными петехиями, появившимися за 3 дня до поступления. При физикальном осмотре обнаружены геморрагические некротические поражения кожи на шее и правой руке. В течение 5 лет получал лечение по поводу артериальной гипертонии, а последний год – подагры (принимаемые препараты в описании случая не были указаны). У пациента не отмечалось каких-либо отклонений от нормы показателей жизнедеятельности или неврологических расстройств. С помощью суточного мониторирования ЭКГ диагностирована постоянная бессимптомная форма ФП и был назначен дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут. Предыдущие анализы крови были в пределах нормы. На 15 день после начала приема дабигатрана в анализе крови выявлено: количество лейкоцитов $5,8 \times 10^9$ /л, эритроцитов – $2,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина – 9,3 г/дл, гематокрит – 27,8%. Количество тромбоцитов составило 6×10^9 /л, что указывало на выраженную тяжелую тромбоцитопению. Высказано предположение о связи развития тромбоцитопении и пурпуры на фоне приема дабигатрана. Препарат был отменен, а результаты анализа крови, проведенного через 14 дней после прекращения лечения дабигатраном, показали восстановление уровня тромбоцита более 150×10^9 /л. Анализ всех представленных случаев позволяет предположить, что дабигатран может вызывать тромбоцитопению. Кроме того, развитию тромбоцитопении могли способствовать межлекарственные взаимодействия дабигатрана и препаратов, являющихся индукторами Р-гликопротеина. Следует также учитывать, что представленные данные отражают лишь когорту представителей итальянского населения и не могут быть экстраполированы на всю популяцию в целом [22].

Ривароксабан является селективным ингибитором фактора Ха, в большинстве случаев обеспечивающий безопасную и эффективную антикоагулянтную терапию как у пациентов с ФП, так и при ряде других заболеваний. Со времени одобрения FDA ривароксабана в 2011 г. до октября 2018 г. агентство получило 518 зарегистрированных случаев тромбоцитопении разной степени выраженности среди пациентов, принимающих

препарат. Из них 514 были классифицированы как серьезные, а отчеты включали 102 смертельных случая. Выраженное кровотечение или кровоизлияние являлись основным осложнением, связанным с тромбоцитопенией [23, 24]. Так, в инструкции для ривароксабана, обновленной в апреле 2017 г. в Китае, упоминается тромбоцитопения как постмаркетинговая побочная реакция [25].

Апиксабан – представитель селективных ингибиторов фактора Ха, показавший в многочисленных исследованиях эффективность и выраженную безопасность в профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной ФП, лечении тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и профилактике их рецидивов и ряда других состояний. В канадской монографии продукта тромбоцитопения была отмечена как потенциальный побочный эффект применения апиксабана (<1%), однако степень тяжести и заболеваемость не понята? не были указаны [26]. В литературе представлены два случая возможной апиксабан-индуцированной тромбоцитопении. Анализ первого описанного случая не позволяет точно определить взаимосвязь между применением апиксабана и развитием тромбоцитопении, поскольку одновременно принимался ряд медикаментов, способных снижать уровень тромбоцитов [27]. В другом представленном случае тромбоцитопения возникла у мужчины 80 лет с ишемической болезнью сердца, ангиографически подтвержденным тяжелым стенозом правой коронарной артерии, бивентрикулярным кардиовертером-дефибриллятором (в анамнезе – эпизоды желудочковой тахикардии) после назначения апиксабана по поводу вновь возникшей ФП. По мнению авторов тромбоцитопения в приведенном случае представляется наиболее вероятной причиной развития осложнения [28].

Клинический случай

Представляется собственное наблюдение развития тромбоцитопении, ассоциированной с приемом апиксабана. Женщина 54 лет в течение 5-6 лет отмечает повышение АД до 170/100 мм рт.ст., нерезкую общую слабость, появление кровянистых выделений из носа.

Первичные медицинские документы не были представлены. Со слов пациентки с целью коррекции повышенного АД врачом поликлиники были назначены: лозартан 50 мг 1 р/сут, арифон-ретард – 1,5 мг 1 р/сут. Уровень АД не контролировался, медикаменты принимала нерегулярно. В анамнезе также сахарный диабет II типа, уровень глюкозы контролировался диетой. Последние 1-1,5 года появились эпизоды сердцебиения, перебоев, потливости, нерезкой слабости. Длительность этих приступов составляла 3-4 ч, купировались либо спонтанно, либо после внутривенного

введения раствора новокаинамида сотрудниками скорой помощи. Кратность приступов составляла 1-2 р/нед. При амбулаторном обследовании: показатели клинического и биохимического анализов крови, мочи без особенностей. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) – 69 мл/мин/1,73м². Уровень гормонов щитовидной железы (Т3, Т4) в пределах референсных значений. При регистрации ЭКГ в момент приступа сердцебиения зарегистрирована тахисистолическая форма ФП, частота сокращений желудочков составляла 118-143 уд/мин. Течение пароксизмов ФП по модифицированной шкале EHRA для оценки симптомов ФП [10] расценены как умеренные (IIb – симптомы, связанные с ФП, не влияют на повседневную активность, однако беспокоят пациента). По данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) желудочки не расширены, масса миокарда ЛЖ 140 г; индекс массы миокарда ЛЖ 86 г/м²; конечно-диастолический объем ЛЖ 154 мл; конечно-диастолический размер ЛЖ 43 мм; толщина задней стенки ЛЖ – 12 мм; фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – 66; передне-задний размер левого предсердия (ЛП) 40 мм, объем ЛП 26,6 мл, индекс объема ЛП 34,5 мл/м²; передне-задний размер левого предсердия (ЛП) – 40 мм. Антиаритмические и антикоагулянтные препараты не принимала. Учитывая частые симптомные пароксизмы ФП принято решение о проведении радиочастотной абляции очагов аритмии. В рамках предоперационной подготовки были назначены: лизиноприл в дозе 10 мг 1 р/сут, арифон-ретард 1,5 мг утром, пропafenон 150 мг 3 р/сут. С антикоагулянтной целью назначен блокатор Ха фактора апиксабан в рекомендуемой дозе 5 мг 2 р/сут. До госпитализации АД снизилось до целевых значений, частота приступов ФП не изменилась. При поступлении в стационар клинический, биохимический анализ крови, исследования на ВИЧ, гепатиты и общий анализ мочи были в пределах нормы. Глюкоза крови – 6,1 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,8%. Функция почек: креатинин – 96 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) – 59 мл/мин/1,73м², клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта – 81 мл/мин. На ЭКГ зарегистрирован стойкий синусовый ритм с частотой 76 уд/мин, признаки гипертрофии ЛЖ. При ультразвуковом исследовании выявлены нормальные размеры почек с сохранением кортикомедуллярной дифференцировки. Видимых структурных изменений при проведении ультразвукового исследования печени не выявлено. Эндокардиальное вмешательство перенесла без осложнений, в раннем постоперационном периоде пароксизмы ФП не рецидивировали. Через 6 мес при контрольном осмотре пациентка жалоб не предъявляла, уровень АД (по данным суточного мониторирования АД) в пределах целевых значений, показатели клини-

ческого и биохимического анализов крови, мочи без особенностей. Параметры ЭХО-КГ сердца не отличались от предыдущих данных. Проведенное длительное холтеровское мониторирование ЭКГ выявило бессимптомные нормосистолические эпизоды ФП, длительностью 15-25 мин, время ФП составило более 24 ч. Рекомендовано отменить антиаритмическую терапию, продолжить антигипертензивную и антикоагулянтную терапию. Через 3 мес в клиническом анализе крови (пациентка проходила обследование по поводу возможного стоматологического вмешательства) было выявлено снижение количества тромбоцитов до 105×10^9 /л.

При осмотре: кожные покровы обычной окраски, высыпаний нет, лимфоузлы и селезенка не увеличены. Следует подчеркнуть, что в предыдущих многочисленных анализах уровни тромбоцитов не снижались менее 150×10^9 /л. Через неделю в повторном клиническом анализе крови регистрировалось снижение количества тромбоцитов до 20×10^9 /л, что было расценено как проявление тяжелой степени тромбоцитопении. Высказано предположение, что выявленная тромбоцитопения была связана с приемом апиксабана. Препарат был отменен, контрольный анализ крови через 10 дней показал постепенное увеличение уровня тромбоцитов, через 3 нед – до нормальных значений. Учитывая необходимость в длительной антикоагулянтной терапии (наличие 2 баллов без учета женского пола по шкале CHA₂DS₂-VASc), больной назначен другой ПОАК. Наблюдение в течение 2 лет не выявило существенных отклонений в коагуляционной или фибринолитической системе. Колебание уровня тромбоцитов было в пределах референсных значений.

Заключение

Прямые пероральные антикоагулянты достаточно широко используются у больных с ФП для профилактики инсульта и эмболических заболеваний. Проведенные рандомизированные и многочисленные наблюдательные исследования показали эффективность и выраженную безопасность применения ПОАК при различных клинических ситуациях. Развитие тромбоцитопении достаточно редко отмечается у пациентов, принимающих ПОАК, особенно – апиксабан. Представленный клинический случай представляет определенный клинический интерес ввиду особенностей его проявления, поскольку характеризовался более длительным временем экспозиции апиксабана до появления тромбоцитопении по сравнению с другими случаями, найденными в разных базах данных. Для клиницистов крайне важно знать о потенциальных (даже редко встречающихся) реакциях на прием ПОАК и возможных побочных эффектах при выборе их назначения. Исходя из представленных в статье случаев, следует учитывать,

что использование ПОАК может вызывать тромбоцитопению, и во время лечения необходим тщательный контроль во избежание возможных побочных эффектов. Таким образом повышение информированности о возможной тромбоцитопении у пациентов с ФП, принимающих ПОАК, позволит своевременно диагностировать данное состояние, провести дифферен-

циальную диагностику и оценку его тяжести, что даст возможность выбрать оптимальную тактику ведения больного с ФП для снижения риска развития тромбозов и кровотечений.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

References / Литература

1. Ghoshal K., Bhattacharya M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis. *Scientific World Journal* 2014; 2014:781857. DOI: 10.1155/2014/781857
2. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H., et al. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circ Res*. 2018;122:337-351. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795
3. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S., et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
4. Patel M., Mahaffey K., Garg J., et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
5. Granger C., Alexander J., McMurray J., et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
6. Patel J., Cha M.J., Choi Y.J., et al. Prognostic efficacy of platelet count in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2019;16:197-203. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.08.023
7. George J.N., Aster R.H. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2009:153-158. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.153
8. AL-Noury Z.I., George J.N. Drug-induced thrombocytopenia. An updated systematic review, 2012. *Drug Saf* 2012;35:693-4. DOI: 10.2165/11633310-000000000-00000
9. Bonaccio M., Di Castelnuovo A., Costanzo S., et al. Age- and sex-based ranges of platelet count and cause-specific mortality risk in an adult general population: prospective findings from the Moli-sani study. *Platelets*. 2018;29:312-315 DOI: 10.1080/09537104.2017.1411584
10. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *European Heart Journal* 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
11. Greinacher A. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015;373(3):252-261. DOI: 10.1056/NEJMc1411910
12. Erdem G.U., Dogan M., Demirci N.S., et al. Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2):509-514. DOI: 10.4103/0973-1482.154056.
13. Fountain E.M., Arepally G.M. Etiology and complications of thrombocytopenia in hospitalized medical patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43:429-436 DOI: 10.1007/s11239-016-1467-8
14. Mc Carthy C., Steg P., Bhatt D. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J*. 2017; 38: 3488-3492 DOI: 10.1093/eurheartj/ehx531
15. Yadav M., Genereux P., Giustino G., et al. Effect of baseline thrombocytopenia on ischemic outcomes in patients with acute coronary syndromes who undergo percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 2016;32:226-233. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.05.020
16. Janion-Sadowska A., Papuga-Szela E., Łukaszuk R., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Thrombocytopenia. *Cardiovasc Pharmacol*. 2018 Sep;72(3):153-160. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000607
17. Pastori D., Antonucci E., Violi F., et al. Thrombocytopenia and Mortality Risk in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the START Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(21):e012596. DOI: 10.1161/JAHA.119.012596.
18. Michowitz Y., Klempfner R., Shlomo N., et al. Thrombocytopenia and thrombocytosis are associated with different outcome in atrial fibrillation patients on anticoagulant therapy. 2019. *PLOS ONE* 14(11): e0224709. DOI: 10.1371/journal.pone.0224709
19. Kalabalik J., Rattinger G., Sullivan J., et al. Use of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in special patient populations with nonvalvular atrial fibrillation: a review of the literature and application to clinical practice. *Drugs* 2015;75:979-998. DOI: 10.1007/s40265-015-0405-y
20. Deidda A., Rapallo M., Sofia M., et al. Thrombocytopenia possibly induced by dabigatran: a case report. *Aust J Pharm*. 2015;3:1000170. DOI: 10.4172/2329-6887.1000170
21. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981;30:239-45 DOI: 10.1038/clpt.1981.154
22. Kang H.G., Lee S.J., Chung J.Y., et al. *BMC Neurology* 2017; 17:124-129 DOI: 10.1186/s12883-017-0900-8
23. U.S. Food and Drug Administration. 2018. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): [fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse](https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2017-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse).
24. Mima Y., Sangatsuda Y., Yasaka M., et al. Acute thrombocytopenia after initiating anticoagulation with rivaroxaban *Intern Med*. 2014;53(21):2523-7. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.2890
25. He X.Y., Bai Y. Acute thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(5):928-931. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i5.928.
26. ELIQUIS (apixaban). Product Monograph. ELIQUIS (apixaban). 2019. Montreal, Canada H4S 0A4 www.bmscanada.ca
27. Snellgrove O. Case report: apixaban-induced thrombocytopenia. *Clinical Case Reports* 2017; 5(3): 268-269 DOI: 10.1002/ccr3.809
28. Sadaka S. Thrombocytopenia: A possible side effect of apixaban. *Clin Case Rep*. 2019;7:2543-2544 DOI: 10.1002/ccr3.2532

About the Authors / Сведения об авторах:

Татарский Борис Алексеевич [Boris A. Tatarsky]

eLibrary SPIN 1406-8149, ORCID 0000-0001-7494-3210

Казеннова Наталья Владимировна [Natalia V. Kazennova]

eLibrary SPIN 8437-9323, ORCID 0000-0003-4360-7518

Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа

Голубовская Д.П.¹, Каретникова В.Н.^{1,2*}, Олейник И.Р.², Барбараш О.Л.^{1,2}

¹ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из серьезных социальных и медицинских проблем общественного здравоохранения во всем мире. Несмотря на новые достижения в лечении больных ХСН, прогноз все еще остается неблагоприятным. Согласно руководству Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г. новый класс препаратов, относящийся к сахароснижающим, подтвердил свою эффективность по влиянию на выживаемость больных сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса независимо от наличия нарушений углеводного обмена. Речь идет об ингибиторах натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) или глифлозинах. В статье приведены результаты последних крупных клинических исследований по эффективному применению иНГЛТ-2 у пациентов с ХСН не только с низкой, но и сохраненной фракцией выброса, для которых на современном этапе отсутствует доказательная база. В обзорной статье представлены результаты экспериментальных исследований, в которых изучались потенциальные механизмы действия глифлозинов с акцентом на новых, имеющих принципиальное значение для больных ХСН, а также описаны спорные и малоизученные вопросы. В настоящее время не существует терапии, которая бы улучшала исходы у пациентов с острой сердечной недостаточностью. В статье представлены результаты небольших анализов применения иНГЛТ-2 у данной категории пациентов, являющихся основой гипотезы о потенциально эффективном и безопасном их использовании в случае острой декомпенсации ХСН, однако роль глифлозинов у данной категории пациентов требует дальнейшего глубокого изучения.

Ключевые слова: ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа, глифлозины, сердечная недостаточность, потенциальные механизмы, эффекты, прогноз.

Для цитирования: Голубовская Д.П., Каретникова В.Н., Олейник И.Р., Барбараш О.Л. Новая глава в лечении пациентов с сердечной недостаточностью. Роль ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2022;18(5):606-613. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-08.

A New Chapter in the Treatment of Patients with Heart Failure. The Role of Sodium-Glucose Co-transporter Type 2 Inhibitors

Golubovskaya D.P.¹, Karetnikova V.N.^{1,2*}, Oleinik I.R.², Barbarash O.L.^{1,2}

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

² Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Heart failure (HF) remains one of the major social and medical public health problems worldwide. Despite new advances in the treatment of patients with HF, the prognosis is still poor. According to the European Cardiology Society guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (CHF) 2021, a new class of drugs related to hypoglycemic has been confirmed to be effective in influencing the survival of patients with heart failure with low ejection fraction (HFpEF), regardless of the presence of disorders of carbohydrate metabolism. We are talking about inhibitors of the sodium-glucose co-transporter type 2 (iSGLT-2) or gliflozins. The article presents the results of the latest large clinical trials on the effective use of SGLT-2 in patients with HF, not only with low, but also with intact ejection fraction (HFpEF), for which there is no evidence base at the present stage. The review article presents the results of experimental studies that explored the potential mechanisms of action of gliflozins with an emphasis on new ones that are of fundamental importance for patients with heart failure, and also describes controversial and little-studied issues. Currently, there is no therapy that improves outcomes in patients with acute heart failure. The article presents the results of small analyzes of the use of iSGLT-2 in this category of patients, which are the basis for the hypothesis of their potentially effective and safe use in the case of acute decompensation of CHF, however, the role of gliflozins in this category of patients requires further in-depth study.

Keywords: sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitor, gliflozins, heart failure, potential mechanisms, effects, prognosis.

For citation: Golubovskaya D.P., Karetnikova V.N., Oleinik I.R., Barbarash O.L. A New Chapter in the Treatment of Patients with Heart Failure. The Role of Sodium-Glucose Co-transporter Type 2 Inhibitors. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):606-613. DOI:10.20996/1819-6446-2022-10-08.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tori1071@mail.ru

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает лидирующее место в мире, несмотря на проводимые профилактические, диагностические и лечебные мероприятия для этих патологий. Финалом

большинства заболеваний сердечно-сосудистой системы является хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

ХСН – одна из серьезных социальных и медицинских проблем общественного здравоохранения, которая охватывает более 26 млн человек в мире [1]. Данная проблема присутствует в странах с различным уровнем дохода. Если посмотреть на эконо-

Received/Поступила: 09.02.2022

Accepted/Принята в печать: 05.04.2022

мически развитые страны, то распространенность ХСН среди взрослого населения составляет 1-2%, а среди лиц старше 70 лет – более 10% [2]. В Российской Федерации по данным исследования ЭПОХА ХСН диагностируется в 7-10% случаев, с продолжающимся ростом числа больных [3-5], 16,8% пациентов с ССЗ госпитализируются по поводу ХСН [6]. Несмотря на новые достижения в лечении больных ХСН, прогноз у таких пациентов все еще остается неблагоприятным. Так, средняя продолжительность жизни лиц с ХСН I-II функционального класса по NYHA составляет 7,8 лет и существенно снижается до 4,8 года на фоне III-IV функционального класса [7]. В связи с этим актуальным является улучшение прогноза пациентов с ХСН.

Структура и результаты крупных исследований применения ИНГЛТ-2

На современном этапе, принимая во внимание рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 г. [2], существует перечень групп лекарственных препаратов, которые подтвердили эффективность по влиянию на выживаемость больных ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) левого желудочка (ЛЖ), имеющих высокий класс рекомендаций (I) и уровень доказательности (A, B) – это ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибиторы или блокаторы ангиотензиновых рецепторов, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (ИНГЛТ-2). Последние представители являются ключевым изменением в лечении больных СНнФВ, независимо от наличия нарушений углеводного обмена.

На пути CVOT-исследований (Cardiovascular Outcome Trial) при сахарном диабете 2 типа (СД2) первым себя проявил эмпаглифлозин в исследовании EMPA-REG OUTCOME 2015 г., показав превосходство над плацебо для первичной конечной сердечно-сосудистой точки у пациентов с СД2 с высоким риском сердечно-сосудистых событий [8], кроме того, был отмечен нефропротективный эффект препарата [9].

В 2017 г. были представлены результаты исследований CANVAS и CANVAS-R, которые продемонстрировали способность канаглифлозина улучшать сердечно-сосудистый прогноз и почечную функцию у пациентов с СД 2 [10, 11].

Тогда же положительные влияния ИНГЛТ-2 (эмпаглифлозина, дапаглифлозина, канаглифлозина) на течение ХСН на фоне СД2 подтвердились в исследовании клинической практики CVD-REAL Study, показав снижение смертности от всех причин на 51% и частоты

госпитализаций по поводу ХСН на 39% по сравнению с другими сахароснижающими препаратами [12].

Результаты полученных исследований о кардиопротективном и нефропротективном действиях ИНГЛТ-2 потенциально свидетельствовали о возможности их применения у пациентов с ХСН без нарушения углеводного обмена, в том числе, со сниженной фильтрационной почечной функцией. Такие многообещающие исследования, как EMPEROR-Reduced и DAPA-HF, подтвердили эту возможность уже в 2020 и 2019 г., соответственно [13, 14]. Их итоги стали существенным достижением в кардиологии и привели к пересмотру клинических рекомендаций по ХСН в августе 2021 г. [15, 16].

Данные исследования показали существенные положительные влияния глифлозинов на прогноз больных СНнФВ, однако в настоящее время наблюдается увеличение количества случаев ХСН с сохраненной (СНсФВ) и умеренно сниженной ФВ (СНусФВ) на фоне диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Это обусловлено различными факторами: старением населения, развитием сопутствующих внесердечных заболеваний, особенно СД и ожирения, успехами в лечении острого коронарного синдрома, оптимизацией подходов вторичной профилактики ССЗ. При этом проблема фенотипа СНсФВ и СНусФВ заключается в несвоевременной диагностике ввиду малоспецифической симптоматики, а также отсутствия четкого диагностического алгоритма, удобного для практического применения. Еще одной важной особенностью является отсутствие доказательной базы по эффективному лечению таких пациентов, стратегия фармакотерапии заимствована от пациентов с СНнФВ [17]. Уже в 2021 г. исследование EMPEROR-Preserved продемонстрировало снижение риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализаций по причине ХСН на фоне приема эмпаглифлозина у пациентов с СНсФВ независимо от наличия СД2 [18].

Потенциальные механизмы и эффекты ИНГЛТ-2

В качестве объяснения уникальных свойств глифлозинов принято рассматривать потенциальные механизмы и эффекты в 4 ключевых направлениях: гемодинамические/сосудистые, метаболические, почечные и кардиальные. Предполагается, что механизм действия ИНГЛТ-2 обусловлен системными эффектами: гемодинамическими и метаболическими через натрийурез и глюкозурию соответственно. Однако прямые механизмы, приводящие к кардиопротекции, до конца не изучены. Рассмотрим подробнее потенциальные механизмы действия глифлозинов, сделаем акцент на новых, которые имеют принципиальное значение для больных ХСН.

Гемодинамические эффекты иНГЛТ-2

За счет комбинированного умеренного осмотического диуреза на фоне глюкозурии и натрийуреза глифлозины уменьшают внутрисосудистый и внеклеточный (интерстициальный) объемы, способствуя снижению артериального давления (АД), жесткости и напряжения сосудистой стенки, тем самым облегчая сердечную преднагрузку и постнагрузку [19-23]. Важно, что по сравнению с диуретиками они, как правило, выводят больше жидкости из интерстициального пространства, чем из внутрисосудистого, что сопровождается сохранением электролитов и ликварезом [24], более благоприятным для пациентов с ХСН. Такие гемодинамические изменения наблюдаются без повышения частоты сердечных сокращений, позволяя предположить, что иНГЛТ-2 могут снижать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы через нейрогуморальные пути [25,26], в отличие от петлевых диуретиков, которые приводят к активации этих систем.

Снижение артериальной жесткости и АД, то есть постнагрузки, можно объяснить не только умеренным осмодиуретическим действием иНГЛТ-2, но и их влиянием на эндотелиальную функцию за счет увеличения продукции оксида азота (NO), высвобождаемого в ответ на уменьшение оксидативного стресса при улучшении гликемического контроля [25,27,28]. Однако данные некоторых рандомизированных исследований показали отсутствие связи между клиническими преимуществами и уровнем гликемии, скоростью клубочковой фильтрации и недавней перегрузкой объемом [13], что требует дальнейшего изучения. В одном из исследований на животных продемонстрировано сосудорасширяющее действие дапаглифлозина, опосредованное влиянием на протеинкиназу G (PKG) и калиевые каналы [28]. Таким образом можно прийти к выводу об улучшении функции эндотелия и уменьшении жесткости сосудов независимо от изменения АД, что нашло подтверждение в небольшом исследовании с дапаглифлозином [27]. Ожидается, что нормализация АД улучшает прогноз в долгосрочной перспективе, однако в одном из метаанализов не установлено связи между гипотензивным эффектом и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СД2 на фоне лечения иНГЛТ-2 [29]. Потенциальные сосудистые эффекты в отношении легочного кровообращения требуют уточнения.

Обращает на себя внимание увеличение гематокрита, который, согласно исследованию EMPA-REG OUTCOME, является прогностическим фактором у пациентов с ХСН [30]. Исследователи объясняли данный эффект гемоконцентрацией на фоне уменьшения внутрисосудистого объема, а также увеличением выработки эритропоэтина. Однако в исследовании RED-HF никакой

связи между увеличением гематокрита на фоне инъекции эритропоэтина и улучшением прогноза не было установлено [31].

Основываясь на диуретическом эффекте, можно предположить, что иНГЛТ-2 уменьшают преднагрузку на сердце, приводя к улучшению сердечной функции [32]. В соответствии с этими данными были представлены результаты, свидетельствующие о быстром и устойчивом снижении конечно-диастолического объема ЛЖ у пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском спустя 6 мес терапии эмпаглифлозином [33]. В 2021 г. получены результаты рандомизированного исследования M. Rai и соавт. о положительном влиянии эмпаглифлозина на давление наполнения ЛЖ у той же категории пациентов в 1-е сут и спустя 3 мес наблюдения, что является крайне важным параметром для прогноза жизни у пациентов с СНсФВ [34]. Этот эффект, вероятно, связан с уменьшением объема плазмы и может объяснить снижение количества сердечно-сосудистых смертей и декомпенсаций ХСН, что можно наблюдать в исследованиях EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Preserved и др. [8,18]. Стоит обратить внимание, что в этих исследованиях не было различий в показателях индекса массы миокарда ЛЖ, частоты сердечных сокращений, ФВ ЛЖ как показателя систолической функции [33,34]. Влияние иНГЛТ-2 на объем плазмы наблюдалось только в ранние сроки [35] с постепенным ослаблением диуретического эффекта [36]. Недавний анализ исследования, в котором проводилась клиническая оценка ХСН у пациентов с перегрузкой объемом за 4 нед до рандомизации, продемонстрировал отсутствие различий между влиянием эмпаглифлозина на частоту сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН у лиц с объемной перегрузкой и нормоволемией [13]. В этой связи вклад диуретических эффектов глифлозинов в улучшение сердечно-сосудистых исходов требует дальнейшего изучения.

Метаболические эффекты иНГЛТ-2

Прежде всего, метаболические эффекты глифлозинов проявляются гликемическим контролем, который снижает риск микрососудистых осложнений у пациентов с СД2 [37]. Однако в исследованиях DAPA-HF [14] и EMPEROR-Reduced [13] были показаны благоприятные исходы у пациентов без СД2, что является основанием для вывода об отсутствии существенного влияния контроля гликемии иНГЛТ-2 на прогноз больных СН в отсутствие нарушений углеводного обмена. Были рассмотрены иные возможные метаболические эффекты, которые могут объяснить влияние глифлозинов на сердечную функцию независимо от наличия СД2. иНГЛТ-2 оказывают положительное влияние на резистентность к инсулину, повышают экскрецию глю-

козы с мочой независимо от уровня инсулина, тем самым создавая условия для замедления липогенеза и активации липолиза, что приводит к потере жировой массы за счет эпикардиального и висцерального жира. Эти эффекты, продемонстрированные во многих исследованиях [38-41], способствуют уменьшению инсулинорезистентности и выработке провоспалительных факторов, включая адипокины (лептина, резистина), интерлейкины (ИЛ) 1 и 6, фактор некроза опухоли (ФНО) α и др., которые влияют на сердечную и эндотелиальную функции путем антифибротической активности и вазопротекции [38]. Снижение массы тела наблюдалось у пациентов с СД2 и предиабетом [42,43], однако в настоящее время нет доказательств наличия этого эффекта у лиц без нарушений углеводного обмена. Данный факт служит аргументом против того, что снижение веса является основным механизмом положительных эффектов иНГЛТ-2 при ХСН.

Положительное влияние глифлозинов на липолиз проявляется не только в виде снижения веса, но и позволяет стимулировать энергетическую активность кардиомиоцитов. Это связано с повышением концентрации бета-гидроксibuтирата, опосредованного глюкагоном через кетогенез [44]. Особенность обмена кетонов заключается в производстве большего количества макроэргических соединений на один атом кислорода по сравнению с глюкозой и жирными кислотами, что позволяет увеличить эффективность расходования кислорода [44]. Такой энергоэкономический эффект прослеживается у пациентов независимо от наличия нарушений углеводного обмена [45,46]. В одном из исследований, которое проводилось на свиньях с ХСН ишемического генеза без диабета, эмпаглифлозин увеличивал потребление миокардом кетоновых тел, свободных жирных кислот и аминокислот с разветвленными боковыми цепями (branched-chain amino acids), тем самым улучшая систолическую функцию ЛЖ и уменьшая ремоделирование сердца [47]. Тем не менее, механизм действия глифлозинов по данному метаболическому пути, его влияния на сердечно-сосудистую систему остается спорным.

Другим важным компонентом действия иНГЛТ-2 является снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови [48], которая является фактором риска ССЗ, приводит к повышению активности воспаления и окислительного стресса, вызывает дисфункцию эндотелия [49], а также активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [49].

Кардиоренальные эффекты иНГЛТ-2

Как известно, терапия, влияющая на кардиоренальный синдром и способная улучшить прогноз пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и ХСН, ограничена ингибиторами ангиотензин-превращаю-

щего фермента или блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Среди больных ХСН как с наличием, так и с отсутствием нарушений углеводного обмена проводилась оценка влияния иНГЛТ-2 на следующие конечные точки: смерть от почечных причин, начало заместительной почечной терапии, двукратное увеличение уровня креатинина, макроальбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также параллельно оценивались риски смерти от сердечно-сосудистых и всех причин, частота госпитализаций по причине ХСН. Продemonстрировано значимое улучшение этих исходов во многих крупных рандомизированных исследованиях: DAPA-CKD [50], SCORED [51], CREDENCE [52], DAPA-HF [14], EMPA-REGRENAL [30], CANVAS [10], EMPEROR-REDUCED [13], VERTIS CV [53], DECLARE-TIMI 58 [54]. Эти результаты указывают не только на тесную связь патогенеза сердечной и почечной недостаточности, но и обозначают новые возможности высокоэффективной терапии ХБП.

Для объяснения механизма влияния глифлозинов на почечную функцию был проведен эксперимент на мышцах, который показал снижение выраженности процессов воспаления, фиброза и тубулярного некроза, тем самым замедляя прогрессирование диабетической нефропатии [55]. За счет натрийуреза и расширения выносящих артериол снижается гидростатическое давление в почечных клубочках, что способствует транзитному снижению скорости клубочковой фильтрации сразу после начала приема препарата с дальнейшим возвратом к исходной величине, сохраняя стабильность в течение длительного времени [56]. В целом происходит восстановление нарушенной обратной связи между канальцами и клубочками [20].

Постоянное наблюдение за повышением гематокрита на фоне приема иНГЛТ-2, в том числе, у лиц без нарушений углеводного обмена, привело к гипотезе, что они могут усиливать эритропоэз за счет увеличения секреции эритропоэтина почками. Однако отсутствует точное объяснение, какими механизмами реализуется эффект гемоконцентрации (усилением эритропоэза почками, либо диуретическим эффектом), как и спорно наличие пользы от повышения секреции эритропоэтина у пациентов с ХСН.

Кардиопротективные эффекты иНГЛТ-2 **Влияние на ремоделирование и фиброз**

Авторы одного из исследований 2017 г. в гистологическом материале здоровой, гипертрофированной и ишемически поврежденной сердечной мышце людей обнаружили рецепторы натрий-глюкозного ко-транспортера 1-го, но не 2-го типа [44]. Однако следует отметить, что канаглифлозин, обладающий способностью ингибировать рецепторы натрий-глюкозного ко-транспортера 1-го типа, не продемонстрировал влияния на

ремоделирование сердца, в отличие от селективных иНГЛТ-2 – эмпаглифлозина и дапаглифлозина [57].

В плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании EMPA-HEART CardioLink-6, в которое было включено 97 пациентов с СД2 и ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне приема эмпаглифлозина в течение 6 мес, показано снижение индекса массы миокарда ЛЖ, оцененного с помощью магнитно-резонансной томографии [58]. В одном небольшом исследовании у пациентов с СД2 эмпаглифлозин также проявил положительный эффект в виде уменьшения массы миокарда ЛЖ и улучшения диастолической функции [59]. В ретроспективном исследовании пациентов с СД2 глифлозины уменьшали конечно-диастолический размер ЛЖ по данным эхокардиографии вне зависимости от наличия СН, кроме того, у больных СНнФВ отмечено улучшение систолической функции [60]. Такие эффекты, как уменьшение гипертрофии миокарда ЛЖ, фиброза, апоптоза и увеличение фракции выброса были продемонстрированы в экспериментальных условиях на мышцах с СН на фоне приема дапаглифлозина [61].

Фиброзирование миокарда является ключевым процессом в развитии ремоделирования сердца, в котором активно участвуют макрофаги. Замедление перехода макрофагов фенотипа М1 в М2 считается одним из основных факторов в прогрессировании ремоделирования желудочков. Следует отметить, что дапаглифлозин проявил антифибротические свойства в эксперименте на крысах посредством регуляции фенотипа макрофагов с помощью активных форм азота и кислорода после имитированного инфаркта миокарда [62]. Однако у пациентов с диабетом и нормальной функцией сердца на фоне приема эмпаглифлозина через 6 мес показатели фиброза не изменились [63].

Проводилась оценка влияния глифлозинов на объемные показатели и массу ЛЖ, его систолическую функцию у недиабетических пациентов с СНсФВ [64]. В результате исследования был получен положительный эффект, что подтвердило роль иНГЛТ-2 в лечении больных СНсФВ независимо от их гликемического статуса [64]. Также следует отметить, что в этом исследовании у пациентов, получавших эмпаглифлозин, улучшались толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни по результатам теста 6-ти минутной ходьбы и канзасского опросника для больных кардиомиопатией, соответственно [64].

Влияние на релаксацию миокарда

Улучшение диастолической функции ЛЖ оказывает положительное влияние на прогноз пациентов с ХСН, включая фенотип с сохраненной ФВ. Ряд исследований доказали влияние иНГЛТ-2 на диастолическую функцию: эмпаглифлозин продемонстрировал положительные

эффекты у пациентов с СД2 [59], аналогичные результаты получены при лечении канаглифлозином в течение 3 мес [65] и дапаглифлозином в течение 6 мес [66]. Позднее были представлены данные о влиянии эмпаглифлозина на параметры диастолической функции у пациентов без диабета с СНнФВ в виде уменьшения диастолических объемов ЛЖ, без непосредственного влияния на систолическую функцию [64,67]. В эксперименте на крысах с СНсФВ без диабета включение эмпаглифлозина в схему лечения привело к улучшению диастолической функции, не влияя на ФВ ЛЖ [68], такой же эффект был получен у животных с наличием диабета [69]. В некоторых исследованиях отмечено отсутствие четкой взаимосвязи между гемодинамикой и выраженностью диастолической функции, в связи с этим сомнительно, что улучшение релаксации миокарда опосредовано только гемодинамическими механизмами иНГЛТ-2 [70]. В процессе глубокого изучения кардиоспецифических механизмов действия глифлозинов исследователями были обнаружены убедительные результаты влияния эмпаглифлозина на воспалительный (ICAM-1, VCAM-1, ФНО- α , ИЛ-6) и окислительный стресс (H_2O_2 , 3-нитротирозин, глутатион, перекисные липиды), продукцию NO с запуском каскада активации растворимой формы гуанилатциклазы (sGC) [71], которая в свою очередь активизирует PKG, вызывающую эффект расслабления гладкомышечных клеток миокарда и сосудистой стенки, уменьшая их жесткость [71]. Исследования по изучению данных эффектов проводились на животных и людях, страдающих СНсФВ [71]. Довольно показательный эксперимент прямого влияния эмпаглифлозина на трабекулы миокарда ЛЖ человека продемонстрировал снижение жесткости кардиомиоцитов без связи с гликемическим состоянием [72].

Ключевым механизмом диастолической дисфункции у пациентов с СНсФВ является не только изменение сигнала через путь NO-sGC-PKG, но и изменения ионного гомеостаза кардиомиоцитов и фиброзирование.

Влияние на ионный гомеостаз

Прямое ингибирование сердечного натрий-водородного обменника 1 (Sodium-proton-exchanger 1, NHE1) способствует кардиопротективным эффектам [73,74]. На экспериментальных моделях было выявлено, что при ХСН повышается активность NHE1, в результате чего возрастает уровень натрия и кальция в цитозоле, приводящий к повреждению, гипертрофии кардиомиоцитов, фиброзу миокарда и ремоделированию сердца [74]. На изолированных кардиомиоцитах кроликов и крыс ингибирование рецепторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа эмпаглифлозином приводило к снижению внутриклеточного кальция [73]. Аналогичный результат получен для дапаглиф-

лозина и канаглифлозина, что позволяет предположить класс-эффект глифлозинов [73]. ИНГЛТ-2 блокируют почечный натрий-водородный обменник 3 (NHE3), который активируется при ХСН [74], в результате восстанавливается гомеостаз натрия и улучшается сердечная функция.

Влияние на воспаление и окислительный стресс, адипокиновый профиль

Как отмечено выше, крайне важным механизмом действия ИНГЛТ-2 является влияние на воспалительные (ICAM-1, VCAM-1, ФНО- α , ИЛ-6, криопирин) и окислительные процессы (H_2O_2 , 3-нитротирозин, глутатион, перекисные липиды) в миокарде, которые имеют принципиальное значение в патогенезе ХСН. Миокард, обработанный эмпаглифлозином, демонстрировал снижение маркеров воспаления и окислительного стресса [71], кроме того, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты были продемонстрированы во многих исследованиях [75-77].

Другим возможным объяснением благоприятных клинических эффектов глифлозинов является изменение секреции лептина и адипонектина клетками эпикардиальной жировой ткани. В эксперименте продемонстрировано положительное влияние на аутофагию, которое снижает активность воспаления и окислительных процессов [78]. В настоящее время данный потенциальный механизм связывают с активацией аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, сиртуин-1 и гипоксией индуцированного фактора-1 альфа [79].

ИНГЛТ-2 у пациентов с ОСН

Учитывая представленные данные о том, что ИНГЛТ-2 улучшают прогноз у пациентов как с СНнФВ, так и СНсФВ, независимо от гипергликемии, логично предположить, что имеется потенциальная польза от приема ИНГЛТ-2 и у пациентов с ОСН. В отличие от ХСН, на современном этапе не существует терапии, которая бы улучшала исходы при ОСН. Диуретики и вазодилататоры могут лишь облегчить клинические симптомы у пациентов с ОСН, но лекарственные препараты, которые бы значительно улучшали прогноз таким пациентам, отсутствуют. Наиболее часто ОСН в анамнезе пациента свидетельствует о неблагоприятном прогнозе с неуклонным прогрессированием ХСН, ухудшением качества жизни и сокращением ее продолжительности. Рецидивы декомпенсации ХСН приводят к истощению функциональных резервов организма без возможности возврата к их исходному состоянию, в связи с этим данная категория пациентов требует повышенного внимания. Возможность сокращения продолжительности острого состояния с мерами протекции жизненно-важных систем организма (особенно кардио-нефропро-

текции), снижение риска повторных госпитализаций по поводу ХСН и смертности составляет основу высокоэффективного лечения таких пациентов. Первым небольшим, но очень значимым исследованием по оценке эффективности и безопасности эмпаглифлозина у пациентов с ОСН является протокол EMPA-RESPONSE-AHF [80]. Несмотря на небольшую выборку (80 больных с ОСН с наличием и отсутствием СД) на этапе оценки вторичных конечных точек, эмпаглифлозин уменьшал риски повторных госпитализаций по поводу ХСН и смерти в течение 60 дней по сравнению с плацебо (10% против 33%). Частота побочных явлений между группами значимо не различалась, при этом частота сердечно-сосудистых неблагоприятных событий была меньше в группе, принимающей эмпаглифлозин (23% против 44%). Однако при анализе первичных конечных точек (выраженности одышки, изменения массы тела в ответ на диуретическую терапию, динамики уровня NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide), длительности пребывания в стационаре) препарат не оказывал значимого влияния [80]. Также в небольшом ретроспективном анализе, проведенном в Японии, было показано, что раннее начало терапии ИНГЛТ-2 при ОСН снижало необходимые дозы петлевых диуретиков по сравнению с лицами, не получающими глифлозины [81]. Еще в одном ретроспективном анализе серии пациентов с ОСН (n=31) обнаружено, что ИНГЛТ-2 способствовали снижению массы тела, АД, а также увеличивают диурез и эффективность диуретической терапии в целом без ухудшения показателей фильтрационной функции почек и электролитного баланса [82]. Вышеописанные результаты составляют основу гипотезы о потенциально эффективном и безопасном применении ИНГЛТ-2, в частности, эмпаглифлозина и дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией ХСН, роль которых у данной категории пациентов требует дальнейшего глубокого изучения.

Заключение

Благодаря ряду плейотропных эффектов ИНГЛТ-2 постепенно перешли из группы противодиабетических лекарственных препаратов в группу препаратов для лечения СН. По результатам крупных клинических исследований ИНГЛТ-2 заняли высокие позиции в лечении пациентов с СНнФВ вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена. В настоящее время глифлозины также привлекают внимание в области лечения пациентов с СНсФВ и ОСН. Однако некоторые мало-масштабные исследования показали обнадеживающие, но и противоречивые результаты, в связи с этим требуется дальнейшее глубокое изучение ИНГЛТ-2.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

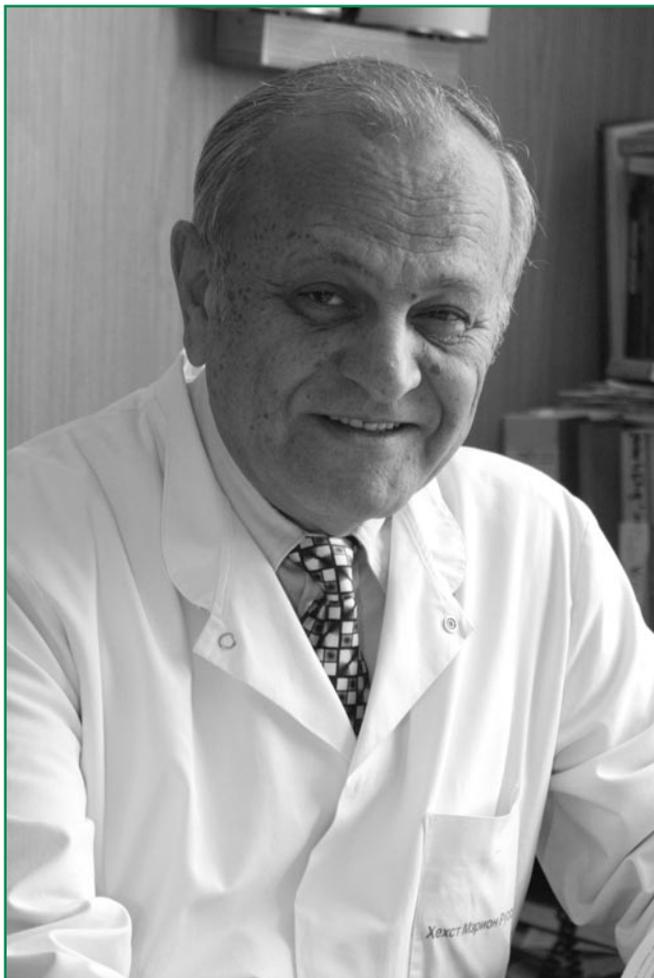
1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-33. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1002/ehfj.592.
3. Sergeeva EM, Malishevsky MV, Vasina AA, et al. Chronic heart failure treatment in primary municipal health services in Tyumen. Medical science and education of Ural. 2015;16(4):32-4 (In Russ.) [Сергеева Е.М., Малишевский М.В., Васина А.А., и др. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г. Тюмени. Медицинская Наука и Образование Урала. 2015;16(4):32-4].
4. Smirnova EA. Prevalence and etiology of chronic heart failure in Ryazan region. *Russian Journal of Cardiology.* 2010;(2):78-83 (In Russ.) [Смирнова Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области. Российский Кардиологический Журнал. 2010;(2):78-83].
5. Babanskaya EB, Menshikova LV, Dats LS. Epidemiology of chronic heart failure in Irkutsk. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012;5(1):25-8 (In Russ.) [Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В., Дац Л.С. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске. Acta Biomedica Scientifica. 2012;5(1):25-8].
6. Belenkov YuN, Mareev VyU, Ageev FT, et al. The true prevalence of CHF in the European part of the Russian Federation (hospital stage). *Serdchnaya Nedostatochnost.* 2011;12(2):63-8 (In Russ.) [Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63-8].
7. Mareev VyU, Fomin IV, Ageev FT, 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. *Kardiologia.* 2018;58(65):8-158 (In Russ.) [Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН - РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(65):8-158]. DOI:10.18087/cardio.2475.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. DOI:10.1056/NEJMoa1504720.
9. Korbut AI, Klimontov VV. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):75-84 (In Russ.) [Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. Сахарный Диабет. 2017;20(1):75-84]. DOI:10.14341/DM8005.
10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925.
11. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):387-93. DOI:10.1111/dom.12829.
12. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017;136(3):249-59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
13. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and volume overload: EMPEROR-Reduced trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1381-92. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.033.
14. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.
15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. DOI:10.1093/eurheartj/ehz486.
16. Kovalenko EV, Lozhkina MV, Markova LI, Arabidze GG. A new direction of medical correction of chronic heart failure with low ejection fraction. *International Journal of Heart and Vascular Diseases.* 2020;8(27):38-49 (In Russ.) [Коваленко Е.В., Ложкина М.В., Маркова Л.И., Арабидзе Г.Г. Новое направление медикаментозной коррекции хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса. Международный Журнал Сердца и Сосудистых Заболеваний. 2020;8(27):38-49]. DOI:10.15829/2311-1623-8-27.
17. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-73. DOI:10.1038/s41569-020-0363-2.
18. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021;144(16):1284-94. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824.
19. Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:106-116. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30382-X.
20. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129(5):587-97. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
21. Ott C, Jumar A, Strieppe K, et al. A randomised study of the impact of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on microvascular and macrovascular circulation. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):26. DOI:10.1186/s12933-017-0510-1.
22. Irace C, Casciaro F, Scavelli FB, et al. Empagliflozin influences blood viscosity and wall shear stress in subjects with type 2 diabetes mellitus compared with incretin-based therapy. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):52. DOI:10.1186/s12933-018-0695-y.
23. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:28. DOI:10.1186/1475-2840-13-28.
24. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):479-87. DOI:10.1111/dom.13126.
25. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1180-93. DOI:10.1111/dom.12572.
26. Sano M. A new class of drugs for heart failure: SGLT2 inhibitors reduce sympathetic overactivity. *J Cardiol.* 2018;71(5):471-6. DOI:10.1016/j.jcc.2017.12.004.
27. Solini A, Giannini L, Seghieri M, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):138. DOI:10.1186/s12933-017-0621-8.
28. Li H, Shin SE, Seo MS, et al. The antidiabetic drug dapagliflozin induces vasodilation via activation of PKG and Kv channels. *Life Sci.* 2018;197:46-55. DOI:10.1016/j.lfs.2018.01.032.
29. Benham JL, Booth JE, Sigal RJ, et al. Systematic review and meta-analysis: SGLT2 inhibitors, blood pressure and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100725. DOI:10.1016/j.ijcha.2021.100725.
30. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care.* 2018;41:356-63. DOI:10.2337/dc17-1096.
31. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368(13):1210-9. DOI:10.1056/NEJMoa1214865.
32. Verma S, McMurray JVV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17. DOI:10.1007/s00125-018-4670-7.
33. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J.* 2019;49(8):1006-10. DOI:10.1111/imj.14260.
34. Rau M, Thiele K, Korbinian Hartmann NUK, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Rau et al. Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):6. DOI:10.1186/s12933-020-01175-5.
35. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation.* 2020;142(11):1028-39. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045691.
36. Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, et al. Empagliflozin induces transient diuresis without changing long-term overall fluid balance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2018;9(2):863-71. DOI:10.1007/s13300-018-0385-5.
37. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72. DOI:10.1056/NEJMoa0802987.
38. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):6. DOI:10.1186/s12933-017-0658-8.
39. Fukuda T, Bouchi R, Terashima M, et al. Ipragliflozin reduces epicardial fat accumulation in non-obese type 2 diabetic patients with visceral obesity: a pilot study. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):851-61. DOI:10.1007/s13300-017-0279-y.
40. Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:78. DOI:10.1186/s13098-017-0275-4.
41. Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):32. DOI:10.1186/s12933-017-0516-8.
42. Pinto L, Rados D, Remonti L. Efficacy of SGLT2 inhibitors in glycemic control, weight loss and blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;7:A58. DOI:10.1186/1758-5996-7-S1-A58.
43. Ramirez-Rodríguez AM, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Effect of dapagliflozin on insulin secretion and insulin sensitivity in patients with prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(8):506-11. DOI:10.1055/a-0664 7583.
44. Di Franco A, Cantini G, Tani A, et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: a new potential pharmacological target. *Int J Cardiol.* 2017;243:86-90. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.05.032.
45. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2036-41. DOI:10.2337/dc15-2688.
46. Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation.* 2016;133(8):706-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545.
47. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1931-44. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.056.

48. Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):458-62. DOI:10.1111/dom.13101.
49. Lytwin Y, Perkins BA, Cherney DZ. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39(3):239-46. DOI:10.1016/j.cjcd.2014.10.013.
50. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):22-31. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30369-7.
51. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021;384(2):129-39. DOI:10.1056/NEJMoa2030186.
52. Sarraju A, Li J, Cannon CP, Chang TI, et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease according to history of heart failure: Results from the CREDENCE trial. *Am Heart J*. 2021;233:141-8. DOI:10.1016/j.ahj.2020.12.008.
53. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al.; VERTIS CV Investigators. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia*. 2021;64(6):1256-67. DOI:10.1007/s00125-021-05407-5.
54. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care*. 2021;44(8):1805-15. DOI:10.2337/dc21-0076.
55. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306(2):F194-204. DOI:10.1152/ajprenal.00520.2013.
56. Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int*. 2014;86(4):693-700. DOI:10.1038/ki.2013.451.
57. Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(2):78-89. DOI:10.1177/1479164114561992.
58. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART CardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(21):1693-702. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
59. Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care*. 2016;39(12):e212-3. DOI:10.2337/dc16-1312.
60. Hwang IC, Cho GY, Yoon YE, et al. Different effects of SGLT2 inhibitors according to the presence and types of heart failure in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):69. DOI:10.1186/s12933-020-01042-3.
61. Shi L, Zhu D, Wang S, et al. Dapagliflozin attenuates cardiac remodeling in mice model of cardiac pressure overload. *Am J Hypertens*. 2019;32(5):452-9. DOI:10.1093/ajh/hpz016.
62. Lee TM, Chang NC, Lin SZ. 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. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.035.
63. Hsu JC, Wang CY, Su MM, et al. Effect of empagliflozin on cardiac function, adiposity, and diffuse fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2019;9(1):15348. DOI:10.1038/s41598-019-51949-5.
64. Santos-Gallego CG, Vargas-Delgado AP, Requena-Ibanez JA, et al. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;26;77(3):243-255. DOI:10.1016/j.jacc.2020.11.008.
65. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):73. DOI:10.1186/s12933-018-0717-9.
66. Shim CY, Seo J, Cho I, et al. Randomized, controlled trial to evaluate the effect of dapagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: the IDDIA trial. *Circulation*. 2021;143(5):510-2. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992.
67. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation*. 2021;143(6):516-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052186.
68. Connelly KA, Zhang Y, Visram A, et al. Empagliflozin improves diastolic function in a nondiabetic rodent model of heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):27-37. DOI:10.1016/j.jaccbts.2018.11.010.
69. Habibi J, Aror AR, Sowers JR, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):9. DOI:10.1186/s12933-016-0489-z.
70. Rau M, Thiele K, Hartmann NK, et al. Empagliflozin does not change cardiac index nor systemic vascular resistance but rapidly improves left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):6. DOI:10.1186/s12933-020-01175-5.
71. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Galpha oxidation. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):495-507. DOI:10.1093/cvr/cvaa123.
72. Pabel S, Wagner S, Bollenberg H, et al. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1690-700. DOI:10.1002/ehf.1328.
73. Baartscheer A, Schumacher CA, Wust RC, 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. DOI:10.1007/s00125-016-4134-x.
74. Packer M, Anker SD, 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;2:1025-9. DOI:10.1001/jamacardio.2017.2275.
75. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, et al. SGLT-2 Inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):119-32. DOI:10.1007/s10557-017-6725-2.
76. Yurista SR, Silje HHW, Oberdorf-Maass SU, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):862-73. DOI:10.1002/ehf.1473.
77. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006277. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006277.
78. Xu C, Wang W, Zhong J, et al. Canagliflozin exerts anti-inflammatory effects by inhibiting intracellular glucose metabolism and promoting autophagy in immune cells. *Biochem Pharmacol*. 2018;152:45-59. DOI:10.1016/j.bcp.2018.03.013.
79. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):618-28. DOI:10.1002/ehf.1732.
80. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ehf.1713.
81. Kambara T, Shibata R, Osanai H, et al. Importance of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in diabetic patients with acute heart failure. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2019;13:1753944719894509. DOI:10.1177/1753944719894509.
82. Griffin M, Riello R, Rao VS, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series. *ESC Heart Fail*. 2020;7(4):196671. DOI:10.1002/ehf2.12759.

About the Authors / Сведения об авторах:

Голубовская Дарья Петровна [Daria P. Golubovskaya]
eLibrary SPIN 1921-9600, ORCID 0000-0002-3922-009X
Каретникова Виктория Николаевна [Victoria N. Karetnikova]
eLibrary SPIN 7952-6247, ORCID 0000-0002-9801-9839

Олейник Ирина Романовна [Irina R. Oleinik]
eLibrary SPIN 3506-1898, ORCID 0000-0001-5470-3076
Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610



К юбилею Давида Мееровича Аронова

30 октября 2022 г. исполняется 90 лет известному кардиологу и ученому, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову.

Давид Меерович Аронов родился в Бухаре в 1932 г. Прекрасные способности и сила характера позволили молодому человеку в 1949 г. поступить в Ташкентский Государственный медицинский институт и с отличием закончить его.

После окончания Ташкентского Государственного медицинского института Д.М. Аронов работал главным врачом Каганской районной больницы в сельсовете им. М.В. Фрунзе, далее – врачом в Бухарской областной больнице. Д.М. Аронов впервые в истории Бухарской области организовал электрокардиографический кабинет. Там им было выполнено и опубликовано его первое научное исследование по электрической альтернации сердца. Это предопределило дальнейшие устремления молодого доктора – научная кардиология.

В 1959 г. Д.М. Аронов поступил в аспирантуру Института терапии АМН СССР в Москве, возглавляемого известным академиком А.Л. Мясниковым. По окончании аспирантуры и защиты кандидатской диссертации (1963 г.) академик А.Л. Мясников предложил

перспективному ученику продолжить свою врачебную и научную деятельность в своем институте.

Молодой ученый Д.М. Аронов активно и успешно работает как клиницист-исследователь в области изучения атеросклероза и коронарной болезни сердца. В 1968 г. его научный руководитель Е.И. Чазов, возглавивший Институт терапии после смерти А.Л. Мясникова, предложил Д.М.Аронову работу в первом в нашей стране отделении кардиологической реабилитации для разработки нового перспективного направления. С тех пор успешное развитие реабилитационного направления в кардиологии в СССР и России тесно связано с именем Д.М. Аронова.

Давид Меерович является основоположником кардиореабилитационной системы в стране. Разработки Д.М. Аронова в области кардиореабилитации положены в основу создания Государственной системы поэтапной реабилитации больных с инфарктом миокарда и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями в СССР и России.

Received/Поступила: 05.10.2022

Accepted/Принята в печать: 06.10.2022

В 1971 г. Д.М. Аронов защищает докторскую диссертацию, посвященную изучению патогенеза, диагностики, лечения и реабилитации больных коронарной болезнью сердца молодого возраста.

Д.М. Ароновым и его сотрудниками впервые была апробирована новая концепция по раннему ускорению темпов активации больных острым инфарктом миокарда в противовес господствовавшей в то время теории максимального покоя в течение многих недель. Им было организовано раннее назначение тренирующих нагрузок больным, перенесшим инфаркт миокарда. Для последовательного и системного применения реабилитационных мероприятий Д.М. Ароновым была создана и применялась оригинальная «сквозная» система семи ступенчатой двигательной активности больных. Д.М. Аронов первым начал длительные физические тренировки больных после инфаркта миокарда, обосновал эффективность и безопасность применения тренировочных нагрузок умеренной интенсивности (1983 г.), что в последующие годы получило признание во всех международных и национальных рекомендациях. Им были разработаны эффективные и безопасные программы физических тренировок, двигательной активности и предложены нормативы оптимальных физических нагрузок для больных ишемической болезнью сердца, в том числе в бытовых условиях.

Д.М. Аронов является крупным специалистом по применению нагрузочных проб в кардиологии. Давид Меерович первый в СССР разработал и выполнил нагрузочную пробу электрокардиографическую пробу у больных, перенесших инфаркт миокарда. Он автор новых для нашей страны работ по теоретическому обоснованию и применению функциональных проб в диагностике ишемической болезни сердца. Им внесён большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эти методы адаптированы к использованию в условиях современной России и используются в настоящее время.

Как лидер реабилитационного направления Д.М. Аронов в девяностые годы прошлого века (годы социальных потрясений) в России еще более активизировал свою научную деятельность, стимулировал восстановление реабилитационного направления Российской Федерации. Активно защищал позиции кардиореабилитации в системе нашего здравоохранения. В реальных условиях современного здравоохранения России им были организованы крупные многоцентровые клинические исследования по изучению влияния комплексной программы реабилитации на клиническое состояние, риск осложнений, трудоспособность больных после инвазивных вмешательств на сосудах сердца.

Будучи членом Экспертного Совета Минздрава России, Д.М. Аронов принимает активное участие в разработке новых Порядков и современных стандартов по кардиологической реабилитационной помощи, национальных клинических рекомендаций по реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (острым инфарктом миокарда, после инвазивных вмешательств на сосудах сердца и коронарного шунтирования).

Давид Меерович Аронов известен также своими оригинальными исследованиями по изучению патогенеза и лечению атеросклероза и ишемической болезни сердца.

При непосредственном участии Д.М. Аронова издан ряд руководств по кардиологии, которые стали классическими для его последователей и учеников «Коронарная недостаточность у молодых» (1975), «Реабилитация больных ишемической болезнью сердца» в соавторстве с И.К. Шхвацабая (1978, 1988), главы «Функциональные пробы с физическими нагрузками» и «Врачебно-трудовая экспертиза и трудоспособность при сердечно-сосудистых заболеваниях» в руководстве для врачей по кардиологии под редакцией Е.И. Чазова (1982, 1992). В 2000 г. вышла его книга «Лечение и профилактика атеросклероза», в 2002 г. – книга «Функциональные пробы в кардиологии», в 2021 г. – книга «Кардиореабилитация и вторичная профилактика». Для многих практикующих врачей книги Д.М. Аронова стали настольными.

Д.М. Аронов автор большого количества научно-популярных книг, предназначенных для широкого круга читателей, таких как «Сердце под защитой» (издана миллионным тиражом), «Как стать здоровыми после инфаркта миокарда». Он является лидером в создании образовательной программы для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и их родственников.

Д.М. Аронов – основатель отечественной научной школы кардиологической реабилитации. Он талантливый педагог, воспитавший плеяду врачей-кардиологов, реабилитологов и научных сотрудников. Под руководством Д.М. Аронова защищено около 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций.

Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д.М. Аронов проводит огромную научно-общественную работу. Он является председателем рабочей группы «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» и членом правления Российского кардиологического общества, членом правления Национального общества по атеросклерозу. Д.М. Аронов регулярно организывает Всероссийские конференции по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике с широким привлечением к участию в них ведущих российских и зарубежных кардиологов. В 2011 г. Д.М. Аронов инициировал создание Общероссийской

Общественной Организации «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики», президентом которого он является.

Международным признанием деятельности Д.М. Аронова является избрание его членом научного Совета по реабилитации и вторичной профилактике Всемирной Федерации Кардиологов (1992-2004). Он член рабочей группы по реабилитации и физическим нагрузкам Европейской Ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, член Европейского Общества Кардиологов, член правления международной Ассоциации «Друзья сердца по всему миру».

Д.М. Аронов – член редакционного совета семи отечественных и двух международных журналов. Он главный редактор журнала «CardioСоматика» (Кар-

диосоматика).

Будучи человеком с разносторонними интересами, большого личного обаяния, с огромным опытом практической лечебной работы Давид Меерович щедро делится своими знаниями.

В научном и медицинском мире Д.М. Аронов пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача.

Ученики, сотрудники и редколлегия журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» сердечно поздравляют Давида Мееровича Аронова с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.



К юбилею Анатолия Ивановича Мартынова

22 октября 2022 г. исполнилось 85 лет Анатолию Ивановичу Мартынову – доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, академику Международной академии информационных процессов и технологий, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, Заслуженному врачу РСФСР, лауреату премии Совета Министров СССР, президенту Российского научного медицинского общества терапевтов, профессору кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медикостоматологического университета им. А.И. Евдокимова, врачу высшей категории по специальностям «терапия» и «кардиология», сопредседателю Евразийской ассоциации кардиологов с 2007 г.

А.И. Мартынов с отличием окончил Второй московский государственный медицинский институт (1964 г.), после чего обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета под руководством академика РАМН П.Е. Лукомского, далее в 1969-1980 гг. — ассистент, а с 1971 г. — доцент этой кафедры.

В течение 15 лет он занимал различные должности в системе Правительственной медицины. В 1980-1996 гг. — заведующий отделением кардиологии Объединенной спецбольницы с поликлиникой Четвертого Главного управления при Минздраве СССР, последовательно возглавляет Центральную клиническую больницу в качестве главврача, в дальнейшем — начальник Медцентра Управления делами Президента РФ. В 1995-2001 гг. — вице-президент Российской академии медицинских наук. С 2006 г. — заместитель генерального директора по науке и новым технологиям, в 2013-2014 гг. — генеральный директор медицинского центра Управления делами Мэра и Правительства г. Москвы.

Работая в правительственных учреждениях, А.И. Мартынов продолжал заниматься активной лечебной, преподавательской и научной деятельностью в Московском государственном стоматологическом институте, сначала по совместительству на кафедрах, руководимых известными профессорами-интернистами — Е.И. Жаровым и В.П. Померанцевым, а с 2002 г. возглавив кафедру госпитальной терапии № 1 лечебного факультета.

Становление Анатолия Ивановича как врача проходило под влиянием известных терапевтов: академика РАМН П.Е. Лукомского, профессоров В.П. Померанцева, В.Г. Попова, И.В. Мартынова, В.В. Соловьева, Л.Л. Орлова, Е.И. Жарова и других. Они не только привили А.И. Мартынову любовь к лечебной работе, но и способствовали развитию клинического мышления и формированию умения общаться с пациентами, и это умение неизменно вызывало у них симпатию, доверие и уважение.

Кандидатская диссертация А.И. Мартынова была выполнена на стыке двух специальностей — кардио-

Received/Поступила: 10.10.2022

Accepted/Принята в печать: 11.10.2022

логии и неврологии, и посвящена изучению мозгового кровотока у больных инфарктом миокарда. В его докторской диссертации была изучена физическая работоспособность у больных гипертонической болезнью. Этот интерес к особенностям формирования, вариантам течения и лечения гипертонической болезни, возможностям ее ранней диагностики отражен в большом количестве последующих публикаций. Кроме этого, под руководством академика на писан цикл работ по дисплазии соединительной ткани сердца, широко цитируемый авторами, работающими по этой проблеме.

Влияние и поддержка А.И. Мартынова способствовали профессиональному и научному росту талантливой молодежи: была сформирована известная клиническая школа; под его руководством защищено 11 докторских и более 30 кандидатских диссертаций; коллектив кафедры принял участие более чем в 50 международных и российских многоцентровых клинических исследованиях.

Академик А.И. Мартынов активно занимается учебно-методической работой. Двухтомник «Внутренние болезни», где Анатолий Иванович совместно с академиками РАМН Н.А. Мухиным и В.С. Моисеевым является автором ряда разделов по кардиологии, признан лучшим учебником по терапии для медицинских вузов и неоднократно был переиздан. Он также является автором множества публикаций и монографий, руководств, книг, учебников, справочников, методических рекомендаций и учебных пособий. Анатолий Иванович сделал более 1000 докладов на международных и российских научных форумах.

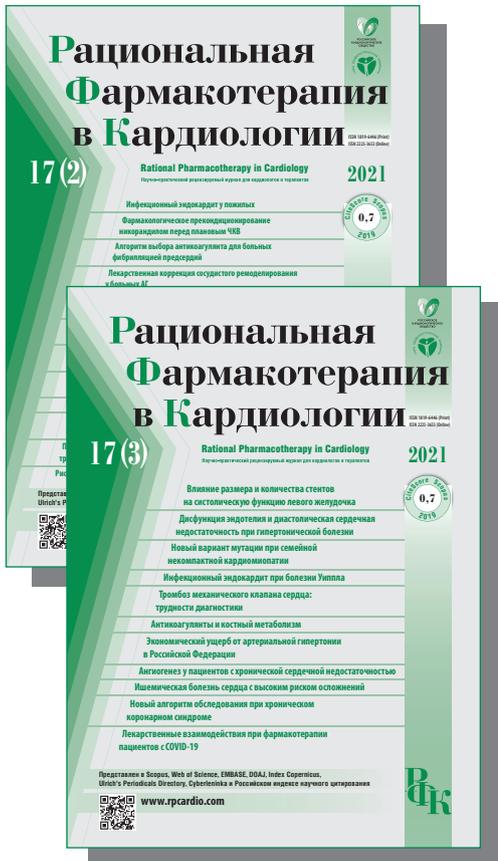
А.И. Мартынов является членом редколлегий журналов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Медицина критических состояний», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Артериальная гипертензия», а также членом редакционного совета журнала «Успехи геронтологии».

С 2012 г. академик РАМН А.И. Мартынов возглавляет Российское научное общество терапевтов (РНМОТ). Под руководством А.И. Мартынова РНМОТ получило международное признание: общество входит во Всемирное общество внутренних болезней (ISIM) и Европейскую федерацию внутренних болезней (EFIM). Российское научное медицинское общество терапевтов является общественным объединением, основанным на членстве, созданным по инициативе медицинских работников, и объединяет республиканские, краевые, областные и городские общества терапевтов Российской Федерации. Основной целью деятельности РНМОТ является объединение медицинской общественности Российской Федерации для содействия наиболее полному и всестороннему развитию отечественного здравоохранения, медицинской науки и образования, профессионального роста медицинских работников, ведущих научно-исследовательскую, преподавательскую и практическую работу в области терапии и смежных дисциплин.

Все, кому довелось соприкоснуться в работе с А.И. Мартыновым, отмечают его высокие эрудицию и клиническую подготовку, требовательность, доброжелательность, порядочность.

Друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Анатолия Ивановича с юбилеем и желают ему здоровья, счастья и долгих лет жизни, новых творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения.

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к этим поздравлениям. Желаем Анатолию Ивановичу крепкого здоровья, энергии, новых успехов и достижений в общественной и научной деятельности на благо российской кардиологии и терапии.



Уважаемые читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на второе полугодие 2022 г. вы можете не только с помощью:

- объединенного каталога (индекс 81306)
- «Пресса России», «УРАЛ ПРЕСС»
- интернет-каталога агентства «Книга-Сервис»
- каталогов стран СНГ

но и через издательство
«Столичная издательская компания»

**Стоимость подписки на второе полугодие 2022 г.
1200 руб.**

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение

Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810305000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО)

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810145250000411

БИК 044525411

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810305000004309

(номер счета получателя платежа)

в ФИЛИАЛ "ЦЕНТРАЛЬНЫЙ" БАНКА ВТБ (ПАО)

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810145250000411

БИК 044525411

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. ____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

Кассир

2022



OPTIMIZER™

МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ – РЕВОЛЮЦИОННАЯ МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ



www.heart-failure.ru

Методика внесена в список ВМП с 2021 года

СИСТЕМА:

Импантируется с двумя правожелудочковыми электродами. Индивидуальное беспроводное зарядное устройство выдается пациенту на руки (сеанс зарядки аппарата 1 раз в неделю)

ПОКАЗАНИЯ:

- Симптомная хроническая сердечная недостаточность при систолической дисфункции левого желудочка
- Оптимальная медикаментозная терапия
- II–III функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA
- Синусовый ритм либо фибрилляция предсердий
- Фракция выброса 25–40%
- QRS менее 130 мс

ПРИНЦИП РАБОТЫ:

Нанесение высокоамплитудных стимулов в область межжелудочковой перегородки в абсолютный рефрактерный период. Не имеет функции брадистимуляции.

ЭФФЕКТ:

- Восстановление механической функции кардиомиоцитов
- Прирост фракции выброса
- Снижение функционального класса сердечной недостаточности
- Повышение толерантности к физической нагрузке
- Обратное ремоделирование миокарда
- Улучшение качества жизни

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»: 101000, Москва, Покровский бульвар, д. 4/17, стр. 1, офис 40, тел. +7 (495) 935 84 71, факс +7 (495) 935 84 72.
info@cardiomedics.ru; www.cardiomedics.ru