

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

20(3)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

2024



Predictors of in-hospital mortality in acute myocardial infarction

Эктопическая жировая ткань: фенотипы и индексы ожирения

Циркулирующие микроРНК у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и аневризмой грудной аорты

Кальциноз артерий молочной железы и атеросклеротическая нагруженность сонных артерий

Прогностическая модель декомпенсации сердечной недостаточности

Прогноз пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения — роль сахарного диабета

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa при инфаркте миокарда

Инфламмосома NLRP3 — новая мишень при подагре

**Акромегалическая кардиомиопатия и риск внезапной сердечной смерти
ATTR-амилоидоз сердца**

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (10%)



www.rpcardio.online

РФК

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.

Основатели журнала — д.м.н., профессор, академик РАН Рафаэль Гегамович Оганов и д.м.н., профессор Виталий Аркадьевич Рогов

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2024; т.20, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2024; v.20, N 3

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 16.01.2023 (ПИ № ФС 77-82859)

Учредитель — ФГБУ "НМИЦ ТПМ" МЗ РФ

Установочный тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Информация о подписке:

<https://roscardio.ru/subscription>

Перепечатка материалов и иллюстраций в печатном или электронном
виде из журнала допускается только с письменного разрешения
учредителя

Журнал с открытым доступом/Open Access Journal

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет
рекламодатель

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК, К1

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals
Directory, Cyberleninka и Российском индексе научного цитирования
(включен в ядро РИНЦ) Science Index (8%)

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 330

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

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 330. Moscow 101990

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

Отпечатано:

ООО "Издательство Проспект"

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

Издатель:

ООО "СИЛИЦЕЯ-ПОЛИГРАФ"

119049, г. Москва, ул. Шаболовка, 23-254

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

E-mail: vasilyev.rfc@yandex.ru

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Дизайн, верстка

Звездкина В.Ю.

Ответственный переводчик

Аветисян Г.Р.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Design, desktop publishing

Zvezdkina V.Yu.

Senior translator

Avetisyan G.R.

Web site is supported by

NEICON (Elpub lab)

Лицензия на шрифты: 23071940 от 14 июля 2023 г.

Номер подписан в печать 28 июня 2024 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2024

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шалнова С.А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Бутина Е.К. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Аничков Д.А. (Москва, Россия)

Ахмеджанов Н.М. (Москва, Россия)

Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Бурцев В.И. (Москва, Россия)

Васюк Ю.А. (Москва, Россия)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошчидин В.Л. (Москва, Россия)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задонченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Калинина А.М. (Москва, Россия)

Кобалава Ж.Д. (Москва, Россия)

Конради А.О. (Санкт-Петербург, Россия)

Концевая А.В. (Москва, Россия)

Курбанов Р.Д. (Ташкент, Узбекистан)

Кутишенко Н.П. (Москва, Россия)

Лишута А.С. (Москва, Россия)

Лопатин Ю.М. (Волгоград, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Мартынов А.И. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиеридзе Д.В. (Москва, Россия)

Олейников В.Э. (Пенза, Россия)

Подзолков В.И. (Москва, Россия)

Пуска П. (Хельсинки, Финляндия)

Раджеш Раджан (Кувейт)

Савенков М.П. (Москва, Россия)

Смирнова М.И. (Москва, Россия)

Сычев Д.А. (Москва, Россия)

Ткачева О.Н. (Москва, Россия)

Шалаев С.В. (Тюмень, Россия)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якусевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Научный редактор

Скрипка А.И. (Москва, Россия)

Editor-in-Chief

Drapkina O.M. (Moscow, Russia)

Deputies Editor-in-Chief

Martsevich S.Yu. (Moscow, Russia)

Shalnova S.A. (Moscow, Russia)

Executive Editor

Butina E.K. (Moscow, Russia)

Editorial Board

Anichkov D.A. (Moscow, Russia)

Akhmedzhanov N.M. (Moscow, Russia)

Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Burtsev V.I. (Moscow, Russia)

Vasyuk Yu.A. (Moscow, Russia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Gilyarevskiy S.R. (Moscow, Russia)

Gorbunov V.M. (Moscow, Russia)

Doshchitsin V.L. (Moscow, Russia)

Ezhov M.V. (Moscow, Russia)

Zadionchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Kalinina A.M. (Moscow, Russia)

Kobalava Z.D. (Moscow, Russia)

Konradi A.O. (St-Petersburg, Russia)

Kontsevaya A.V. (Moscow, Russia)

Kurbanov R.D. (Tashkent, Uzbekistan)

Kutishenko N.P. (Moscow, Russia)

Lishuta A.S. (Moscow, Russia)

Lopatin Yu.M. (Volgograd, Russia)

Loukianov M.M. (Moscow, Russia)

Martynov A.I. (Moscow, Russia)

Matyushin G.V. (Krasnoyarsk, Russia)

Metelskaya V.A. (Moscow, Russia)

Mitkovskaya N.P. (Minsk, Belarus)

Napalkov D.A. (Moscow, Russia)

Nebieridze D.V. (Moscow, Russia)

Oleynikov V.E. (Penza, Russia)

Podzolkov V.I. (Moscow, Russia)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Rajesh Rajan (Kuwait)

Savenkov M.P. (Moscow, Russia)

Smirnova M.I. (Moscow, Russia)

Sychev D.A. (Moscow, Russia)

Tkacheva O.N. (Moscow, Russia)

Shalaev S.V. (Tyumen, Russia)

Shostak N.A. (Moscow, Russia)

Yakusevich V.V. (Yaroslavl, Russia)

Yakushin S.S. (Ryazan, Russia)

Scientific Editor

Skripka A.I. (Moscow, Russia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Predictors and etiology of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction

Hoang T. H., Maiskov V. V., Merai I. A.,
Kobalava Z. D.278

Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н.,
Осадчий К. К., Васильченко М. К., Сизова Ж. М.,
Моспанова Е. В., Литвиненко Н. С., Мурадова И. Д.,
Аквическая Д. В.285

Сравнительное исследование экспрессии циркулирующих микроРНК в крови у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и аневризмой грудной аорты

Нго Билонг Э. АВ., Васильев С. В., Рожков А. Н.,
Стоногина Д. А., Щекочихин Д. Ю., Филиппова Ю. И.,
Джаффарова Ч. В., Нурутдинов Н. П., Желанкин А. В.,
Генерозов Э. В., Аксельрод А. С., Копылов Ф. Ю.,
Сыркин А. Л.294

Кальциноз артерий молочной железы и атеросклеротическая нагруженность сонных артерий у женщин

Ким И. В., Бочкарева Е. В., Бутина Е. К.,
Молчанова О. В., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б.,
Драпкина О. М.302

Цифровая модель прогнозирования риска острой декомпенсации сердечной недостаточности

Лебедева Н. Б., Егле А. П., Аргунова Ю. А.,
Барбараш О. Л.309

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Отдаленный прогноз жизни больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: роль сахарного диабета (по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М)

Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В.,
Толпыгина С. Н., Кутишенко Н. П., Чернышева М. И.,
Лукьянов М. М., Дмитриева Н. А., Лерман О. В.,
Марцевич С. Ю., Драпкина О. М.316

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Predictors and etiology of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction

Hoang T. H., Maiskov V. B., Merai I. A.,
Kobalava Z. D.278

Ectopic adipose tissue: association of obesity phenotypes with integral metabolic indices of obesity

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Rodionova Yu. N.,
Osadchiy K. K., Vasilchenko M. K., Sizova Zh. M.,
Mospanova E. V., Litvinenko N. S., Muradova I. D.,
Akvitskaya D. V.285

A comparative study of circulating microRNA expression in blood in patients with coronary artery atherosclerosis and thoracic aortic aneurysm

Ngo Bilong E. AV., Vasiliev S. V., Rozhkov A. N.,
Stonogina D. A., Shchekochikhin D. Yu., Filippova Y. I.,
Dzhafarova Ch. VK., Nurutdinov N. P., Zhelankin A. V.,
Generozov E. V., Akselrod A. S., Kopylov Ph. Yu.,
Syrkin A. L.294

Breast arterial calcification and carotid arteries atherosclerotic load in women

Kim I. V., Bochkareva E. V., Butina E. K.,
Molchanova O. V., Filichkina E. M., Yarovaya E. B.,
Drapkina O. M.302

Digital model for predicting the risk of developing acute decompensated heart failure

Lebedeva N. B., Egle A. P., Argunova Yu. A.,
Barbarash O. L.309

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Long-term prognosis of life in patients with cerebrovascular accident: the role of diabetes mellitus (according to the REGION-M registry outpatient follow-up phase)

Voronina V. P., Zagrebelny A. V., Lukina Yu. V.,
Tolpygina S. N., Kutishenko N. P., Chernysheva M. I.,
Lukyanov M. M., Dmitrieva N. A., Lerman O. V.,
Martsevich S. Yu., Drapkina O. M.316

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при инфаркте миокарда в Российской Федерации по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ

Кострица Н. С., Рабинович Р. М., Шахнович Р. М.,
Явелов И. С., Гулян Р. Г., Рытова Ю. К.,
Терещенко С. Н., Эрлих А. Д., Певзнер Д. В. 322

Инфламмасома NLRP3 — новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой

Лебедев П. А., Волова Л. Т., Осина Н. К.,
Паранина Е. В. 331

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Теория и практика применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов в России

Гапонова Н. И., Абдрахманов В. Р. 340

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Выраженная гипертрофия и фиброз миокарда у пациента с акромегалией: нужна ли профилактика внезапной сердечной смерти?

Алмасханова А. А., Мелкозёров К. В.,
Пржиялковская Е. Г., Тарбаева Н. В., Кошарная Р. С.,
Гомова И. С., Алфёрова П. А., Рожинская Л. Я.,
Калашников В. Ю., Белая Ж. Е., Мельниченко Г. А.,
Мокрышева Н. Г. 349

Ранняя идентификация ATTR-амилоидоза сердца: клинический случай

Ведерников А. А., Межонов Е. М., Широков Н. Е.,
Балина В. А., Рейтблат О. М., Теффенберг Д. В.,
Шалаев С. В. 357

BRASH синдром: клинический случай

Шалаева Д. Д., Переверзева К. Г., Фомина О. А.,
Якушин С. С. 367

НЕКРОЛОГ

Анатолий Иванович Мартынов

(22 октября 1937 г. — 19 мая 2024 г.) 374

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in myocardial infarction in the Russian Federation according to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction REGION-IM

Kostritca N. S., Rabinovich R. M., Shakhnovich R. M.,
Yavelov I. S., Gulyan R. G., Rytova Yu. K.,
Tereschenko S. N., Erlikh A. D., Pevzner D. V. 322

NLRP3 Inflammasome — a new universal target of asymptomatic hyperuricemia and gout management

Lebedev P. A., Volova L. T., Osina N. K.,
Paranina E. V. 331

POINT OF VIEW

Theory and practice of selective imidazoline receptor agonist use in Russia

Gaponova N. I., Abdrakhmanov V. R. 340

CLINICAL CASE

Severe myocardial hypertrophy and fibrosis in a patient with acromegaly: is the prevention of sudden cardiac death needed?

Almaskhanova A. A., Melkozerov K. V.,
Przhiyalkovskaya E. G., Tarbaeva N. V., Kosharnaia R. S.,
Gomova I. S., Alferova P. A., Rozhinskaya L. Ya.,
Kalashnikov V. Y., Belaya Z. E., Melnichenko G. A.,
Mokrysheva N. G. 349

Early identification of cardiac ATTR amyloidosis: a clinical case

Vedernikov A. A., Mezhonov E. M., Shirokov N. E.,
Balina V. A., Reitlat O. M., Teffenberg D. V.,
Shalaev S. V. 357

BRASH-syndrome: a clinical case

Shalaeva D. D., Pereverzeva K. G., Fomina O. A.,
Yakushin S. S. 367

OBITUARY

Anatoly Ivanovich Martynov

(October 22, 1937 — May 19, 2024) 374

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Predictors and etiology of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction

Hoang T. H.^{1,2}, Maikov V. V.^{3,4}, Merai I. A.^{3,4}, Kobalava Z. D.^{3,4}

¹Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Tam Duc Heart Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁴Vinogradov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

Aim. To identify factors and develop a clinical risk model (nomogram) for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI) after timely early invasive diagnosis and revascularization of infarct-related artery (IRA).

Material and methods: We conducted a prospective, single-center observational study that included 712 consecutive patients with AMI [median age 65 (interquartile range 56-74 years), 61% were male, 47.8% with ST-elevation] who underwent coronary angiography <24 hours after symptom onset and successful endovascular revascularization of IRA. The primary endpoint was in-hospital mortality. Logistic regression analysis was used to identify independent prognostic risk factors for in-hospital mortality. Based on the multivariate analysis, a nomogram was developed to predict outcome. The discriminative ability of the nomogram was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve.

Results. The in-hospital mortality rate was 5.06%. The most common cause of in-hospital mortality was acute heart failure (AHF, 75%), followed by myocardial rupture with cardiac tamponade (11.1%). Multivariate analysis revealed that age (odds ratio (OR) 1.07, 95% confidence intervals (CI) 1.01-1.14, $p=0.027$), Killip class (OR 2.95, 95% CI 1.67-5.23, $p<0.001$), hemoglobin at admission (OR 0.97, 95% CI 0.95-0.99, $p=0.006$), and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 36\%$ (OR 8.87, 95% CI 2.95-26.69, $p<0.001$), were independent predictors of adverse outcome. The identified predictors were included a nomogram, which demonstrated excellent discrimination in predicting in-hospital mortality (area under the ROC curve = 0.949, 95% CI: 0.925-0.972, $p<0.001$, sensitivity: 91.3%, specificity: 89.9%) and good calibration (Hosmer-Lemeshow test, $p=0.93$).

Conclusions. Age, hemoglobin at admission, Killip class and left ventricular ejection fraction were independent predictors of in-hospital mortality in acute MI. The most common etiology of in-hospital mortality was AHF. The nomogram for prediction of in-hospital mortality demonstrated high prognostic potential, allowing for the identification of patients at high-risk of adverse outcome, and targeted therapeutic strategies may be needed to improve the survival of patients with acute MI.

Keywords: acute myocardial infarction, age, hemoglobin, in-hospital mortality, Killip class, left ventricle ejection fraction, nomogram, prognosis.



For citation: Hoang T. H., Maikov V. V., Merai I. A., Kobalava Z. D. Predictors and etiology of in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):278-284. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3003. EDN NHUKWW

Предикторы и этиология госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда

Хоанг Ч. Х.^{1,2}, Майсков В. В.^{3,4}, Мерай И. А.^{3,4}, Кобалава Ж. Д.^{3,4}

¹Медицинский университет Фам Нгок Тач, Хошимин, Вьетнам

²Кардиологическая больница Там Дык, Хошимин, Вьетнам

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴ГКБ им. В. В. Виноградова ДЗМ, Москва, Россия

Цель. Определить факторы риска и разработать клиническую модель прогностической оценки (номограмму) госпитальной летальности для пациентов острым инфарктом миокарда (ОИМ) после своевременно выполненной ранней инвазивной диагностики и реваскуляризации инфаркт-связанной артерии.

Материал и методы. Проведено проспективное одноцентровое наблюдательное исследование, в которое было включено 712 пациентов с ОИМ [медиана возраста 65 лет (межквартильный интервал 56-74 года), 61% мужчины, 47,8% наблюдений с подъемом сегмента ST] и выполненной коронарографией в сроки не позднее 24 часов от госпитализации и успешной эндоваскулярной реваскуляризацией инфаркт-связанной артерии. Первичной конечной точкой служила госпитальная летальность. Для выявления независимых прогностических факторов риска госпитальной летальности был использован логистический регрессионный анализ. На основе многофакторного анализа была разработана номограмма для прогнозирования исхода. Дискриминационная способность номограммы оценивалась путем расчета площади под характеристической (receiver operating characteristic, ROC) кривой.

Результаты. Госпитальная летальность в исследовании составила 5,06%. Самыми распространенными причинами госпитальной летальности были острая сердечная недостаточность (ОСН) (75%) и разрыв миокарда с тампонадой сердца (11,1%). С помощью проведения многофакторного регрессионного анализа было установлено, что возраст (отношение шансов (ОШ) 1,07, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01-1,14, $p=0,027$), ОСН по Killip (ОШ 2,95, 95% ДИ 1,67-5,23, $p<0,001$), концентрация гемоглобина при поступлении (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,95-0,99, $p=0,006$) и фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 36\%$ (ОШ 8,87, 95% ДИ 2,95-26,69, $p<0,001$) являлись независимыми предикторами неблагоприятного исхода. Выявленные предикторы были включены в номограмму, которая продемонстрировала отличную дискриминацию при прогнозировании госпитальной летальности (площадь под ROC-кривой = 0,949, 95% ДИ: 0,925-0,972, $p<0,001$, чувствительность: 91,3%, специфичность: 89,9%) и хорошую калибровку (в соответствии с тестом Хосмера-Лемешоу, $p=0,93$).

Заключение. Таким образом, возраст, концентрация гемоглобина при поступлении, класс ОСН по Killip и величина ФВЛЖ в нашем исследовании служили независимыми предикторами госпитальной летальности пациентов с ОИМ. Самой распространенной причиной госпитальной летальности была ОСН. Клиническая модель прогностической оценки госпитальной летальности продемонстрировала высокий потенциал. Применение номограммы в рутинной клинической практике позволит дополнительно выявить пациентов высокого риска неблагоприятного исхода на госпитальном этапе и сформировать основные направления терапевтических стратегий, направленных на улучшение выживаемости больных ОИМ.

Ключевые слова: возраст; гемоглобин; госпитальная летальность; Киллип класс; номограмма; острый инфаркт миокарда; прогноз; фракция выброса левого желудочка.

Для цитирования: Хоанг Ч. Х., Майсков В. В., Мерай И. А., Кобалава Ж. Д. Предикторы и этиология госпитальной летальности у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):278-284. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3003. EDN NHUKWW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): truonghh@pnt.edu.vn

Received/Поступила: 05.01.2024

Review received/Рецензия получена: 04.03.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of mortality worldwide and substantially contribute to loss of health and excess health system costs [1, 2]. Acute myocardial infarction (MI) is a common clinical manifestation of CVD. The mortality of patients with acute MI has been decreasing over the last 50 years [3], in part because of improvement in acute MI prevention, diagnosis, and treatment [4]. In-hospital mortality has decreased from 29% in 1969 [5] to <7% today [6, 7]. However, around 9 million people worldwide die after acute MI each year (in 2019, 16% of total death in the world)¹, and in-hospital mortality varies substantially across hospitals [7]. Therefore, study of factors predicting the risk of death for a particular medical institution, adapted to its material and technical base and the existing flow of patients with acute MI, is an urgent problem.

Although several risk scores of in-hospital mortality were developed for patients with AMI, including the "Global Registry of Acute Coronary Events" (GRACE), "Thrombolysis in Myocardial Infarction" (TIMI), and "Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines" (CRUSADE) scores [8-10], few included a representative sample from routine clinical care. Moreover, continued improvement in acute MI care requires periodic update to the risk models so that hospitals can assess their quality as contemporary care continues to evolve.

This study sought to determine factors associated with for in-hospital mortality in patients presenting with acute MI and develop a prognostic model for in-hospital mortality in a contemporary settings.

Material and methods

Study design and participants

A prospective, single-center observational study at Vinogradov Municipal Clinical Hospital (Moscow, Russia) was conducted. From January 2017 to December 2018, a total of 712 consecutive adults >18 years admitting

with acute MI and undergoing coronary angiography (CAG) <24 hours after symptom onset were recruited. The exclusion criteria were type 3, 4, or type 5 MI. The diagnosis of acute MI was based on the Third universal definition of MI [11]. All patients provided written informed consent. The study was approved by the local Ethics Committee of RUDN University, and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

Data collection and outcomes

Variables of interest included clinical characteristics, cardiovascular risk factors, comorbidities, physical examination findings, blood test results, and imaging data (electrocardiography, echocardiography, and CAG). Cardiac troponin I levels were measured using the Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter, USA), with 99th percentile upper reference limit being 0.02 ng/L. The GRACE 2.0 score was used to risk stratification for MI patients [12]. Anemia was defined as a hemoglobin concentration of less than 130 g/L for men or less than 120 g/L for women². The left ventricular ejection fraction (LVEF) was estimated by the modified biplane Simpson method [13] along with a transthoracic echocardiogram with using the Vivid 7 ultrasound system (General Electric Healthcare, USA).

The primary endpoint was all-cause death during the index hospitalization for acute MI, obtained from medical records.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and R software (version 3.6.3). Descriptive statistics are presented as frequencies and percentage for categorical variables and as means $\pm$ standard deviation for continuous variables if variables adhering to a normal distribution or median (Me) and interquartile range (IQR) for skewed variables. Comparisons of categorical variables were performed by Chi-Square or Fisher's exact tests, while for continuous variables by using the unpaired Student t-test and Mann-Whitney U test. Logistic regression analysis was used to identify factors associating with in-hospital mortality. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were presented. The

¹ World Health Organization. The top 10 causes of death. World Health Organization, 9 December 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

² World Health Organization. Nutritional anaemias: report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 13 to 17 March 1967]. World Health Organization Technical Series. 1968;405:1-37. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/40707>.

Table 1. The baseline characteristics of the patients

Variables	All patients (n=712)	Alive (n=676)	Dead (n=36)	p-value
Age, years, Me (IQR)	65 (56;74)	64 (55;73)	77.5 (67;84)	<0.001
Females, n (%)	278 (39)	257 (38)	21 (58.3)	0.021
ST-elevation, n (%)	340 (47.8)	315 (46.6)	25 (69.4)	0.01
Arterial hypertension, n (%)	634 (89)	601 (88.9)	33 (91.7)	0.787
Symptoms of CAD, n (%)	328 (46.1)	298 (44.1)	30 (83.3)	<0.001
Previous MI, n (%)	155 (21.8)	143 (21.2)	12 (33.3)	0.097
Previous revascularization, n (%)	85 (11.9)	82 (12.1)	3 (8.3)	0.790
Previous HF, n (%)	57 (8.0)	53 (7.8)	4 (11.1)	0.521
Diabetes mellitus, n (%)	150 (21.1)	137 (20.3)	13 (36.1)	0.034
Previous CVA, n (%)	51 (7.2)	46 (6.8)	5 (13.9)	0.171
Atrial fibrillation, n (%)	73 (10.3)	65 (9.6)	8 (22.2)	0.024
CKD, n (%)	61 (8.6)	50 (7.4)	11 (30.6)	<0.001
PAD, n (%)	26 (3.7)	26 (3.8)	0 (0)	0.636
Chronic lung disease, n (%)	115 (16.2)	103 (15.2)	12 (33.3)	0.009
Peptic ulcer disease, n (%)	65 (9.1)	63 (9.3)	2 (5.6)	0.764
Charlson comorbidity index, points, Me (IQR)	4 (3; 6)	4 (3; 5)	7 (6; 8.75)	<0.001
Anemia, n (%)	189 (26.5)	167 (24.7)	22 (61.1)	<0.001
Clinical findings:				
Chest pain, n (%)	658 (92.4)	628 (92.9)	30 (83.3)	0.047
Dyspnea, n (%)	124 (17.4)	110 (16.3)	14 (38.9)	0.002
Killip class II-IV, n (%)	160 (22.5)	129 (19.1)	31 (86.1)	<0.001
Troponin I, ng/mL, Me (IQR)	0.39 (0.09; 2.85)	0.39 (0.09; 2.74)	1.14 (0.18; 6.22)	0.191
Hemoglobin, g/L, Me (IQR)	136 (123; 147)	137 (124; 147)	118.5 (105.5; 134)	<0.001
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$, Me (IQR)	94 (80; 107)	92 (76; 106.7)	106 (92; 160)	0.014
eGFR, ml/min/1.73 m^2 , Me (IQR)	67 (52; 83)	68 (54.2; 83)	44 (35; 60)	<0.001
LVEF, %, Me (IQR)	45 (40; 54)	45 (40; 54)	36 (25; 45)	<0.001
Coronary stenosis:				
No lesions/Stenosis <50%, n (%)	73 (10.3)	72 (10.7)	1 (2.8)	0.163
Three-vessel CAD, n (%)	390 (54.8)	361 (53.4)	29 (80.6)	0.002
PCI, n (%)	566 (79.5)	538 (79.6)	28 (77.8)	0.832
GRACE score, points, Me (IQR)	117 (98; 141)	115 (97; 137)	167 (148.2; 193)	<0.001
CAD – coronary artery disease, CKD – chronic kidney disease, CVA – cerebrovascular accident, eGFR – estimated glomerular filtration rate, GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events, HF – heart failure, IQR – interquartile range, LVEF – left ventricular ejection fraction, Me – median, MI – myocardial infarction, PAD – peripheral vascular disease, PCI – percutaneous Coronary Intervention				

Table 2. Etiology for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction

Cause	Absolute value, n	Frequency, %
Acute heart failure	27	75
Myocardial rupture with cardiac tamponade	4	11.1
Multiple-organ failure	3	8.3
Acute respiratory failure	1	2.8
Acute kidney failure	1	2.8
Pulmonary embolism	1	2.8
Gastrointestinal bleeding	1	2.8

receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine cut-off level of continuous variables associated with in-hospital mortality. Based on the estimated factors from the multivariable logistic regression model, a nomogram was constructed to assess risk of in-hospital death ("rms" package in R). The discrimination accuracy of a nomogram was assessed the area under the ROC curve (AUC) [14]. The calibration was assessed by Hosmer-Lemeshow chi-square statistics for goodness of fit. A two-tailed p-value <0.05 were considered statistically significant.

Results

Among patients, 434 (61%) were male with median age of 65 (IQR: 56-74) years, 47.8% presented with ST elevation. During the follow-up period, 36 patients (5.06%) died.

The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1. Compared with survivors, age, proportion of female gender, ST-elevation, coronary artery disease (CAD), diabetes mellitus, atrial fibrillation, chronic kidney disease, anemia, dyspnea, Killip class II-IV, creatinine

Table 3. Univariate and multivariate analysis for the risk factors in predicting the in-hospital mortality

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age, per year	1.09 (1.06-1.13)	<0.001	1.07 (1.01-1.14)	0.027
Sex, female	2.28 (1.16-4.51)	0.017	1.46 (0.44-4.91)	0.683
ST elevation	2.60 (1.26-5.38)	0.01	1.89 (0.66-5.40)	0.236
Diabetes mellitus	2.22 (1.10-4.50)	0.026	1.25 (0.43-3.69)	0.681
Atrial fibrillation	2.69 (1.17-6.14)	0.019	2.67 (0.86-8.32)	0.09
Killip class, per class	5.0 (3.41-7.23)	<0.001	2.95 (1.67-5.23)	<0.001
Hemoglobin, per g/L	0.97 (0.95-0.98)	<0.001	0.97 (0.95-0.99)	0.006
eGFR ≤60 ml/min/1.73 m ²	6.21 (2.78-13.89)	<0.001	0.82 (0.22-3.03)	0.768
LVEF ≤36%	13.12 (5.48-31.41)	<0.001	8.87 (2.95-26.69)	<0.001
Three-vessel CAD	3.61 (1.56-8.37)	<0.001	1.41 (0.46-4.30)	0.551

CAD – coronary artery disease, CI – confidence intervals, LVEF – left ventricular ejection fraction, OR – odds ratio

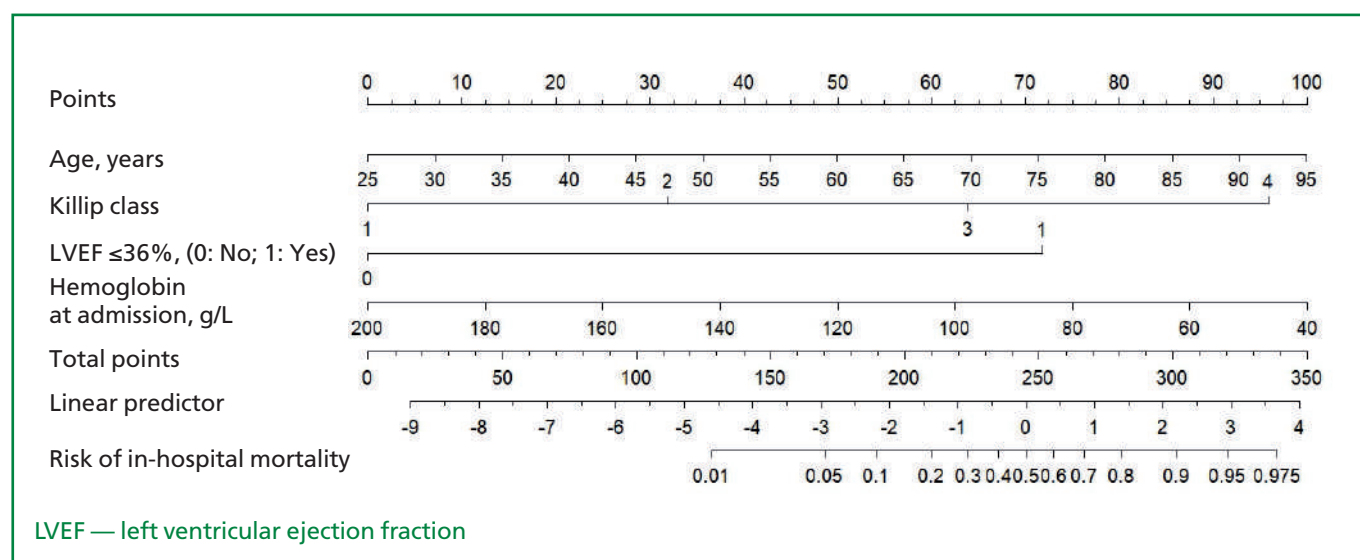


Figure. 1. Nomogram for prediction of in-hospital mortality in acute myocardial infarction. The nomogram included four variables, including age, Killip class, left ventricular ejection fraction and hemoglobin at admission

level, three-vessel CAD, GRACE score were higher in non-survivors. Hemoglobin, LVEF were lower in non-survivors. There were no significant differences in terms of arterial hypertension, previous MI, previous revascularization, previous heart failure (HF), previous cerebrovascular accident, peripheral artery disease, chronic lung disease (asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease), peptic ulcer disease, troponin level, non-obstructive CAD, percutaneous coronary intervention (PCI) rate.

In the structure of in-hospital mortality, majority of patients died from acute HF (75%), followed by myocardial rupture with cardiac tamponade (11.1%) and multiple organ failure (8.3%). Other causes of in-hospital death are presented in Table 2.

In univariate analysis, age, female gender, ST-elevation, diabetes mellitus, atrial fibrillation, Killip class, hemoglobin at admission, estimated glomerular filtration rate (eGFR), LVEF and three-vessel CAD were associated with in-hospital mortality (all p-value < 0.05) (Table 3). The cut-off for LVEF in ROC curve analysis, was

36% (AUC = 0.692; 0.5548–0.836, p=0.004) for in-hospital mortality.

In multivariate analysis, age (OR 1.07, 95% CI 1.01-1.14, p=0.027), Killip class (OR 2.95, 95%CI 1.67-5.23, p<0.001), hemoglobin at admission (OR 0.97, 95% CI 0.95-0.99, p=0.006), and LVEF ≤36% (OR 8.87, 95% CI 2.95-26.69, p<0.001) were independently associated with the primary endpoint.

Based on the estimated variables in the multivariate model, a nomogram was developed to predict the risk of in-hospital death in patients with MI (Fig. 1). The risk of in-hospital death in MI patients was assessed according to the following equation:

Risk = $1/(1 + e^{-Z})$, where $Z = -6.683 + 0.083 \times \text{Age} - 0.028 \times \text{Hemoglobin at admission} + 1.065 \times \text{Killip class} + 2.377 \times \text{LVEF} \leq 36\%$.

A total score was generated by using the number of the points of each factor on the corresponding axis with drawing a vertical line to "Points" axis. Summary the points of all the factors and drawing a vertical line to

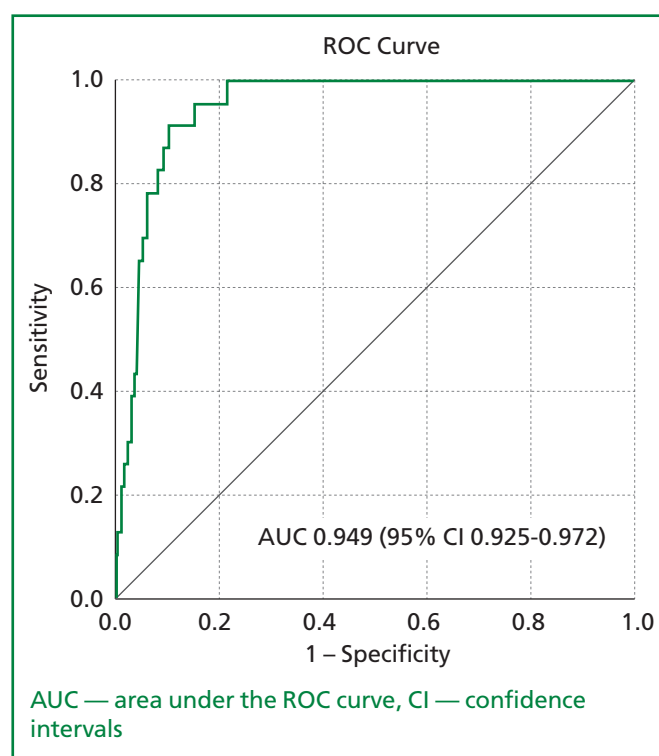


Figure 2. The receiver–operating characteristic (ROC) curve analysis of the nomogram for predicting in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction

the "Risk of in-hospital mortality" line to determine the individual's probability of death during hospitalization.

In ROC curves analysis of a developed nomogram for predicting in-hospital mortality, the AUC was 0.949 (95% CI: 0.925-0.972, $p < 0.001$). The sensitivity and specificity were 91.3% and 89.9%, respectively (Fig. 2). A nomogram showed good calibration (chi-square 3.064, p for Hosmer-Lemeshow test 0.93)

Discussion

The present study demonstrated that age, hemoglobin at admission, Killip class and LVEF were independently associated with in-hospital death. Based on results from multivariate analysis, we developed a contemporary risk model to predict in-hospital mortality in patients with acute MI. The model had high predictive potential in predicting in-hospital death.

Age is one of the most important risk factors for a poor outcome in hospitalized patients with acute coronary syndrome (ACS) [15,16]. Median of age among non-survivors in our study was 77.5 years and was an independent factor for in-hospital death. Aging causes patients to be physically weaker and frailer. Therefore, old age is an independent predictor of poor prognosis in ACS patients [17]. Additionally, age serves as a prognostic variable in various risk stratification scores

for ACS patients [8-10]. In the TIMI III registry, patients over the age of 75 with unstable angina (UA)/non-ST-segment elevation MI (NSTEMI) had more adverse outcomes both in-hospital and within the first six weeks after discharge than those less than 75 years of age [16]. Age and gender are closely associated with in-hospital mortality in acute MI with women being generally older than men at hospitalization for MI. In our study, the risk of in-hospital mortality for women was 2.3 times higher than for men.

The in-hospital mortality rate in our study was 5.06%, which is lower than the 8.8% reported in a recent meta-analysis involving 615,035 MI patients (comprising both ST-segment elevation MI (STEMI) and NSTEMI/UA) [18]. During hospitalization, acute HF emerged as the primary cause of death, accounting for three-fourths of the cases. These results are consistent with those of O.G. Sivkov, who examined 1120 patients with acute MI. The author reported an in-hospital mortality rate of 6.0% ($n=67$), with acute HF contributing to 70.1% of the deaths (32 cases with acute HF and 15 cases with cardiogenic shock), followed by multiple-organ failure at 28.3% [19].

Our multivariate analysis affirmed the continued relevance of Killip classification and LVEF for effective risk stratification in these patients. Killip classification categorizes patients based on physical examination findings that indicate left ventricular dysfunction and HF [20-22]. According to our results, an increase of in Killip degree was associated with an increased odds ratio of 2.95 for in-hospital mortality. These findings are in the line with an analysis of international data from the GRACE registry involving 3917 NSTEMI patients and 4960 UA patients, where Killip class II or III on admission independently predicted in-hospital death (OR, 2.2; $p < 0.0001$) [23]. A broader analysis of data from 26,090 patients across the GUSTO IIb, PURSUIT, PARAGON A, and PARAGON B trials revealed a significant correlation between Killip class and survival [24]. Patients with Killip class II and III/IV had significantly higher mortality rates at 30 days (3% versus 9% and 14%) and six months (5% versus 15% and 23%) compared to patients with Killip class I. Killip class has proven to be a valuable predictor for adverse outcomes in acute MI patients, incorporated into several risk scores [8-10].

The baseline measurement of LVEF has been identified as the most influential determinant of both in-hospital [25, 26] and long-term mortality [27, 28], making its inclusion imperative in risk models for maximal predictive accuracy. In a study by T.Sato et al. [26], involving 1102 acute MI patients undergoing primary PCI, multivariable analysis revealed that LVEF $\leq 33\%$ independently predicted in-hospital death, with an AUC of 0.79 ($p < 0.001$). Further, incorporation of LVEF into the TIMI score, as opposed to the TIMI risk score alone, resulted in significant enhancements in predicting in-hospital death (AUC: 0.854 vs. 0.803, $p=0.033$) in a cohort of 673,673 patients with STEMI

[27]. Regarding long-term risk stratification, LVEF has proven to be a valuable predictor in various scores. For instance, LVEF was included in the CADILLAC score for predicting one-year mortality after primary PCI for acute AMI, with a cutoff value of LVEF <40% [29]. Consistent with these findings, H.K. Kim et al. developed the new KAMIR score from a cohort of 3,997 hospital-discharged patients with acute MI. The KAMIR score, incorporating six independent variables, including LVEF, demonstrated significant differences in predictive accuracy for one-year mortality compared to the GRACE score (AUC 0.83 vs. 0.76, $p=0.0089$, respectively). LVEF <40% in this study was associated with a hazard ratio (HR) of 2.24 (95% CI 1.47–3.41) for one-year mortality [30]. In our current study, Killip class at presentation, consistently featured in previous scores remained an independent predictor of reduced in-hospital survival, alongside baseline LVEF. This underscores the significance of clinical examination for signs of mild to moderate HF, even when left ventricular function is preserved.

Anemia is increasingly recognized as a condition strongly predictive of adverse outcomes in patients with acute MI, both in the short term [31–33] and long term [33–35]. In a study by J.J. González-Ferrer et al., involving 542 high-risk ACS patients, anemia was present in 147 patients (27.1%) at admission [32]. The study found that the admission hemoglobin level (OR=1.4 for each 1 g/dL below normal; 95% CI, 1.1–1.8; $p=0.003$) was independently associated with in-hospital all-cause mortality or cardiogenic shock, after adjusting for other variables. Another study by M.G. Colombo et al. [36] was performed in 2011 consecutively hospitalized acute MI patients. Mild anemia (defined as hemoglobin concentration of 11 to <12 g/dL in women and 11 to <13 g/dL in men) and moderate to severe anemia (defined as hemoglobin concentration of <11 g/dL) were found in 183 (9.1%) and 100 (5%) patients, respectively. The Cox regression analysis showed significantly increased mortality risks in both patients with mild anemia (HR 1.74, 95% CI 1.23–2.45) and

moderate to severe anemia (HR 2.05, 95% CI 1.37–3.05) compared to patients without anemia. Anemia represents a potentially modifiable risk factor, and its incremental prognostic value demonstrated in the current analysis highlights the imperative for tailored therapeutic strategies aimed at mitigating its impact and improving overall prognostic outcomes in affected patients.

The study limitations

Our observational study has such limitations as non-randomization and unmeasured confounding factors. For instance, the exclusion of the variable "previous cerebrovascular accident" despite its known association with increased mortality risk in acute MI patients [37] may compromise the comprehensiveness of our findings. Being single centered with a small sample size is another limitation, though the study's prospective nature adds strength. Thirdly, treatment decisions were left to attending cardiologists, making it difficult to assess the benefits of individualized therapy. At last, the lack of external validation for the nomogram in another acute MI patient cohort limits the generalizability of our findings and reduces the model's clinical implementation. External validation is necessary to confirm the nomogram's effectiveness in real-world scenarios.

Conclusion

Age, Killip class, hemoglobin at admission, and LVEF were identified as factors associated with higher in-hospital mortality in patients with acute MI. The most common etiology of in-hospital mortality was acute HF. The nomogram for predicting in-hospital mortality demonstrated high prognostic potential, allowing for the identification of patients at high-risk of adverse outcome, and targeted therapeutic strategies may be needed to improve the survival of patients with acute MI.

Relationships and Activities. None.

Funding. The study was performed with the support of Peoples' Friendship University of Russia.

References

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(25):2361–71. DOI:10.1016/j.jacc.2022.11.005.
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J.* 2022;43(8):716–99. DOI:10.1093/eurheartj/ehab892.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146–e603. DOI:10.1161/CIR.0000000000000485.
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med.* 2007;356(23):2388–98. DOI: 10.1056/NEJMs053935.
5. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(3):698–706. DOI:10.1016/0735-1097(91)90792-8.
6. Peterson ED, Shah BR, Parsons L, et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J.* 2008;156(6):1045–55. DOI:10.1016/j.ahj.2008.07.028.
7. Kontos MC, Rennyson SL, Chen AY, et al. The association of myocardial infarction process of care measures and in-hospital mortality: A report from the NCDR[®]. *Am Heart J.* 2014;168(5):766–75. DOI:10.1016/j.ahj.2014.07.005.
8. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091. DOI:10.1136/bmj.38985.646481.55.
9. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. *JAMA.* 2000;284(7):835–42. DOI:10.1001/jama.284.7.835.
10. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al; CRUSADE Investigators. Utilization of Early Invasive Management Strategies for High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA.* 2004;292(17):2096–104. DOI:10.1001/jama.292.17.2096.
11. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition

- of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35. DOI:10.1161/CIR.0b013e31826e1058.
12. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425. DOI:10.1136/bmjopen-2013-004425.
13. 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):233-70. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
14. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-45.
15. Stone PH, Thompson B, Anderson H V, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: The TIMI III registry. *JAMA*. 1996;275(14):1104-12.
16. Goldberg RJ, McCormick D, Gurwitz JH, et al. Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). *Am J Cardiol*. 1998;82(11):1311-7. DOI:10.1016/S0002-9149(98)00633-X.
17. Canivell S, Muller O, Gencer B, et al. Prognosis of cardiovascular and non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195174. DOI:10.1371/journal.pone.0195174.
18. Wu J, Hall M, Dondo TB, et al. Association between time of hospitalization with acute myocardial infarction and in-hospital mortality. *Eur Heart J*. 2019;40(15):1214-21. DOI:10.1093/eurheartj/ehy835.
19. Sivkov OG. Factors Associated With Hospital Mortality in Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2023;63(11):29-35 (In Russ.) [Сивков О.Г. Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью при остром инфаркте миокарда. *Кардиология*. 2023;63(11):29-35]. DOI:10.18087/cardio.2023.11.n2406.
20. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64. DOI:10.1016/0002-9149(67)90023-9.
21. Vicent L, Velásquez-Rodríguez J, Valero-Masa MJ, et al. Predictors of high Killip class after ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary reperfusion. *Int J Cardiol*. 2017;248:46-50. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.07.038.
22. Zhang Q, Zhou L, Cai HL, Lu HH. Relationship of the ORBIT and HAS-BLED scores with Killip class 3-4 in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14578. DOI:10.1097/MD.00000000000014578.
23. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*. 2004;109(4):494-9. DOI:10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA.
24. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290(16):2174-81. DOI:10.1001/jama.290.16.2174.
25. Wichian C, Morasert T, Nilmoje T, Chichareon P. Prevalence and predictors associated with in-hospital mortality in acute ST segment elevation myocardial infarction after reperfusion therapy in developing country. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(5):1264-69. DOI:10.21037/cdt-20-398.
26. Sato T, Saito Y, Suzuki S, et al. Prognostic Factors of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Life (Basel)*. 2022;12(10):1672. DOI:10.3390/life12101672.
27. Wei XB, Liu YH, He PC, et al. Additive prognostic value of left ventricular ejection fraction to the TIMI risk score for in-hospital and long-term mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;43(1):1-6. DOI:10.1007/s11239-016-1407-7.
28. Yoshioka G, Tanaka A, Watanabe N, et al. Prognostic impact of incident left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1009691. DOI:10.3389/fcvm.2022.1009691.
29. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: The CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1397-405. DOI:10.1016/j.jacc.2005.01.041.
30. Kim HK, Jeong MH, Ahn Y, et al; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Hospital discharge risk score system for the assessment of clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (Korea Acute Myocardial Infarction Registry [KAMIR] Score). *Am J Cardiol*. 2011;107(7):965-71.e1. DOI:10.1016/j.amjcard.2010.11.018.
31. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, et al. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2011;162(2):300-9.e3. DOI:10.1016/j.ahj.2011.05.021.
32. González-Ferrer JJ, García-Rubira JC, Balcones DV, et al. Influence of hemoglobin level on in-hospital prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(9):945-52. DOI:10.1157/13125516.
33. Younge JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, et al. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2012;109(4):506-10. DOI:10.1016/j.amjcard.2011.09.046.
34. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, et al; OASIS 5 and OASIS 6 Investigators. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2010;31(1):50-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehp401.
35. Vicente-Ibarra N, Marín F, Pernías-Escrig V, et al. Impact of anemia as risk factor for major bleeding and mortality in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Intern Med*. 2019;61:48-53. DOI:10.1016/j.ejim.2018.12.004.
36. Colombo MG, Kirchberger I, Amann U, et al. Admission serum potassium concentration and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):198. DOI:10.1186/s12872-017-0635-x.
37. Brammäs A, Jakobsson S, Ulvenstam A, Mooe T. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. *Stroke*. 2013;44(11):3050-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001434.

Сведения об Авторах/About the Authors

Хоанг Чыонг Хюй [Truong Huy Hoang]

eLibrary SPIN 5684-0275, ORCID 0000-0002-2013-2647

Майсков Виктор Викторович [Victor V. Maïskov]

eLibrary SPIN 7370-7545, ORCID 0009-0002-2135-2606

Мерай Имад Ахмадович [Imad A. Merai]

eLibrary SPIN 4477-7559, ORCID 0000-0001-6818-8845

Кобалава Жанна Давидовна [Zhanna D. Kobalava]

eLibrary SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Осадчий К. К., Васильченко М. К. *, Сизова Ж. М., Моспанова Е. В., Литвиненко Н. С., Мурадова И. Д., Аквицкая Д. В.

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель. Изучить предиктивную ценность интегральных метаболических индексов ожирения для выявления эктопического ожирения (ЭО).

Материал и методы. В исследование были включены 326 пациентов (146 мужчин и 180 женщин, средний возраст 61 ± 9 лет). Всем пациентам проведена оценка антропометрических данных, степени ожирения, рассчитаны интегральные метаболические индексы: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), сагиттальный абдоминальный диаметр (SAD), индекс ожирения тела (BAI), индекс висцерального ожирения (VAI), индекс накопления липидов (LAP), индекс триглицериды-глюкоза (TyG). Пациентам выполнена компьютерная томография грудной клетки и забрюшинного пространства с расчетом объемов периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), перикардиальной жировой ткани (ПКЖТ) и толщины паранефральной жировой ткани (ПНЖТ).

Результаты. Обследуемые были разделены на группы: с изолированным эктопическим ожирением (иЭО) без абдоминального ожирения (АО) ($n=17$); с изолированным АО (иАО) без ЭО ($n=74$); сочетание вариантов ЭО: перикардиального (ПКО) ($n=31$), периваскулярного (ПВО) ($n=22$) или паранефрального ожирения (ПНО) ($n=33$) с АО; со смешанным ожирением (сЭО+АО) ($n=117$), под которым понимали сочетание нескольких типов ЭО с АО; и лица без ожирения ($n=32$). Статистически значимо более высокие показатели ИМТ, ОТ, SAD, BAI были выявлены у лиц с сочетаниями АО с ЭО, в том числе в подгруппах ПКО+АО, ПНО+АО и сЭО+АО. Наиболее высокие значения LAP-индекса также выявлены в подгруппах с сочетанием ЭО и АО, а именно ПКО+АО, ПВО+АО, ПНО+АО. Установлена статистически значимая положительная связь между объемами/толщиной эктопических жировых депо и такими антропометрическими показателями, как ОТ ($r=0,62$ для ПКЖТ, $r=0,55$ для ПВЖТ и $r=0,39$ для ПНЖТ, $p=0,01$) и SAD (0,429, 0,329 и 0,435, соответственно, $p=0,01$). Кроме того, установлена значимая положительная связь между объемом ПКЖТ, толщиной ПНЖТ и LAP-индексом (0,425 и 0,319, соответственно, $p=0,01$). При проведении логистического регрессионного анализа с построением ROC-кривых наиболее высокие показатели AUC $> 0,8$ имели модели предиктивной значимости ОТ и производного от нее SAD для выявления ПКО (0,801 и 0,801, соответственно) и ПНО (0,826 и 0,826, соответственно). Для ПКО точка отсечения ОТ на ROC-кривой соответствовала 100,5 см (специфичность 72,9%, чувствительность 70,2%, $p<0,0001$), SAD – 25 см (специфичность 73%, чувствительность 70,2%, $p<0,0001$). Для ПНО точка отсечения ОТ соответствовала 101 см (специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%, $p<0,0001$), SAD – 25 см (специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%, $p<0,0001$).

Заключение. Эктопические жировые депо связаны с метаболическими нарушениями. Установлена потенциальная информативность простых и доступных методов исследования для выявления ЭО. Показатели ОТ $> 100,5$ см, SAD > 25 см могут указывать на наличие ПКО; ОТ > 101 см, SAD > 25 см – на наличие ПНО.

Ключевые слова: эктопическое ожирение, абдоминальное ожирение, перикардиальное ожирение, периваскулярное ожирение, паранефральное ожирение, фенотипы ожирения, индексы ожирения.



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н., Осадчий К. К., Васильченко М. К., Сизова Ж. М., Моспанова Е. В., Литвиненко Н. С., Мурадова И. Д., Аквицкая Д. В. Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):285-293. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3035. EDN DYLRKZ

Ectopic adipose tissue: association of obesity phenotypes with integral metabolic indices of obesity

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Rodionova Yu. N., Osadchiy K. K., Vasilchenko M. K. *, Sizova Zh. M., Mospanova E. V., Litvinenko N. S., Muradova I. D., Akvitskaya D. V. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the relationship and predictive value of integral metabolic indices of obesity in the identification of ectopic obesity.

Material and methods. The study included 326 patients (146 men and 180 women, mean age 61 ± 9 years). Anthropometric data, degree of obesity, body mass index (BMI), waist circumference (WC), sagittal abdominal diameter (SAD), body obesity index (BAI), visceral obesity index (VAI), lipid accumulation index (LAP), triglycerides-glucose index (TyG) was assessed. Perivascular adipose tissue (PVAT) volume, pericardial adipose tissue (PAT) volume and thickness of perirenal fat tissue (PRF) were assessed with CT.

Results. Patients were divided into groups: with isolated ectopic obesity (iEO) ($n=17$); with isolated abdominal obesity (iAO) ($n=74$); with EO variants: pericardial (PCO) ($n=31$), perivascular (PVO) ($n=22$) or perirenal (PRO) ($n=33$) with AO; with mixed ectopic obesity and AO (mEO+AO) ($n=117$), and patients without obesity ($n=32$). Significantly higher BMI, WC, SAD, and BAI indices were found in individuals with PCO+AO, PRO+AO and mEO+AO. The highest values of LAP were found in groups: PCO+AO, PVO+AO, PRO+AO. There was a correlation between ectopic fat depots and WC ($r=0,62$ for PAT, $r=0,55$ for PVAT and $r=0,39$ for PRF, $p=0,01$) and SAD (0,429, 0,329 and 0,435, respectively, $p=0,01$). Correlation was established between PAT, PRF and LAP (0,425 and 0,319, respectively, $p=0,01$). The highest AUC values $> 0,8$ had models of WC and SAD in identification of PCO (0,801 and 0,801, respectively) and PRO (0,826 and 0,826, respectively). For PCO, the cut-off point of WC was 100,5 cm (specificity 72,9%, sensitivity 70,2%, $p=0,000$), SAD – 25 cm (specificity 73%, sensitivity 70,2%, $p=0,000$). For PRO, the cut-off of WC was 101 cm (specificity 71,4%, sensitivity 72,7%, $p=0,000$), SAD – 25 cm (specificity 71,4%, sensitivity 72,7%, $p=0,000$).

Conclusion. Ectopic fat depots are related to the risk of metabolic disorders. Potential informative value of simple and accessible integral metabolic indices was established. WC $> 100,5$ cm, SAD > 25 cm may indicate to the presence of PCO; WC > 101 cm, SAD > 25 cm – to the presence of PRO.

Keywords: ectopic obesity, abdominal obesity, pericardial obesity, perivascular obesity, perirenal obesity, obesity phenotypes, obesity indices.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Yu.N., Osadchiy K.K., Vasilchenko M.K., Sizova Zh.M., Mospanova E.V., Litvinenko N.S., Muradova I.D., Akvitskaya D.V. Ectopic adipose tissue: association of obesity phenotypes with integral metabolic indices of obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):285-293. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3035. EDN DYLRKZ

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

Received/Поступила: 24.03.2024

Review received/Рецензия получена: 06.05.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Один из ведущих факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний — абдоминальное ожирение (АО), под которым понимают не только распределение жировой ткани в области живота (подкожно) и большого сальника, но и вокруг органов (перикардальная, периваскулярная, паранефральная жировая ткань и др.) [1]. При этом не всегда наличие избыточной подкожной жировой ткани сочетается с увеличением периорганной жировых депо, что показано в субисследовании Framingham Heart Study [2]. Это несоответствие наблюдалось и в нашем предшествующем исследовании [3]: периорганное ожирение присутствовало у пациентов без АО и, наоборот, при наличии абдоминального отложения жировой ткани эктопические депо не визуализировались. Наряду с этим, доказана важная роль дисфункциональной эктопической жировой ткани в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Диагностика эктопического ожирения (ЭО) выходит за рамки рутинных задач. Большинство используемых для этого методов имеют существенные ограничения, в том числе низкая воспроизводимость для ультразвукового метода, воздействие облучения для мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), дороговизна для магнитно-резонансной томографии. Помимо визуализирующих методик оценки распределения жировой ткани в настоящее время тестируются антропометрические показатели, которые могут широко использоваться в рутинной клинической практике для стратификации пациентов по вероятности наличия скрытых форм ожирения [6]. К ним можно отнести индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), сагиттальный абдоминальный диаметр (sagittal abdominal diameter, SAD). Кроме того, учитывая высокую гуморальную и метаболическую активность дисфункциональной эктопической жировой ткани, представляет интерес изучение взаимосвязи между эктопическими жировыми депо и интегральными метаболическими индексами, включающими в свой расчет, помимо антропометрических, еще и метаболические показатели: индекс висцерального ожирения (visceral adiposity index, VAI)

[6], индекс ожирения тела (body adiposity index, BAI) [7], индекс накопления липидов (lipid accumulation product, LAP) [8] и индекс триглицериды-глюкоза (triglyceride-glucose index, TyG) [9]. Несмотря на их доказанную информативность в отношении ожирения, в том числе абдоминального, исследований, свидетельствующих о предиктивной ценности данных антропометрических индексов ожирения в выявлении эктопических жировых депо, крайне мало.

Учитывая важность учета распределения жировой ткани у пациентов, а также доказанную роль эктопических жировых депо в прогнозировании сердечно-сосудистого риска, диагностика ЭО представляет несомненный интерес. В связи с чем, целью нашего исследования было изучение связи и предиктивной ценности интегральных метаболических индексов ожирения в выявлении различных депо жировой ткани.

Материал и методы

В исследование были включены 326 пациентов (146 мужчин и 180 женщин, средний возраст 61 ± 9 лет), госпитализированных и обследованных в Университетской клинической больнице № 4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) с февраля по сентябрь 2023 года.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета от 08.12.2022 (протокол № 25-22).

Критерии невключения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), клапанные пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, воспалительные заболевания любой этиологии, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания.

У всех пациентов оценивали данные анамнеза: степень и продолжительность АГ, статус курения. Всем

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Пол: муж/жен, n (%)	146 (44,8)/180 (55,2)
Возраст, годы (Me [Q25;Q75])	61 [53;70]
ИМТ, кг/м ² (Me [Q25;Q75])	28,22 [24,78;32,42]
Избыточная масса тела (ИМТ≥25 кг/м ²), n (%)	83 (25,5)
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м ²), n (%)	187 (57,4)
Степень ожирения 1/2/3, n (%)	120(64,2)/57(30,5)/10(5,3)
Абдоминальное ожирение, n (%)	277 (85)
Курение, n (%)	112 (34,3)
Артериальная гипертензия, n (%)	125 (38,3)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	19 (5,2)
Сахарный диабет, n (%)	7 (2,1)
Дислипидемия, n (%)	213 (65,3)
Перикардальная жировая ткань, см ³ (Me [Q25;Q75])	2,9 [2,1;3,7]
Периваскулярная жировая ткань, см ³ (Me [Q25;Q75])	0,3 [0,2;0,4]
Паранефральная жировая ткань, см (Me [Q25;Q75])	1,6 [0,92;2,32]
ИМТ — индекс массы тела	

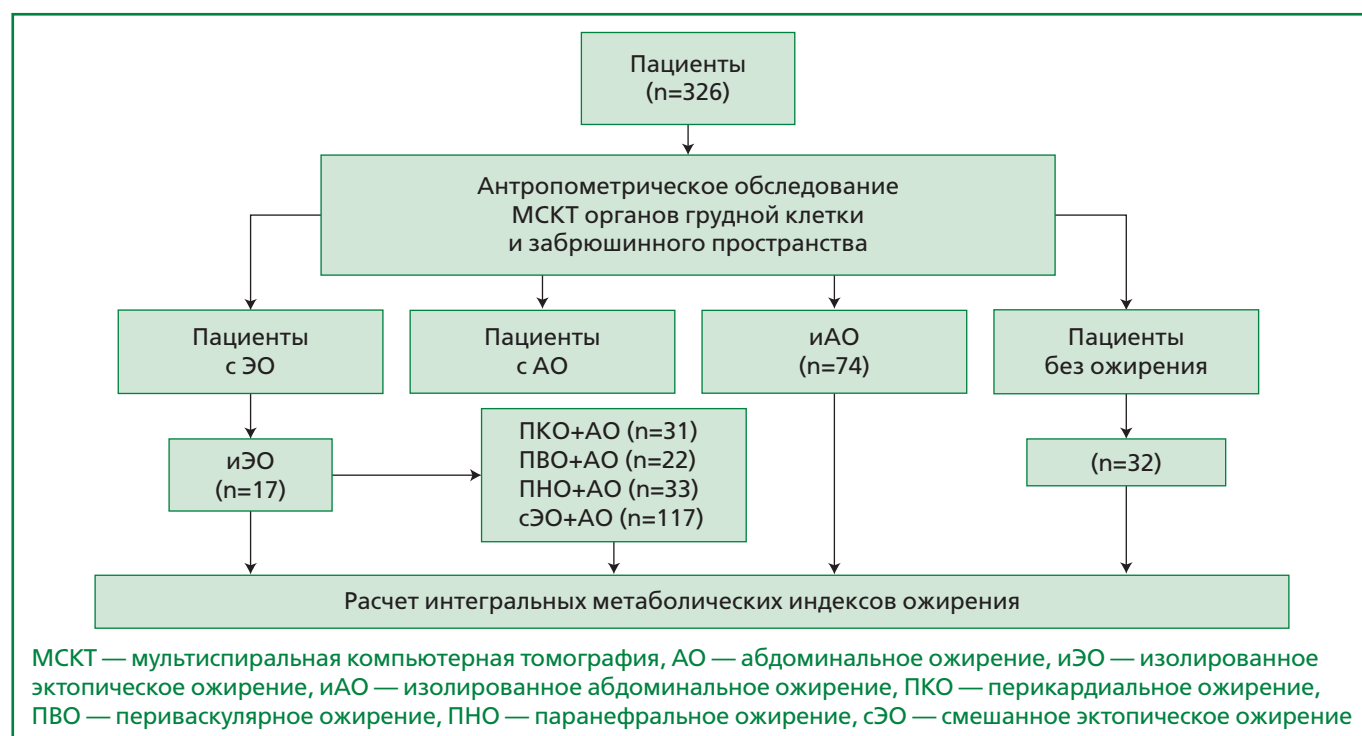


Рисунок 1. Распределение обследуемых пациентов по вариантам ожирения.

пациентам проводили оценку антропометрических показателей: роста, веса, ОТ, SAD; рассчитывали ИМТ, BAI [7].

Наличие избыточной массы тела, степень подкожного ожирения определяли в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний [10]. Абдоминальный тип ожирения диагностировался при ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин [11]. Степень АГ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC)/

Европейского общества по АГ (ESH), 2018 [12]. Наличие сахарного диабета определяли в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по сахарному диабету 2 типа у взрослых, 2022 [13].

Биохимическое исследование крови, включающее оценку показателей липидного спектра и уровня гликемии, проводилось по стандартным методикам. Наличие дислипидемии определяли согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий: модифи-

Таблица 2. Значения индексов ожирения в зависимости от варианта ожирения

Показатель	иЭО	ПКО+АО	ПВО+АО	ПНО+АО	сЭО+АО	иАО	Без ожирения
ИМТ, кг/м ²	23,78 [20,23;25,83]	30,86 [27,64;33,65] *	26,59 [24,91;35,56] *	30,42 [26,73;33,53] +*	31,44 [27,76;34,72] #++	27,14 [24,7;30,67] *	22,04 [21,45;24,82]
ОТ, см	86 [80;92]	103 [99,5;108,25] #++	99 [90;105] *	101,75 [98,25;106] #++	105 [100;113] §#++	94 [88;99,25] *	85,5 [78;89]
SAD, см	21,12 [19,87;22,48]	25,59 [24,72;26,89] #++	24,59 [21,12;26,02] **	25,28 [24,41;26,33] #++	26,08 [24,84;28,07] §#++	23,35 [21,86;24,66] **	21,24 [19,38;22,11]
BAI	18,27 [15,97;20,43]	28,08 [23,34;31,04] **	24,82 [21,77;31,23] *	27,79 [24,63;34,38] **	30,13 [27,15;32,88] #++	24,8 [22,64;28,77] **	19,38 [18,73;20,58]
VAI	1,69 [0,93;2,44]	3,29 [1,78;4,96]	2,62 [1,89;3,28]	3,95 [2,95;8,15]	2,36 [1,58;3,95]	2,73 [1,65;3,74]	1,7 [1,27;3,69]
LAP — индекс, см х ммоль/л	33,11 [18,98;43,24]	68,03 [47,63;81] *	54,33 [38,52;73,05] *	79,82 [50,05;117,6] +*	69,02 [46,92;89,2]	48,79 [38,84;73,78]	27,76 [20,3;34,39]
TyG	9,36 [8,5;10,39]	9,11 [8,64;9,52]	8,94 [8,57;9,31]	9,22 [8,86;9,81]	8,98 [8,68;9,44]	8,84 [8,36;9,26]	8,79 [8,08;9,08]

В *p<0,05 по сравнению с группой иЭО, §p<0,05 по сравнению с группой ПВО+АО, +p<0,05 по сравнению с группой иАО, **p<0,05 по сравнению с группой без ожирения

Все данные представлены в виде Ме [Q25;Q75]. АО — абдоминальное ожирение, иАО — изолированное абдоминальное ожирение, иЭО — изолированное эктопическое ожирение, ПКО — перикардальное ожирение, ПВО — периваскулярное ожирение, ПНО — паранефральное ожирение, сЭО — смешанное эктопическое ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, SAD — сагиттальный абдоминальный диаметр, BAI — индекс ожирения тела, VAI — индекс висцерального ожирения, LAP — индекс накопления липидов, TyG — индекс триглицериды/глюкоза

кация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [14]. Проводился расчет интегральных метаболических индексов: VAI [6], LAP, TyG [15, 16].

Всем пациентам выполнялась МСКТ грудной клетки и 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. Объем периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) и перикардальной жировой ткани (ПКЖТ) определялись полуавтоматическим методом на единственном срезе на уровне переднего отрезка пятого межреберья, толщина паранефральной жировой ткани (ПНЖТ), состоящей из пара- и периренальной жировой клетчатки, определялась на одном срезе на уровне левой почечной вены [17] с использованием специализированного программного обеспечения QCT Pro Tissue Composition Module (Mindways Software, США) после калибровки томографа по специальному фантому. Объем ПКЖТ $\geq 3,2$ см³ и объем ПВЖТ $\geq 0,4$ см³ считали критериями перикардального ожирения (ПКО) и периваскулярного ожирения (ПВО) [3], толщину ПНЖТ $\geq 1,91$ см — критериями паранефрального ожирения (ПНО) [18].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 27. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При непараметрическом распределении данных рассчиты-

вали медиану и интерквартильный размах (Ме [Q25; Q75]). 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. Для оценки диагностической значимости показателей проведен логистический регрессионный анализ с последующим построением ROC (receiver operating characteristic)-кривых. Прогностическая способность факторов исследовалась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (area under curve, AUC) с доверительным интервалом (ДИ) 95%, чувствительности, специфичности, негативной и позитивной прогностической значимости. Прогностическая значимость показателя была статистически значима при условии, если нижняя граница 95% ДИ величины AUC составляла более 0,5. Статистически значимыми считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Клиническо-демографическая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

Ожирение различной степени наблюдалось у 187 (57,4%) пациентов, из которых у 120 (64,2%) наблюдалась 1 степень, у 57 (30,5%) — 2 степень, у 10

Показатели	Эктопические жировые депо и различные антропометрические и метаболические индексы ожирения									
	ПКЖТ	ПВЖТ	ПНЖТ	ИМТ	ОТ	SAD	BAI	VAI	TyG	LAP
ПКЖТ	1	0,587 **	0,449 **	0,434 **	0,62 **	0,429 **	0,529 **	0,15	0,23 **	0,425 **
ПВЖТ	0,587 **	1	0,331 **	0,264 **	0,396 **	0,329 **	0,323 **	-0,035	0,114	0,163 **
ПНЖТ	0,449 **	0,331 **	1	0,361 **	0,547 **	0,435 **	0,441 **	0,029	0,098	0,319 **
ИМТ	0,434 **	0,264 **	0,361 **	1	0,748 **	0,605 **	0,74 **	0,038	0,218 **	0,506 **
ОТ	0,62 **	0,396 **	0,547 **	0,748 **	1	1	0,817 **	0,041	0,102	0,539 **
SAD	0,429 **	0,329 **	0,435 **	0,605 **	1	1	0,817 **	0,041	0,031	0,539 **
BAI	0,529 **	0,323 **	0,441 **	0,74 **	0,817 **	0,817 **	1	0,205 *	0,143	0,57 **
VAI	0,15	-0,035	0,029	0,038	0,041	0,041	0,205 *	1	0,799 **	0,732 **
TyG	0,23 **	0,114	0,098	0,218 **	0,102	0,031	0,143	0,799 **	1	0,8 **
LAP	0,425 **	0,163 **	0,319 **	0,506 **	0,539 *	0,539 **	0,57 **	0,732 **	0,8 **	1

** — корреляция значима на уровне 0,01 (двусторонняя), * — корреляция значима на уровне 0,05 (двусторонняя); цвет ячеек отражает силу корреляционной связи, измеренной по методу ранговой корреляции Спирмена, где значение r от 0 до 0,2 принималось за связь очень слабой силы, r от 0,2 до 0,5 — связь слабой силы, r от 0,5 до 0,7 — связь средней силы, r от 0,7 до 0,9 — связь высокой силы, r свыше 0,9 — очень высокая сила корреляции

ПКЖТ — перикардиальная жировая ткань, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПНЖТ — паранефральная жировая ткань, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, SAD — сагиттальный абдоминальный диаметр, BAI — индекс ожирения тела, VAI — индекс висцерального ожирения, LAP — индекс накопления липидов, TyG — индекс триглицериды/глюкоза

Рисунок 2. Тепловая карта ассоциаций между объемами эктопических жировых депо и индексами ожирения

Таблица 3. Прогностическая значимость индексов ожирения для выявления ЭО

	ПКО			ПВО			ПНО		
	AUC	CO	95% ДИ	AUC	CO	95% ДИ	AUC	CO	95% ДИ
ИМТ, кг/м ²	0,709*	0,049	0,613-0,804	0,544	0,055	0,466-0,662	0,721*	0,049	0,625-0,816
ОТ, см	0,801*	0,43	0,713-0,881	0,667*	0,053	0,563-0,771	0,826*	0,039	0,751-0,902
SAD, см	0,801*	0,43	0,713-0,881	0,667*	0,053	0,563-0,771	0,826*	0,039	0,751-0,902
BAI	0,755*	0,046	0,655-0,845	0,662*	0,053	0,558-0,765	0,736	0,046	0,645-0,827
VAI	0,515	0,055	0,408-0,622	0,503	0,055	0,396-0,610	0,443	0,060	0,327-0,56
LAP-индекс, см х ммоль/л	0,646*	0,051	0,547-0,745	0,583	0,054	0,478-0,688	0,630*	0,055	0,522-0,738
TyG	0,519	0,054	0,413-0,626	0,518	0,055	0,411-0,626	0,495	0,059	0,378-0,611

ПКО — перикардиальное ожирение, ПВО — периваскулярное ожирение, ПНО — паранефральное ожирение, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОТ/ОБ — отношение окружности талии к окружности бедер, CO — стандартная ошибка, SAD — сагиттальный абдоминальный диаметр, BAI — индекс ожирения тела, VAI — индекс висцерального ожирения, LAP — индекс накопления липидов, TyG — индекс триглицериды/глюкоза

(5,3%) — 3 степень. Абдоминальный тип ожирения (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) имелся у 277 (85%) пациентов.

Исследуемая когорта пациентов в зависимости от наличия или отсутствия АО и различных депо ЭО

была разделена на несколько вариантов ожирения: с изолированным ЭО без абдоминального (иЭО), с изолированным АО без ЭО (иАО), сочетание различных вариантов ЭО (ПКО, ПВО и ПНО) с АО, со смешанным ожирением (сЭО+АО), под которым по-

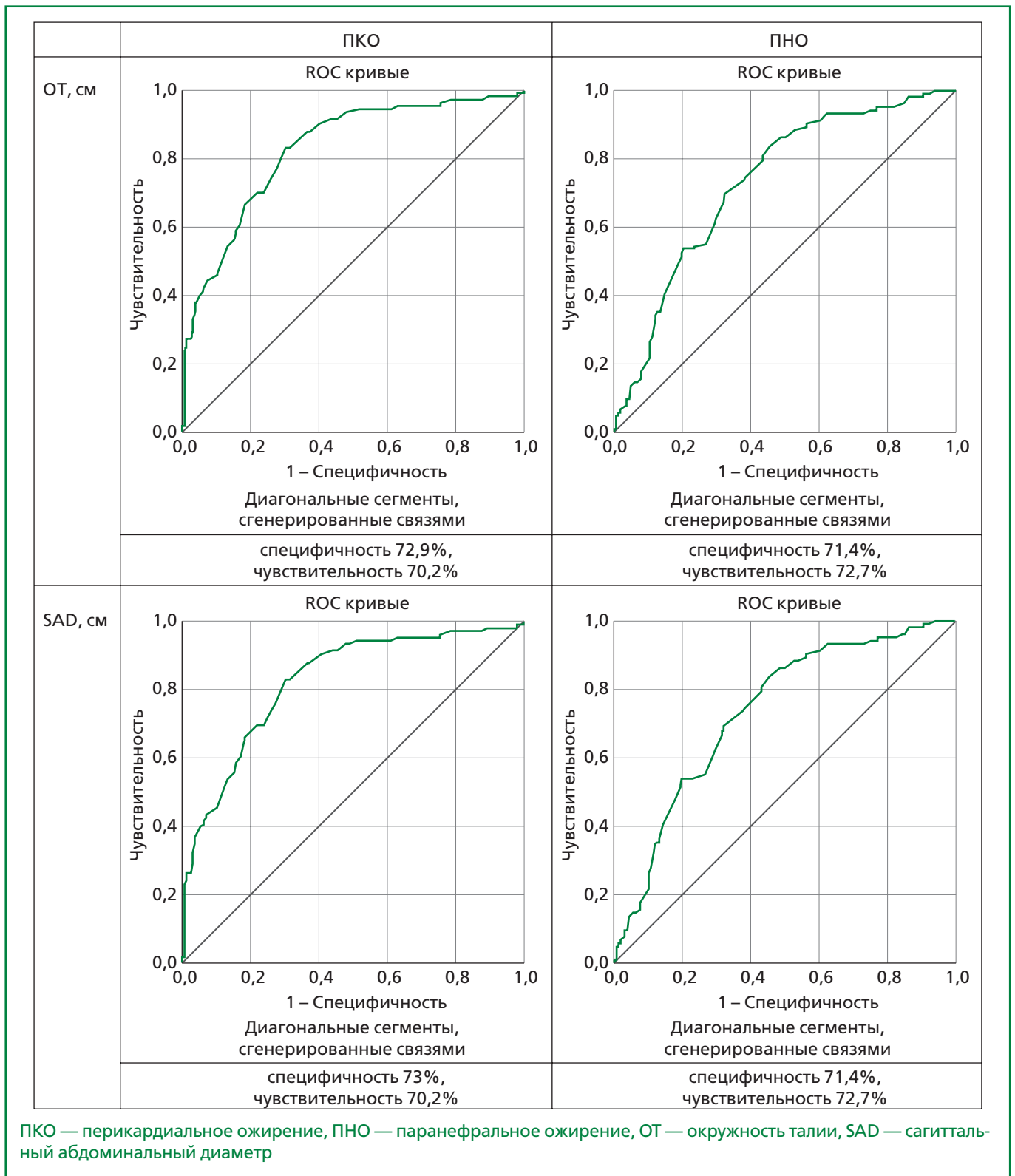


Рисунок 3. ROC-кривые для значимых предиктивных моделей выявления избыточной ПКЖТ и ПНЖТ по пороговому значению антропометрических индексов

нимали сочетание нескольких депо ЭО с АО, и лица без ожирения (рис. 1).

В табл. 2 представлены результаты расчетов индексов ожирения у выделенных подгрупп пациентов с раз-

личными вариантами ожирения. Обращали на себя внимание статистически значимо более высокие ИМТ, ОТ, SAD, BAI в подгруппах с АО по сравнению с лицами без ожирения. При этом наиболее высокие показате-

ли оказались у лиц с сочетаниями АО с ЭО, в том числе в подгруппах ПКО+АО, ПНО+АО и сЭО+АО. Из интегральных метаболических индексов значимые различия выявлены для LAP-индекса. Наиболее высокие его значения также выявлены в подгруппах с сочетанием ЭО и АО, а именно ПКО+АО, ПВО+АО, ПНО+АО. При этом наиболее высокий уровень LAP-индекса наблюдался у лиц с ПНО+АО.

При проведении корреляционного анализа (рис. 2) обращает на себя внимание наличие связей между объемами/толщиной изучаемых эктопических жировых депо: ПКЖТ и ПВЖТ ($r=0,587$, $p=0,01$), ПКЖТ и ПНЖТ ($r=0,449$, $p=0,01$) и ПВЖТ и ПНЖТ ($r=0,331$, $p=0,01$). Установлена значимая положительная связь объемами/толщиной эктопических жировых депо и такими антропометрическими показателями, как ОТ ($r=0,62$ для ПКЖТ, $r=0,55$ для ПВЖТ и $r=0,39$ для ПНЖТ, $p=0,01$) и SAD (0,429, 0,329 и 0,435 соответственно, $p=0,01$). Кроме того, установлена статистически значимая положительная связь между объемом ПКЖТ, толщиной ПНЖТ и величиной LAP-индекса (0,425 и 0,319, соответственно $p=0,01$).

С целью оценки диагностической значимости использованных в работе индексов ожирения для выявления эктопических депо проведен логистический регрессионный анализ с построением ROC-кривых (табл. 3). Не все антропометрические индексы продемонстрировали статистическую значимость для выявления избыточного накопления жировой ткани в периорганных депо. Наиболее высокие показатели AUC > 0,8 имели модели предиктивной значимости ОТ и производного от нее SAD для выявления избыточной ПКЖТ (0,801 и 0,801, соответственно) и ПНЖТ (0,826 и 0,826, соответственно). ROC-кривые для значимых прогностических моделей представлены на рис. 3.

Для параметров, продемонстрировавших наибольшую значимость, рассчитаны точки отсечения, чувствительность и специфичность. Для ПКО точка отсечения ОТ на ROC-кривой соответствовала 100,5 см (специфичность 72,9%, чувствительность 70,2%, $p<0,0001$), SAD – 25 см (специфичность 73%, чувствительность 70,2%, $p<0,0001$). Для ПНО точка отсечения ОТ соответствовала 101 см (специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%, $p<0,0001$), SAD – 25 см (специфичность 71,4%, чувствительность 72,7%, $p<0,0001$).

Обсуждение

В рамках поиска оптимальных и доступных инструментов для выявления эктопических жировых депо в нашей работе впервые был проведен анализ связи ПКЖТ, ПВЖТ, ПНЖТ с различными индексами ожирения, как антропометрическими, так интегральными метаболическими. Была предпринята попытка поиска наиболее информативных параметров путем

построения корреляционной матрицы и проведения ROC-анализа с определением их чувствительности и специфичности. Помимо общепринятых антропометрических индексов ожирения, таких как ИМТ и ОТ, нами были выбраны параметры и индексы, значение которых в рутинной практике активно обсуждается. Так, в недавнем исследовании X. Chen и соавт. была продемонстрирована связь между неалкогольной жировой болезнью печени и индексами ОТ, VAI и LAP [19]. В другой работе, J. Gui и соавт., установлена предиктивная значимость индекса TyG и его производных в отношении метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний [20].

В нашем исследовании все изученные параметры, кроме индексов VAI и TyG, оказались значимо выше в подгруппах с АО, как изолированным, так и в сочетании с эктопическими депо. При этом наличие ПКО и ПНО в дополнение к АО статистически значимо увеличивало такие индексы ожирения, как ИМТ, ОТ, SAD, BAI и LAP-индекс, что свидетельствует о высокой метаболической активности этих депо, которая способна усугублять кардиометаболический риск пациентов с ожирением.

Индекс TyG значимо не различался в исследуемых группах, но был достаточно высоким, что возможно отражает наличие инсулинорезистентности при любом изученном фенотипе ожирения. В настоящее время широко дискутируются роль данных индексов. Так, в работе Y. Li и соавт., включившей 3894 пациента, возрасте от 18 до 80 лет, показано, что LAP-индекс является предиктором метаболического синдрома [8]. В мета-анализе X. Ding и соавт., на популяции 5731294 пациентов, было установлено, что у лиц с более высоким индексом TyG риск развития ишемической болезни сердца и инсульта был выше (отношение рисков (OR) 1,95, 95% ДИ 1,47-2,58, $I^2 = 92\%$, $p<0,001$ и OR 1,26, 95% ДИ 1,23-1,29, $I^2 = 0\%$, $p<0,001$, соответственно) [21]. Похожие результаты продемонстрированы в исследовании S. Li и соавт., где установлена взаимосвязь между индексом TyG и частотой сердечно-сосудистых событий [9].

При проведении корреляционного анализа обращают на себя внимание полученные взаимосвязи как между объемами/толщиной периорганных жировых депо, так и между ними и антропометрическими показателями, такими как ОТ, SAD, BAI. Следует отметить, что исследований, посвященных связи антропометрических параметров с показателями ЭО, крайне мало. Так, в работе M.A.N. Saad и соавт., включившей 389 пациента старше 60 лет, была показана взаимосвязь между индексом SAD и такими антропометрическими показателями как ОТ, окружность шеи, плеча и бедер, но связь с эктопической жировой тканью не анализировалась [22]. В исследовании И.В. Логачевой и соавт., выявлена связь между эпикардальной жировой тканью и расчетным показателем VAI [23]. Однако, в нашем исследовании данная связь не получена.

Кроме того, нами выявлена связь между LAP-индексом и объемом/толщиной ПКЖТ и ПНЖТ, что подтверждает нашу гипотезу о более выраженных метаболических нарушениях при наличии ПКО и ПНО в сочетании АО. Складывается впечатление, что именно фенотипы ожирения ПКО+АО, ПНО+АО, СЭО+АО проявляют более выраженную дисфункциональную активность при сравнении с другими изученными фенотипами, в том числе АО без ЭО.

При проведении ROC-анализа AUC для ОТ и SAD с целью выявления ПКО и ПНО соответствовали хорошему качеству прогностической модели. Для выявления ПКО пороговые значения ОТ составили >100,5 см, SAD>25 см. Для выявления ПНО – значения ОТ составили >101 см, SAD>25 см.

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости выявления эктопических жировых

депо у пациентов с ожирением, избыточной и нормальной массой тела, а именно ПКО и ПНО, наличие которых повышает риск метаболических нарушений. При игнорировании данных эктопических депо возможна недооценка кардиометаболического риска. Кроме того, установлена потенциальная информативность простых и доступных методов исследования жировой ткани в выявлении периорганных жировых депо. Среди изученных показателей наиболее чувствительными маркерами для ПКО и ПНО являются ОТ и SAD. Показатели ОТ>100,5 см, SAD>25 см могут указывать на наличие ПКО; ОТ>101 см, SAD>25 см – на наличие ПНО.

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

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Сеченовского Университета.

Funding. The study was supported by Sechenov University.

References / Литература

1. Neeland UJ, Ross R, Després JP, et al.; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. 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.
2. 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.
3. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, et al. Ectopic obesity in patients without manifested cardiovascular disease: regulations, frequency and clinical characteristics. *Ter Arkh.* 2022;94(9):1072-7. (In Russ.) [Подзolkov B.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. и др. Эктопическое ожирение у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний: ориентировочные нормативы, частота и клинические характеристики. *Терапевтический архив.* 2022;94(9):1072-7]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201847.
4. Al-Makhamreh HK, Toubasi AA, Al-Harasis LM, et al. Pericardial fat and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2023;16(2):178-85. DOI:10.1111/jebm.12542.
5. Antoniadou C, Tousoulis D, Vavliukis M, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3827-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehad484.
6. 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.
7. 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.
8. Li Y, Zheng R, Li S, et al. Association Between Four Anthropometric Indexes and Metabolic Syndrome in US Adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:889785. DOI:10.3389/FENDO.2022.889785.
9. Li S, Guo B, Chen H, et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):7320. DOI:10.1038/s41598-019-43776-5.
10. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;4(7):13. (In Russ.) [Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;4(7):13]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
11. Nam GE, Park HS. Perspective on Diagnostic Criteria for Obesity and Abdominal Obesity in Korean Adults. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(3):134-42. DOI:10.7570/JOMES.2018.27.3.134.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHY339.
13. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(25):4-102. DOI:10.14341/DM12507-9653 (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;23(25):4-102]. DOI:10.14341/DM12507-9653.
14. 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: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/EURHEARTJ/EHZ455.
15. Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care.* 2006;29(1):151-3. DOI:10.2337/DIACARE.29.1.151.
16. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304. DOI:10.1089/MET.2008.0034.
17. Goldenberg L, Saliba W, Hayek 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.
18. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, et al. Pararenal Fat Tissue: Rate of Pararenal Obesity and Relation with Anthropometric Indices of Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2022;18(5):516-21 (In Russ.) [Подзolkov B.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. и др. Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2022;18(5):516-21]. DOI:10.20996/1819-6446-2022-09-04.
19. Chen X, Shi F, Xiao J, et al. Associations Between Abdominal Obesity Indices and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Chinese Visceral Adiposity Index. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:831960. DOI:10.3389/FENDO.2022.831960.
20. Gui J, Li Y, Liu H, et al. Obesity- and lipid-related indices as a predictor of obesity metabolic syndrome in a national cohort study. *Front Public Health.* 2023;11:1073824. DOI:10.3389/FPUH.2023.1073824.
21. Ding X, Wang X, Wu J, et al. Triglyceride-glucose index and the incidence of atherosclerotic cardiovascular diseases: a meta-analysis of cohort studies. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):76. DOI:10.1186/S12933-021-01268-9.
22. Saad MAN, Jorge AJL, de Ávila DX, et al. Sagittal abdominal diameter as a marker of visceral obesity in older primary care patients. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(5):279-83. DOI:10.11909/JISSN.1671-5411.2020.05.007.
23. Logacheva IV, Ryazanova TA, Makarova VR, et al. Heart remodeling in overweight and obesity with cardiac comorbidities. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;144(4):40-6 (In Russ.) [Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р. и др. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. *Российский кардиологический журнал.* 2017;144(4):40-6]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-4-40-46.

Сведения об Авторах/About the Authors

Подзолков Валерий Иванович [Valeriy 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

Родионова Юлия Нурисламовна [Yulia N. Rodionova]

eLibrary SPIN 3031-4382, ORCID 0000-0003-3461-6703

Осадчий Константин Константинович [Konstantin K. Osadchiy]

eLibrary SPIN 3763-8396, ORCID 0000-0001-8202-4492

Васильченко Мария Кирилловна [Maria K. Vasilchenko]

eLibrary SPIN 2171-1490, ORCID 0000-0002-4831-7977

Сизова Жанна Михайловна [Zhanna M. Sizova]

ORCID 0000-0002-1242-7074

Моспанова Елена Викторовна [Elena V. Mospanova]

ORCID 0009-0000-7346-2298

Литвиненко Надежда Сергеевна [Nadezhda S. Litvinenko]

ORCID 0000-0002-8054-3691

Мурадова Изабелла Дмитриевна [Izabella D. Muradova]

ORCID 0009-0000-6140-9449

Аквицкая Дарья Викторовна [Daria V. Akvitskaya]

ORCID 0000-0002-5430-403X

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное исследование экспрессии циркулирующих микроРНК в крови у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и аневризмой грудной аорты

Нго Билонг Э. АВ.¹, Васильев С. В.^{1,2}, Рожков А. Н.¹, Стоногина Д. А.^{1,3},
Щекокихин Д. Ю.^{1,2*}, Филиппова Ю. И.¹, Джаффарова Ч. В.¹, Нурутдинов Н. П.¹,
Желанкин А. В.⁴, Генерозов Э. В.⁴, Аксельрод А. С.¹, Копылов Ф. Ю.¹, Сыркин А. Л.¹

¹Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

³Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю. М. Лопухина, Москва, Россия

Цель. Сравнение относительных уровней экспрессии циркулирующих микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и отобранных по данным литературы, в плазме крови пациентов с двумя вариантами хронического поражения сосудистой стенки: атеросклерозом коронарных артерий (КА) и аневризмой грудной аорты (АГА).

Материал и методы. Включались пациенты, госпитализированные в Клинический центр Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Университетская клиническая больница №1) с КА (n=45), АГА (n=38), а также контрольная группа (n=17). Собирались стандартные клинико-демографические, лабораторные и инструментальные данные в соответствии с российскими клиническими рекомендациями. Дополнительно проводились взятие и подготовка образцов плазмы крови пациентов с дальнейшим количественным определением уровней циркулирующих микроРНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией. Проведён комплексный сравнительный анализ профилей циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с КА и АГА, а также с группой контроля. Определялись уровни 12 циркулирующих микроРНК: miR-21-5p, -23a-3p, -29b-3p, -92a-3p, -126-3p, -126-5p, -143-3p, -145-5p, -146a-5p, -150-5p, -181b-5p, и -451a.

Результаты. Наибольшая разница с контролем у пациентов с КА и АГА отмечалась для miR-21-5p, -29b-3p и -126-3p. Большая часть исследуемых циркулирующих микроРНК была выше в группе с АГА по сравнению с КА и контролем, к ним относятся miR-21-5p, -23a-3p, -29b-3p, -92a-3p, -126-3p, -126-5p, -146a-5p, -150-5p, -181b-5p. Значимые различия между группами патологии отмечались для miR-126-3p и miR-205-5p. Часть микроРНК (miR-143-3p, -92a-3p, -195-5p) может использоваться для диагностики КА, другие микроРНК (miR-21-5p, -23a-3p, -126-3p, -126-5p, -451a) являются АГА-специфическими.

Заключение. Исследование продемонстрировало значительные различия уровней циркулирующих микроРНК у пациентов с атеросклеротическим и аневризматическим поражениями артерий в сравнении с группой контроля. Наиболее выраженная разница между нормой и патологией выявлена для miR-21-5p, -29b-5p и -126-3p. Уровни miR-126-3p и -205-5p могут использоваться для дифференцировки КА и АГА.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аневризма грудного отдела аорты, микроРНК, miR-21-5p, miR-29b-5p, miR-126-3p, miR-205-5p.



Для цитирования: Нго Билонг Э. АВ., Васильев С. В., Рожков А. Н., Стоногина Д. А., Щекокихин Д. Ю., Филиппова Ю. И., Джаффарова Ч. В., Нурутдинов Н. П., Желанкин А. В., Генерозов Э. В., Аксельрод А. С., Копылов Ф. Ю., Сыркин А. Л. Сравнительное исследование экспрессии циркулирующих микроРНК в крови у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и аневризмой грудной аорты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):294-301. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3055. EDN MECTWH

A comparative study of circulating microRNA expression in blood in patients with coronary artery atherosclerosis and thoracic aortic aneurysm

Ngo Bilong E. AV.¹, Vasiliev S. V.^{1,2}, Rozhkov A. N.¹, Stonogina D. A.^{1,3}, Shchekochikhin D. Yu.^{1,2*}, Filippova Y. I.¹, Dzharafarova Ch. VK.¹, Nurutdinov N. P.¹, Zhelankin A. V.⁴, Generozov E. V.⁴, Akselrod A. S.¹, Kopylov Ph. Yu.¹, Syркиn A. L.¹

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

²N. I. Pirogov Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

³S. S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia.

⁴Y. M. Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

Aim. To compare the relative expression levels of circulating microRNAs associated with cardiovascular diseases, selected according to the literature review, in the blood plasma samples of patients with two variants of chronic vascular wall injury: coronary artery atherosclerosis (CAA) and thoracic aortic aneurysm (TAA).

Material and methods. Patients admitted to the Clinical Center of the I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (University Clinical Hospital No. 1) with CAA (n=45), TAA (n=38), as well as a control group (n=17) were included. Standard clinical and demographic, laboratory and instrumental data were collected in accordance with Russian clinical guidelines, and additional sampling and preparation of blood plasma of patients was carried out with further quantitative determination

of the circulating microRNAs level via real-time polymerase chain reaction with reverse transcription. A comprehensive comparative analysis of the profiles of circulating microRNAs in the blood plasma of patients with two different variants of arterial pathology: atherosclerosis and aneurysmal changes, as well as with the control group was carried out. The levels of 12 circulating microRNAs were studied: miR-21-5p, -23a-3p, -29b-3p, -92a-3p, -126-5p, -143-3p, -145-5p, -146a-5p, -150-5p, -181b-5p, -2-23-3p and -451a.

Results. The strongest difference with the control group in patients with CAA and TAA was observed for miR-21-5p, -29b-3p and -126-3p. Most of the circulating microRNAs studied were higher in the TAA group compared with CAA and controls these include miR-21-5p, -23a-3p, -29b-3p, -92a-3p, -126-3p, -126-5p, -146a-5p, -150-5p, -181b-5p. Significant differences between the pathology groups were noted for miR-126-3p and miR-205-5p. Some microRNAs (miR-143-3p, -92a-3, -195-5p) can be used to diagnose coronary artery atherosclerosis, other microRNAs (miR-21-5p, -23a-3p, -126-3p, -126-5p, -451a) are TAA-specific.

Conclusion. The present study showed significant differences in the circulating microRNAs in patients with atherosclerotic and aneurysmal lesions of the arteries in comparison with the control group. The most significant difference between norm and pathology was found for miR-21-5p, -29b-5p and -126-3p. The levels of miR-126-3p and -205-5p can be used to differentiate CAA and TAA.

Keywords: coronary artery disease, thoracic aortic aneurysm, microRNA, miR-21-5p, miR-29b-5p, miR-126-3p, miR-205-5p.

For citation: Ngo Bilong E. AV., Vasiliev S. V., Rozhkov A. N., Stonogina D. A., Shchekochikhin D. Yu., Filippova Y. I., Dzhaferova Ch. V. K., Nurutdinov N. P., Zhelankin A. V., Generozov E. V., Akselrod A. S., Kopylov Ph. Yu., Syrkin A. L. A comparative study of circulating microRNA expression in blood in patients with coronary artery atherosclerosis and thoracic aortic aneurysm. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):294-301. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3055. EDN MECTWH

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): agishm@list.ru

Received/Поступила: 03.05.2024

Review received/Рецензия получена: 08.05.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Регуляторные микроРНК являются универсальным эпигенетическим механизмом ген-генных взаимодействий. МикроРНК представляют собой короткие цепочки рибонуклеиновой кислоты (РНК, 12-20 нуклеотидов), синтезируемые эндогенно РНК-полимеразой 2 типа, которые влияют на трансляционную активность матричной РНК, таким образом изменяя синтез того или иного белка. В настоящий момент известно более 2300 микроРНК человека [1]. Актуально определение их экспрессии в качестве диагностических маркеров и потенциальных мишеней для терапии при многих патологиях, в том числе сердечно-сосудистых заболеваниях.

Цель исследования — сравнение относительных уровней экспрессии микроРНК, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным литературы, в плазме крови пациентов с двумя вариантами хронического поражения сосудистой стенки: атеросклерозом коронарных артерий (КА) и аневризмой грудной аорты (АГА).

Материал и методы

В исследование включались пациенты, госпитализированные в клинический центр Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Университетская клиническая больница №1). Группу пациентов с АГА составляли больные, госпитализированные в клинику аортальной и сердечно-сосудистой хирургии для хирургического лечения. Всем пациентам в данной группе проводилась коронароангиография в рамках предопера-

ционной подготовки. Диагноз АГА и показания для оперативного лечения соответствовали клиническим рекомендациям [2]. Группу КА составили амбулаторные пациенты с выявленным поражением коронарных артерий по данным мультиспиральной компьютерной томографии в рамках первичной диагностики ишемической болезни сердца. Контрольную группу составили амбулаторные пациенты с интактными коронарными артериями. Протокол обследования опубликован ранее [3].

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом университета, протокол 119 от 14.07.2018 г.

Критерии включения:

1. Наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

2. Возраст 18-80 лет;

Критерии не включения:

1. Беременность и период лактации;

2. Оперативные вмешательства в течение полугода до включения в исследование;

3. Скорость клубочковой фильтрации <45 мл/мин/1,73 м²;

4. Острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование;

5. Хронические паренхиматозные заболевания печени и почек;

6. Известные аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания, в том числе воспалительные аортиты;

7. Хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса по классификации New York Heart Association;

Таблица 1. Характеристика пациентов

Показатель	Группа КА (n=45)	Группа АГА (n=60)	Группа контроля (n=17)	p
Возраст, годы	64,7±9,3	60,0±12,1	65,9±10,9	0,28
Женский пол, n (%)	32 (71,1)	19 (31,6)	13 (76,5)	0,0002
Курящие, n (%)	7 (15,6)	14 (36,8)	1 (5,9)	0,013
ИМТ, кг/м ²	28,8±4,2	27,4±4,8	28,4±4,1	0,33
Креатинин, мкмоль/л	88,1±16,0	107,2±20,9	86,5±13,1	<0,0001
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	67,1±15,2	63,2±18,3	67,1±15,2	0,51
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,2	4,7±1,2	5,7±1,5	0,0008
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,9	1,7±1,0	1,4±0,5	0,52
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6±1,0	2,7±1,0	3,6±1,5	0,002
ХС ЛВП, ммоль/л	1,37±0,4	1,0±0,3	1,6±0,3	<0,0001
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (88,9)	33 (86,8)	15 (88,2)	0,96
Прём статинов, n (%)	25 (55,6)	16 (42,1)	1 (5,9)	0,0015

АГА — аневризма грудного отдела аорты, КА — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, CKD-EPI — формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

8. Острые и хронические инфекционные заболевания;

9. Злокачественные новообразования;

10. Неврологические заболевания и психические расстройства.

У всех участников исследования фиксировали антропометрические и клинические данные, данные стандартной электрокардиографии покоя и трансторакальной эхокардиографии.

Проводили сбор анамнеза и физикальный осмотр пациентов. Регистрацию электрокардиограммы выполняли стандартным неавтоматизированным 12-канальным электрокардиографом Schiller. Трансторакальную эхокардиографию проводили штатные специалисты клиники на ультразвуковых аппаратах экспертного уровня по стандартным протоколам с измерением всех основных показателей.

Лабораторный контроль показателей общего и биохимического анализов крови выполнен межклинической лабораторией Сеченовского Университета.

После подписания информированного согласия у участников исследования были взяты образцы венозной крови в стандартную вакуумную пробирку с раствором этилендиаминтетрауксусной кислоты объемом 6 мл. Детальное описание подготовки образцов плазмы крови и проводимой лабораторной диагностики описаны в предыдущей публикации [3].

Выбор исследуемых микроРНК основывался на результатах анализа научных данных об ассоциациях конкретных микроРНК или генов, связанных с микроРНК, с процессами сосудистого воспаления и атерогенеза¹.

Критериями микроРНК для анализа служили следующие параметры:

1) микроРНК является специфичной для мРНК генов, вовлеченных в метаболические пути патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний;

2) уровень экспрессии микроРНК в плазме ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным литературы;

3) микроРНК детектируется в плазме с помощью выбранной ПЦР-методики со средними величинами Ct не более 35 циклов.

Итого, определялись уровни 12 циркулирующих микроРНК: miR-21-5p, -23a-3p, -29b-3p, -92a-3p, -126-5p, -143-3p, -145-5p, -146a-5p, -150-5p, -181b-5p, 2-23-3p и -451a.

Количественное определение микроРНК проводилось с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени. Данные представлены как после нормализации на уровень микроРНК 16-5p.

Анализ ассоциаций уровней микроРНК проводился в группах пациентов с АГА, КА и контрольной. Различия в уровнях микроРНК рассматривались как имеющие практическое значение при их кратности в 2 раза в более.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы Prism 9 (GraphPad, США). Нормальность распределения была определена с использованием теста Андерсона — Дарлинга. В случае нормального распределения, использовался метод ANOVA для сравнения между группами. В качестве непараметрических методов при отсутствии нормального распределения использовались U-критерий Манна-Уитни для попарного сравнения и критерий Краскела-Уоллиса для нескольких групп с ненормальным распределением. Для сравнения качественных переменных использовался критерий хи-квадрат. Значение p<0,05 считали значимым для всех тестов.

Результаты

Характеристика исследуемой выборки пациентов представлена в табл. 1.

¹ <https://mirdb.org/>

Таблица 2. Уровни циркулирующих микроРНК у пациентов с КА, АГА и в группе контроля

Показатель	Общая группа КА+АГА (n=105)	Группа контроля (n=17)	p
miR-21-5p*	0,135±0,147	0,042±0,012	0,026
miR-23a-3p	0,008±0,008	0,005±0,002	0,461
miR-29b-3p*	0,005±0,004	0,002±0,001	0,019
miR-92a-3p	0,601±0,471	0,368±0,178	0,119
miR-126-3p*	1,083±1,431	0,107±0,129	0,003
miR-126-5p	0,035±0,038	0,018±0,009	0,071
miR-143-3p	0,004±0,003	0,002±0,002	0,103
miR-145-5p	0,027±0,025	0,020±0,013	0,670
miR-146a-5p	0,022±0,022	0,009±0,004	0,103
miR-150-5p	0,065±0,091	0,027±0,011	0,106
miR-181b-5p	0,002±0,003	0,001±0,001	0,058
miR-195-5p	0,005±0,002	0,005±0,003	0,757
miR-205-5p	0,001±0,001	0,001±0,001	0,262
miR-223-3p	0,129±0,185	0,063±0,034	0,221
miR-451a	7,058±3,126	5,679±1,351	0,213
* — отмечены различия кратностью в 2 раза и более			
АГА — аневризма грудного отдела аорты, КА — атеросклероз коронарных артерий			

Таблица 3. Уровни циркулирующих микроРНК у пациентов с АГА и в группе контроля

Показатель	Группа АГА (n=60)	Группа контроля (n=17)	P
miR-21-5p*	0,233±0,163	0,042±0,012	<0,001
miR-23a-3p*	0,012±0,009	0,005±0,002	0,026
miR-29b-3p*	0,007±0,005	0,003±0,001	<0,001
miR-92a-3p*	0,874±0,555	0,368±0,178	<0,001
miR-126-3p*	1,984±1,628	0,107±0,129	<0,001
miR-126-5p*	0,055±0,050	0,018±0,009	<0,001
miR-143-3p	0,004±0,003	0,002±0,002	0,329
miR-145-5p	0,037±0,029	0,020±0,013	0,098
miR-146a-5p*	0,033±0,026	0,009±0,004	<0,001
miR-150-5p*	0,101±0,128	0,027±0,011	0,043
miR-181b-5p*	0,004±0,005	0,001±0,001	<0,001
miR-195-5p	0,004±0,002	0,004±0,003	0,512
miR-205-5p	0,001±0,001	0,001±0,001	0,003
miR-223-3p	0,208±0,258	0,063±0,034	0,056
miR-451a	8,680±3,750	5,679±1,351	<0,001
* — отмечены различия кратностью в 2 раза и более			
АГА — аневризма грудного отдела аорты			

Разделение пациентов на группы осуществлялось в соответствии с типом поражения сосудистой стенки. Аналогичный анализ был проведен и при делении пациентов по типу атеросклеротических бляшек (вне зависимости от классификации пациентов по различным шкалам).

Результаты сравнительного анализа относительных уровней циркулирующих микроРНК в объединенной группе КА и АГА против группы контроля представлены в табл. 2. Уровни miR-21-5p, -29b-3p и -126-3p показали более чем двукратную значимую разницу экспрессии.

Далее был проведен сравнительный анализ отдельных групп КА и АГА против контрольной. В группе КА значимые различия с контрольной группой проде-

монстрированы лишь для miR-143-3p (p=0,04), однако абсолютная разница средних уровней была менее чем двукратной. В то же время, у пациентов с АГА 11 из 15 микроРНК показали значимые различия экспрессии по сравнению с контролем (табл. 3), а 9 из них обладали более чем двукратным значимым приростом.

Поскольку у части пациентов АГА сопутствовала КА (n=22, 36,7%), повторно проведено сравнение с контрольной группой без их учёта. Двукратного изменения относительных уровней в плазме не отмечалось для miR-23a-3p, -92a-3p и -150-5p, однако оно выявлено для miR-205-5p и -223-3p. В связи с различиями профилей исследуемых микроРНК у пациентов с "чистой" АГА и сочетанной с КА был проведен

Таблица 4. Уровни циркулирующих микроРНК у пациентов с КА против группы с АГА (без пациентов с сопутствующим КА)

Показатель	Группа КА (n=45)	Группа с АГА без КА (n=38)	P
miR-21-5p	0,114±0,136	0,221±0,165	0,007
miR-23a-3p	0,007±0,006	0,013±0,013	0,119
miR-29b-3p	0,004±0,004	0,007±0,004	0,009
miR-92a-3p	0,577±0,481	0,703±0,419	0,191
miR-126-3p*	0,807±1,273	2,242±1,516	<0,001
miR-126-5p	0,032±0,032	0,049±0,059	0,119
miR-143-3p	0,004±0,003	0,004±0,003	0,850
miR-145-5p	0,026±0,025	0,032±0,025	0,559
miR-146a-5p	0,019±0,019	0,029±0,027	0,141
miR-150-5p	0,058±0,075	0,098±0,145	0,733
miR-181b-5p	0,002±0,003	0,003±0,005	0,098
miR-195-5p	0,005±0,003	0,004±0,001	0,207
miR-205-5p*	0,0002±0,0003	0,0000003±0,0000009	0,043
miR-223-3p	0,117±0,174	0,189±0,228	0,136
miR-451a	6,484±2,414	9,245±4,444	0,035

* — отмечены различия кратностью в 2 раза и более
АГА — аневризма грудного отдела аорты, КА — коронарный атеросклероз

сравнительный анализ, однако значимых различий не было выявлено.

Особый интерес представляет сравнительный анализ особенностей профилей циркулирующих микроРНК у пациентов с атеросклеротическим и аневризматическим сосудистым повреждением. Для определения специфических для КА циркулирующих микроРНК было проведено сравнение групп с КА против группы с АГА без КА. Значимое повышение экспрессии в группе КА отмечалось для 5 микроРНК (табл. 4), а для miR-126-3p и -205-5p значимая кратность изменений была более чем в два раза.

В то же время сравнительный анализ "чистых" групп с КА и АГА показал картину, аналогичную сравнению АГА и контрольной группы, за исключением повышения уровня miR-23a-3p.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые проведён сравнительный анализ профилей циркулирующих микроРНК в плазме крови пациентов с двумя различными вариантами артериальной патологии: КА и АГА, а также с группой контроля.

При сравнении с контрольной группой наиболее выраженную разницу экспрессии у всех пациентов с артериальным повреждением продемонстрировали miR-21-5p, -29b-5p и -126-3p, что сопоставимо с результатами нашего предыдущего исследования [3].

Схожие результаты в отношении miR-21-5p описаны в исследовании Y.E. Torres-Paz и соавт., где у пациентов с повышенным уровнем данной микроРНК был выше риск развития КА [4]. МикроРНК miR-21

рассматривается в большей степени как тканевая, находящаяся в стенке сосуда и по-разному экспрессирующаяся при повышении напряжения сдвига или механическом воздействии на сосуд [4]. Нами был продемонстрирован значительно повышенный уровень указанной микроРНК именно в группе АГА, в то время как между группой КА и контролем значимой разницы не выявлено. Возможным объяснением является значительно большая площадь поражения артерий при АГА. В качестве одного из основных путей регуляторного действия miR-21-5p рассматривается воздействие на ген-супрессор опухолей *PTEN*, в результате которого изменяется экспрессия рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором альфа (PPARα) и, в свою очередь, экспрессия провоспалительных факторов: молекулы адгезии эндотелия сосудов-1 (VCAM-1) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) [5]. Кроме того, *PTEN* — ингибитор сигнального пути PI3K/AKT, стимулирующего патологическую пролиферацию и апоптоз клеток [6], а также гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 [7]. При этом роль miR-21-5p рассматривается скорее как защитная, а сверхэкспрессия её у пациентов с АГА может служить диагностическим маркером, а также потенциальным терапевтическим агентом [8]. В отношении атеросклероза описана двойственная (атерогенная и атеропротективная) роль указанной микроРНК [9].

Изменения экспрессии miR-29b-5p у пациентов с аневризматическим или атеросклеротическим поражением артерий отмечались ещё в ранних работах. Так, исследование D.R. Merk и соавт. продемонстрировало повышенные уровни miR-29b при раннем развитии аневризматических поражений у пациентов с синдромом Марфана [10], а также

у пациентов с ранним началом атеросклероза [11]. Основными целями для данной микроРНК служат различные гены фибробластов, регулирующие процессы фиброза в экстрацеллюлярном матриксе. В отличие от miR-21-5p, сверхэкспрессия этой микроРНК рассматривается как патологический фактор как для атеросклероза, так и для АГА, и может служить целью для лекарственной терапии, что было показано в экспериментах *in vivo* [8, 10, 12, 13].

Данные о повышенных уровнях miR-126-3p у пациентов с АГА и КА в нашем исследовании сопоставимы с результатами других авторов. Так, было показано, что уровни miR-126-3p/-5p повышаются у пациентов с синдромом Тёрнера и аневризмой аорты [14]. В исследовании S. Gasiulė и соавт. в группе пациентов с АГА экспрессия указанной микроРНК была выше в 1,88 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля, при этом в нашем исследовании разница была в 18 раз [15]. Вероятно, эти различия обусловлены как размером выборки, так и спецификой исследуемой популяции. У пациентов с атеросклеротическим поражением артерий также отмечаются повышенные уровни miR-126-3p [16, 17].

Стоит отметить, что семейство miR-126-3p/-5p обладает определенной спецификой экспрессии. Так, в исследовании S. Gasiulė и соавт. демонстрируется разница в экспрессии miR-126-3p у пациентов с аневризмами грудного и брюшного отделов аорты, что указывает на ассоциацию преимущественно с АГА [15]. Кроме того, отмечаются различия в биологической роли при атеросклерозе для -3p и -5p вариантов данной микроРНК [18]. Вероятно, такие особенности экспрессии miR-126-3p обусловлены механизмами, через которые реализуется её регулирующая функция. В качестве основных целевых путей для данной микроРНК рассматриваются протеинкиназы, активируемые митогенами (путь MAPK/ERK) [17, 19].

Помимо выявления глобальной разницы уровней циркулирующих микроРНК у пациентов с АГА, КА и группой контроля, важной задачей нашего исследования было определение молекул, которые помогут дифференцировать между собой патологические состояния. Полученные нами результаты говорят о том, что к таким молекулам относятся miR-205-5p, miR-195-5p, miR-143-3p.

Интересные данные получены для miR-205-5p. Уровни данной микроРНК у пациентов с КА были выше, чем у здоровых лиц. В то же время в группе пациентов с АГА уровни данной микроРНК значительно ниже, чем в группе контроля и, соответственно, чем в группе ИБС. Известно, что miR-205-5p отрицательно регулирует экспрессию белка 1, связанного с рецепторами липопротеинов низкой плотности (LRP1), что может привести к накоплению холестерина в стенках крупных артерий из-за нарушения регуляции пути LRP1/ABCA1, определяющего уровень холестерина [20]. Указанная микроРНК регулирует активность гена *ERBB4*, кодирующего белки семейства

эпидермального фактора роста, а также усиливает негативное воздействие окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL) [21]. Не исключено, что именно связь с oxLDL и miR-205-5p является одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки [22]. Если для атеросклероза повышение miR-205-5p в нашем исследовании сопоставимо с результатами других работ, описанных выше, то в отношении АГА мы получили противоречащие данные. Так, сверхэкспрессия miR-205-5p в исследованиях *in vivo* является одним из факторов, стимулирующих развитие аневризмы брюшного отдела аорты [8, 23]. Биологическая роль miR-205-5p в развитии аневризматического повреждения заключается в стимуляции активности матричных металлопротеиназ, которые способствуют воспалению сосудов, ингибируя тканевый ингибитор металлопротеиназы 3 (TIMP3) и богатый цистеином белок, индуцирующий реверсию с мотивами *kazal* (RECK) [8]. Белок TIMP3 также несёт и атеропротективную функцию [24], что объясняет повышение уровней miR-205-5p в обеих группах. Также описано ингибирующее влияние miR-205-5p на белок "Матери против декапентаплегического гомолога 4" (SMAD4), являющегося одним из центральных звеньев сигнального пути фактора некроза опухолей β [25], что приводит к стимуляции апоптоза эндотелиоцитов. Обращает на себя внимание тот факт, что основные исследования роли miR-205-5p в развитии аневризмы аорты относились именно к её брюшному отделу. Сравнительных данных по экспрессии циркулирующих miR-205-5p у пациентов с аневризмами аорты различной локализации на сегодняшний день нет.

Повышение уровней miR-143-3p и 195-5p в нашем исследовании — характерная черта для атеросклеротического поражения. Схожие данные были получены в нашей прошлой работе, где отдельно отмечалась роль miR-143-3p в качестве потенциального маркера уязвимости атеросклеротической бляшки [16].

Необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на определение роли уровней miR-143-3p, -92a-3p, в качестве селективных маркеров атеросклеротического процесса, а также использования оценки уровней miR-205-5p и -195-5p в качестве маркеров дифференцировки КА и АГА. Проспективный характер исследования позволит использовать уровни указанных микроРНК не только как маркеров наличия и/или степени выраженности патологических изменений, но и выяснить их прогностическую значимость, тем самым усовершенствовав персонализированный подход к диагностике и лечению.

Стоит отметить, что другой сферой использования определения уровней циркулирующих микроРНК является мониторинг и оценка эффективности лекарственной терапии. Так, в исследовании Э. И. Рыткина и соавт. было показано, что miR-29, -34, -126, -142 и -223 отражают активность системы цитохрома

P-450, тем самым предоставляя возможность дифференцировать подход к терапии ингибиторами P2Y12-рецепторов [26].

Ограничения исследования

Основное ограничение – небольшой размер выборки и анализ лишь отобранных микроРНК, которые соответствовали теоретическим предпосылкам и доступной методологии на момент обследования. Исследование требует валидации на крупной выборке. В данном анализе не учитывался вклад терапии. Антитромботические, антигипертензивные препараты и статины могут влиять на экспрессию микроРНК в крови.

Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало значительные различия уровней циркулирующих микроРНК у пациентов с атеросклеротическим и аневризматическим поражениями артерий в сравнении с группой контроля. Наиболее значимая разница выявлена для miR-21-5p, -29b-5p и -126-3p. Нами была показана потенциальная возможность исполь-

зования трех циркулирующих микроРНК в дифференциальной диагностике КА и АГА. Результаты опубликованных исследований указывают на потенциальную возможность использования miR-205-5p в качестве маркера локализации аневризматического поражения аорты, однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Данная работа была профинансирована Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития исследовательских центров мирового уровня "Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение" № 075-15-2022-304.

Funding. This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers "Digital biodesign and personalized healthcare" №075-15-2022-304.

References / Литература

- Alles J, Fehlmann T, Fischer U, et al. An estimate of the total number of true human miRNAs. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(7):3353-64. DOI:10.1093/nar/gkz097.
- Clinical Guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases (2017). *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2018;11(1):7-67 (In Russ) [Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2018;11(1):7-67].
- Ekeidi AVNB, Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, et al. Evaluation of microRNA Expression Features in Patients with Various Types of Arterial Damage: Thoracic Aortic Aneurysm and Coronary Atherosclerosis. *J Pers Med.* 2023;13(7):1161. DOI:10.3390/jpm13071161.
- Torres-Paz YE, Gamboa R, Fuentevilla-Álvarez G, et al. Overexpression of microRNA-21-5p and microRNA-221-5p in Monocytes Increases the Risk of Developing Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10):8641. DOI:10.3390/ijms24108641.
- He X-M, Zheng Y-Q, Liu S-Z, et al. Altered Plasma MicroRNAs as Novel Biomarkers for Arteriosclerosis Obliterans. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(2):196-206. DOI:10.5551/jat.30775.
- Perevalova AM, Kobelev VS, Sisakyan VG, et al. The role of the tumor suppressor PTEN and its regulation during malignant transformation of the endometrium. *Biochemistry.* 2022;87(11):1584-603 (In Russ) [Перевалова А.М., Кобелев В.С., Сисакян В.Г., и др. Роль онкосупрессора PTEN и его регуляция при злокачественной трансформации эндометрия. *Биохимия.* 2022;87(11):1584-603]. DOI:10.1134/S0006297922110104.
- Licholai S, Blaž M, Kapelak B, Sanak M. Unbiased Profile of MicroRNA Expression in Ascending Aortic Aneurysm Tissue Appoints Molecular Pathways Contributing to the Pathology. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1245-52. DOI:10.1016/j.athoracsurg.2016.03.061.
- Fu X, Zhou Y, Cheng Z, et al. MicroRNAs: Novel Players in Aortic Aneurysm. *Biomed Res Int.* 2015;2015:831641. DOI:10.1155/2015/831641.
- Vartak T, Kumaresan S, Brennan E. Decoding microRNA drivers in atherosclerosis. *Biosci Rep.* 2022;42(7):BSR20212355. DOI:10.1042/bsr20212355.
- Merk DR, Chin JT, Dake BA, et al. miR-29b participates in early aneurysm development in Marfan syndrome. *Circ Res.* 2012;110(2):312-24. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.253740.
- Wang R, Dong LD, Meng XB, et al. Unique MicroRNA signatures associated with early coronary atherosclerotic plaques. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;464(2):574-79. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.07.010.
- Ulrich V, Rotllan N, Araldi E, et al. Chronic miR-29 antagonism promotes favorable plaque remodeling in atherosclerotic mice. *EMBO Mol Med.* 2016;8(6):643-53. DOI:10.15252/emmm.201506031.
- Liu MN, Luo G, Gao WJ, et al. miR-29 family: A potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* 2021;166:105510. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105510.
- Abu-Halima M, Oberhoffer FS, Wagner V, et al. MicroRNA-126-3p/5p and Aortic Stiffness in Patients with Turner Syndrome. *Children (Basel).* 2022;9(8):1109. DOI:10.3390/children9081109.
- Gasiulė S, Stankevičius V, Patamsytė V, et al. Tissue-Specific miRNAs Regulate the Development of Thoracic Aortic Aneurysm: The Emerging Role of KLF4 Network. *J Clin Med.* 2019;8(10):1609. DOI:10.3390/jcm8101609.
- Rozhkov AN, Shchekochikhin DY, Ashikhmin YI, et al. The Profile of Circulating Blood microRNAs in Outpatients with Vulnerable and Stable Atherosclerotic Plaques: Associations with Cardiovascular Risks. *Noncoding RNA.* 2022;8(4):47. DOI:10.3390/ncrna8040047.
- Martinez-Arroyo O, Ortega A, Flores-Chova A, et al. High miR-126-3p levels associated with cardiovascular events in a general population. *Eur J Intern Med.* 2023;113:49-56. DOI:10.1016/j.ejim.2023.04.013.
- Jiang Q, Li Y, Wu Q, et al. Pathogenic role of microRNAs in atherosclerotic ischemic stroke: Implications for diagnosis and therapy. *Genes Dis.* 2022;9(3):682-96. DOI:10.1016/j.gendis.2021.01.001.
- Liu M, Li L, Zhu J, et al. Rapamycin attenuates a murine model of thoracic aortic aneurysm by downregulating the miR-126-3p mediated activation of MAPK/ERK signalling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;512(3):498-504. DOI:10.1016/j.bbrc.2019.03.083.
- Moris D, Mantonakis E, Avgerinos E, et al. Novel biomarkers of abdominal aortic aneurysm disease: identifying gaps and dispelling misperceptions. *Biomed Res Int.* 2014;2014:925840. DOI:10.1155/2014/925840.
- Huang P, Zhang Y, Wang F, et al. MiRNA-205-5p regulates the ERBB4/AKT signaling pathway to inhibit the proliferation and migration of HAVSMCs induced by ox-LDL. *Pathol Res Pract.* 2022;233:153858. DOI:10.1016/j.prp.2022.153858.
- Meng X, Yin J, Yu X, Guo Y. MicroRNA-205-5p Promotes Unstable Atherosclerotic Plaque Formation In Vivo. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34(1):25-39. DOI:10.1007/s10557-020-06935-9.
- Kim CW, Kumar S, Son DJ, et al. Prevention of abdominal aortic aneurysm by anti-microRNA-712 or anti-microRNA-205 in angiotensin II-infused mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(7):1412-21. DOI:10.1161/ATVBAHA.113.303134.
- Chen H, Chen S, Ye H, et al. Protective Effects of Circulating TIMP3 on Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction: A Mendelian Randomization Study. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(8):277. DOI:10.3390/jcdd9080277.
- Nie H, Zhao W, Wang S, Zhou W. Based on bioinformatics analysis lncrna SNHG5 modulates the function of vascular smooth muscle cells through

- mir-205-5p/SMAD4 in abdominal aortic aneurysm. Immun Inflamm Dis. 2021;9(4):1306-20. DOI:10.1002/iid3.478.
26. Rytkin EI, Mirzaev KB, Bure IV, Sychev DA. Micro-RNA as a new biomarker of activity of the cytochrome system P-450: significance for predicting the antiplatelet action of P2Y12 receptor inhibitors. Ter Arkh. 2019;91(8):

115-7 (In Russ.) [Рыткин Э.И., Мирзаев К.Б., Буре И.В., Сычев Д.А. Микро-РНК как новый биомаркер активности системы цитохрома Р-450: значение для прогнозирования антиагрегантного действия ингибиторов P2Y12-рецепторов. Терапевтический архив. 2019;91(8):115-7]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000389.

Сведения об Авторах/About the Authors

Нго Билонг Экеди Анге Вероник [Ange Veronik E. Ngo Bilong]
ORCID 0000-0003-0019-2762

Васильев Сергей Владимирович [Sergey V. Vasiliev]
eLibrary SPIN 7215-4851, ORCID 0000-0003-4845-5402

Рожков Андрей Николаевич [Andrey N. Rozhkov]
ORCID 0000-0002-2735-076X

Стоногина Дарья Алексеевна [Daria A. Stonogina]
eLibrary SPIN 1958-7048, ORCID 0000-0002-1508-4257

Щекочихин Дмитрий Юрьевич [Dmitry Yu. Shchekochikhin]
ORCID 0000-0002-8209-2791

Филиппова Юлия Ивановна [Yulia I. Filippova]
ORCID 0009-0004-1834-3164

Джафарова Чимназ Вагиф Кызы [Chimnaz VK. Dzhaifarova]
ORCID 0009-0002-5566-7753

Нурутдинов Нурудин Пахнудинович [Nurudin P. Nurutdinov]
ORCID 0009-0008-9451-4104

Желанкин Андрей Викторович [Andrey V. Zhelankin]
eLibrary SPIN 7216-1306, ORCID 0000-0002-3014-2005

Генерозов Эдуард Викторович [Edward V. Generozov]
eLibrary SPIN 9986-7842, ORCID 0000-0002-6314-4883

Аксельрод Анна Сергеевна [Anna S. Akselrod]
eLibrary SPIN 4566-7759, ORCID 0000-0002-3604-4975

Копылов Филипп Юрьевич [Philippe Yu. Kopylov]
eLibrary SPIN 8287-6897, ORCID 0000-0001-5124-6383

Сыркин Абрам Львович [Abram L. Syrkin]
eLibrary SPIN 8884-8014, ORCID 0000-0002-6452-1222

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кальциноз артерий молочной железы и атеросклеротическая нагруженность сонных артерий у женщин

Ким И. В.¹, Бочкарева Е. В.¹, Бутина Е. К.¹, Молчанова О. В.¹, Филичкина Е. М.¹,
Яровая Е. Б.^{1,2}, Драпкина О. М.¹

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

²Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель. Разработать диагностический комплекс (ДК) ультразвуковых маркеров, характеризующих атеросклеротическую нагруженность сонных артерий (СА), и оценить его связь с наличием кальциноза артерий молочной железы (КАМЖ) у женщин.

Материал и методы. В одномоментное исследование "случай-контроль" включены 198 женщин в возрасте 40-74 лет, составивших 2 группы с наличием и отсутствием КАМЖ по 99 чел., выполнивших диагностическую цифровую маммографию. Программа обследования включала врачебный осмотр, сбор анамнеза, анкетирование, лабораторные исследования, электрокардиографию, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Степень тяжести КАМЖ оценивали по 12-балльной шкале. Оценены ультразвуковые параметры атеросклеротической нагруженности СА: количество атеросклеротических бляшек (АСБ), максимальный, суммарный и средний стенозы. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Результаты. АСБ в СА выявлены у 79,9% женщин с КАМЖ и у 60,6% женщин без КАМЖ. Наилучшей статистической значимостью в различиях по обеим группам обладали "количество АСБ", "средний стеноз" и "максимальный стеноз", на основании которых сформирован ДК в баллах. При сравнении среднего значения ДК получено, что степень атеросклеротической нагруженности СА статистически значимо выше у лиц с КАМЖ ($p=0,001$). Отмечена более высокая доля лиц с КАМЖ в группах женщин как со значениями ДК >2 баллов ($p<0,001$), так и с ДК >0 баллов ($p=0,022$). Однофакторный анализ показал, что при ДК >2 баллов вероятность наличия КАМЖ у женщин увеличивается в 4,06 раз (95% доверительный интервал (ДИ): 1,92–9,25; $p<0,001$). С наличием КАМЖ также ассоциированы менопауза ($p=0,024$), остеопороз ($p=0,013$), скорость клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73 м² ($p=0,004$), заболевание щитовидной железы ($p=0,041$) и гормонозаместительная терапия по поводу гипотиреоза ($p=0,015$). В результате многофакторного анализа обнаружены значимые ассоциации КАМЖ с ДК >2 баллов (отношение шансов (ОШ) 2,87; $p=0,012$) и гормонозаместительной терапией по поводу гипотиреоза (ОШ=0,31; $p=0,017$). Статистически значимой связи между ДК и степенью тяжести КАМЖ по 12-балльной шкале не выявлено.

Заключение. Разработан ДК для оценки степени атеросклеротической нагруженности СА. Выявлены различия параметров ДК между группами женщин с наличием и отсутствием КАМЖ: ДК >2 баллов увеличивает шанс наличия КАМЖ. Продемонстрированная связь между КАМЖ и бессимптомным атеросклерозом СА свидетельствует о перспективах использования данной формы сосудистого кальциноза в качестве гендерспецифического маркера сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.

Ключевые слова: кальциноз артерий молочной железы, маммография, атеросклеротическая нагруженность, сонные артерии, диагностический комплекс.



Для цитирования: Ким И. В., Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Молчанова О. В., Филичкина Е. М., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. Кальциноз артерий молочной железы и атеросклеротическая нагруженность сонных артерий у женщин. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):302-308. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3056. EDN VFJRXG

Breast arterial calcification and carotid arteries atherosclerotic load in women

Kim I. V.¹, Bochkareva E. V.¹, Butina E. K.¹, Molchanova O. V.¹, Filichkina E. M.¹, Yarovaya E. B.^{1,2}, Drapkina O. M.¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To develop a diagnostic complex (DC) of ultrasound markers characterizing carotid arteries (CA) atherosclerotic load, and to evaluate its association with breast arterial calcification (BAC) in women.

Material and methods. The cross-sectional case-control study included 198 women aged 40-74 years, who made up of 2 groups of 99 participates in each, with or without BAC, who underwent diagnostic digital mammography. The study protocol included physical examination, medical history, questionnaires, laboratory tests, electrocardiography, carotid ultrasound. BAC severity was assessed on a 12-point scale. Ultrasound parameters of CA atherosclerotic load were assessed: the number of atherosclerotic plaques, maximum, total and average stenosis. All patients signed informed consent to participate in the study.

Results. Atherosclerotic plaques were detected in 79.9% of women with BAC and in 60.6% of women without BAC. The best statistically significant difference in both groups was found in the "number of atherosclerotic plaques", "average stenosis" and "maximum stenosis", on the basis of which the DC in points was formed. When comparing the average DC value, it was found that the degree of atherosclerotic load is statistically significantly higher in women with calcification ($p=0,001$). There was a significantly higher proportion of people with BAC in the groups of women with both DC values >2 points ($p<0,001$) and DC >0 points ($p=0,022$). Univariate analysis showed that with a DC >2 points, the probability of having BAC in women increases by 4.06 times (95% CI: 1.92-9.25; $p<0,001$). Menopause ($p=0,024$), osteoporosis ($p=0,013$), glomerular filtration rate <90 ml/min/1.73 m² ($p=0,004$), thyroid disease ($p=0,041$) and hormone replacement therapy for hypothyroidism ($p=0,015$) were associated with BAC. As a result of multivariate analysis, significant associations of BAC with DC >2 points (OR=2.87; $p=0,012$) and hormone replacement therapy for hypothyroidism (OR=0.31; $p=0,017$) were found. There was no statistically significant relationship between DC and the severity of BAC on a 12-point scale.

Conclusion. A DC was developed to assess the degree of CA atherosclerotic load. Differences in DC parameters were revealed between groups of women with and without BAC: DC>2 points increase the chance of having BAC. The demonstrated connection between BAC and asymptomatic CA atherosclerosis indicates the prospects for using this form of vascular calcification as a gender-specific marker of cardiovascular diseases in women.

Keywords: breast arterial calcification, mammography, atherosclerotic load, carotid arteries, diagnostic complex.

For citation: Kim I. V., Bochkareva E. V., Butina E. K., Molchanova O. V., Filichkina E. M., Yarovaya E. B., Drapkina O. M. Breast arterial calcification and carotid arteries atherosclerotic load in women. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):302-308. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3056. EDN VFJRXG

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

Received/Поступила: 09.05.2024

Review received/Рецензия получена: 07.06.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, несмотря на достижения в диагностике и лечении, остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации женского населения в мире¹. Хотя традиционно считается, что мужчины подвергаются большему риску ССЗ, в последние годы все чаще наблюдается осознание того, что женщины страдают в равной степени и клинические алгоритмы прогнозирования риска ССЗ недооценивают риск у женщин [1]. Это особенно актуально с учетом того, что существующие в настоящее время прогностические шкалы не полностью учитывают гендер-специфические факторы риска ССЗ [2]. Кроме того, женщины чаще страдают атипичными и кажущимися некардиальными симптомами, приводящими к поздней диагностике и лечению, что обосновывает необходимость расширения спектра скрининговых и диагностических инструментов для женщин [3]. В связи с этим, поиск и разработка гендерспецифических маркеров, предназначенных для ранней неинвазивной диагностики ССЗ и оценки их риска у женщин, является актуальной задачей медицины и сегодня.

Маммография широко используется в качестве инструмента скрининга рака молочной железы у женщин старше 40 лет, вместе с тем, на маммограмме легко обнаруживается кальциноз артерий молочной железы (КАМЖ), который представляет собой форму медиальной артериальной кальцификации в артериях малого и среднего калибра, в виде параллельных линий, напоминающих железнодорожные пути [4, 5]. Показана связь КАМЖ с кальцификацией периферических артерий и наличием медиальной кальцификации в других сосудистых областях [6]. Считается, что медиальный кальциноз приводит к повышению артериальной жесткости, повреждению и ремоделированию сосудов и, в конечном итоге, к развитию арте-

риальной гипертензии и других ССЗ, а также приводит к ускорению процессов атеросклеротического стенозирования, ограничивая способность поврежденного сосуда к расширению. В частности, имеются данные о связи КАМЖ с повышенным риском атеросклероза сонных артерий (СА), что ставит перед современной наукой актуальную задачу исследования потенциала использования КАМЖ в качестве неинвазивного гендерспецифического маркера риска ССЗ [7-9].

Доступный информативный метод диагностики атеросклероза СА, в том числе субклинического, — ультразвуковое исследование, при этом субклинический атеросклероз СА признан независимым предиктором ССЗ и их осложнений, включая сердечно-сосудистую смерть [10, 11].

Важным аспектом исследования доклинического атеросклероза СА является определение так называемой атеросклеротической нагрузки, позволяющей количественно и качественно охарактеризовать атеросклеротическую бляшку (АСБ) и верифицировать не только наличие, но и выраженность атеросклеротического поражения в каротидном бассейне. Ее определяют такие параметры, как количество АСБ, максимальный, средний и суммарный стенозы, высота АСБ, суммарная высота всех АСБ [12]. Прогностическая значимость этих маркеров продемонстрирована в нескольких исследованиях, в частности в исследовании АТЕРОГЕН-Иваново, включающем 1100 человек [13].

По данным литературы, подход с использованием только одного маркера имеет ограниченную прогностическую ценность, в то время как при сочетании нескольких маркеров она существенно возрастает, что делает мультимаркерный (комплексный) подход более перспективным и может использоваться в качестве дополнительного инструмента для дальнейшей стратификации риска ССЗ [14]. Комплексный подход в оценке атеросклероза СА ранее был применен для создания диагностической панели (шкалы), апробирован и показал, что сочетание таких характеристик визуализации АСБ как суммарная высота, макси-

¹ World Health Organization. The Global Health Observatory. Global Health Estimates: [cited by May 7, 2024]. Available from: www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates.

мальный стеноз и средний стеноз обладает статистической значимостью в выявлении коронарного поражения разной степени тяжести [15, 16].

Цель исследования — разработать диагностический комплекс (ДК) ультразвуковых маркеров, характеризующий атеросклеротическую нагрузку СА, и оценить его связь с наличием КАМЖ у женщин.

Материал и методы

В исследование включали женщин от 40 до 74 лет, прошедших цифровую маммографию в период с июня 2021 г по апрель 2023 г. в одном из учреждений: ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, НИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России или ООО "Скандинавский центр здоровья", не имеющих рака молочной железы. Дизайн исследования — одномоментный, "случай-контроль" с учетом возраста: всего включено 198 женщин — 99 с наличием КАМЖ и 99 женщин без КАМЖ, прошедших полную программу обследования.

Обследование включало: врачебный осмотр, анкетирование для оценки социодемографических показателей, репродуктивного анамнеза, факторов риска ССЗ и медикаментозного лечения, лабораторные исследования, электрокардиографию покоя, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. Информацию о сопутствующих заболеваниях получали путем анализа медицинской документации.

Стандартные полноформатные цифровые маммограммы выполнялись в краниокаудальной и медиолатеральной косой проекциях на маммографической системе Mammomat Fusion (Siemens, Германия) и оценивались слепым методом двумя независимыми операторами, не осведомленными о результатах исследования СА. Для оценки степени тяжести КАМЖ использована 12-балльная шкала, предусматривающая определение числа кальцинированных артерий, протяженность и плотность кальциноза [17].

Дуплексное сканирование осуществлялось в В-режиме на ультразвуковой системе IU 22 (Philips) линейным датчиком с частотой 3-9 МГц. Визуализированы: дистальный отдел плечевого ствола, подключичные артерии, общие, наружные и внутренние СА, позвоночные артерии.

АСБ определяли как локальное утолщение стенки сосуда на 50% и больше в сравнении с прилегающими участками, либо утолщение комплекса интимамедиа на $>1,5$ мм [10]. Толщину комплекса интимамедиа измеряли в дистальной трети общей СА на 1 см проксимальнее бифуркации с обеих сторон. Величину стенозирования определяли в поперечном сечении в области максимального сужения просвета сосуда [18].

Выраженность атеросклероза СА оценивалась с помощью следующих показателей: количество АСБ;

максимальный стеноз — наибольшая степень поражения на всех исследуемых участках; суммарный стеноз — сумма процентов всех стенозов; средний стеноз — суммарный стеноз, деленный на количество АСБ. Максимальный стеноз относили к маркеру, характеризующему наибольшее локальное атеросклеротическое поражение, количество АСБ, суммарный и средний стенозы — атеросклеротическую нагрузку [19].

Исследование одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, протокол №04-06/21 от 29.04.2021 г. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Статистическая обработка проводилась с помощью среды R 3.6.1. с открытым кодом. Для оценки отклонения распределения от нормального использован коэффициент асимметрии Пирсона (разность между средним и медианой, нормированной на стандартное отклонение). Среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) приведены в случае, если параметр был унимодальным и имел непараметрическую асимметрию меньше 0,2. Для параметров с нарушением хотя бы одного условия приведены медиана и интерквартильный размах ($Me [Q25; Q75]$). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах.

Для сравнения непрерывных показателей двух независимых групп использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для бинарных показателей — точный двусторонний критерий Фишера.

Изучение связи бинарной зависимой переменной КАМЖ (наличие/отсутствие) с параметрами атеросклеротической нагрузки СА проводилось с помощью логистической регрессии. В качестве независимых предикторов использовались следующие бинарные переменные: количество АСБ ($\geq 3 / < 3$), средний стеноз ($\geq 25\% / < 25\%$) и максимальный стеноз ($> 45\% / \leq 45\%$). Суммарный стеноз не включался в модель регрессии в связи с выраженной связью с максимальным стенозом (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,918, $p < 0,001$). Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия признака к вероятности его отсутствия. Представлены результаты однофакторных и многофакторных регрессионных моделей с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Выборку составили 198 женщин, выполнивших полную программу обследования. Клинические симптомы цереброваскулярных заболеваний отсутствовали у всех участников исследования.

АСБ в СА были выявлены у 79,9% женщин с КАМЖ и у 60,6% женщин без КАМЖ. При сравнении различ-

Таблица 1. Ультразвуковые параметры атеросклеротической нагруженности СА в зависимости от наличия и отсутствия КАМЖ

Ультразвуковые параметры	КАМЖ –	КАМЖ +	p
Количество АСБ	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [1,0; 3,0]	<0,001
Максимальный стеноз, %	20,0 [0,0; 27,5]	25,0 [17,5; 35,0]	0,001
Суммарный стеноз, %	25,0 [0,0; 50,0]	30,0 [20,0; 92,5]	<0,001
Средний стеноз, %	20,0 [0,0; 25,0]	25,0 [17,5; 30,0]	0,001
Наличие >2 АСБ, n (%)	12 (12,1)	34 (34,3)	<0,001
Данные представлены в виде Ме [25%; 75%], если не указано иное СА – сонные артерии, АСБ – атеросклеротическая бляшка, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы			

Таблица 2. Параметры ДК и оценка в баллах

Балл	Параметры ДК
0	Наличие ≤2 АСБ, средний стеноз <25%, максимальный стеноз ≤ 45%
1	Наличие >2 АСБ, средний стеноз <25%, максимальный стеноз ≤45%
2	Наличие ≤2 АСБ, средний стеноз ≥25%, максимальный стеноз ≤45%
3	Наличие >2 АСБ, средний стеноз ≥25%, максимальный стеноз ≤45%
4	Наличие ≤2 АСБ, средний стеноз <25%, максимальный стеноз >45%
5	Наличие >2 АСБ, средний стеноз <25%, максимальный стеноз >45%
6	Наличие ≤2 АСБ, средний стеноз ≥25%, максимальный стеноз >45%
7	Наличие >2 АСБ, средний стеноз ≥25%, максимальный стеноз >45%
ДК – диагностический комплекс, АСБ – атеросклеротическая бляшка	

Таблица 3. Распределение респондентов в соответствии со значениями ДК

Балл ДК	0	1	2	3	7
КАМЖ –, n	53	2	34	10	0
КАМЖ +, n	36	3	29	26	5
ДК – диагностический комплекс, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы					

ных значений ультразвуковых параметров атеросклеротической нагруженности СА отмечено, что женщины с КАМЖ имели статистически значимо более выраженные атеросклеротические изменения (табл. 1).

Предварительный анализ различных моделей математической регрессии, включающих ультразвуковые параметры атеросклеротической нагруженности, позволил выбрать три переменные, которые обладали наилучшей статистической значимостью в различиях по группам пациентов с КАМЖ и без КАМЖ: "количество АСБ" с отрезной точкой > 2 АСБ, "максимальный стеноз" с отрезной точкой 45%, "средний стеноз" с отрезной точкой 25%. С использованием этих параметров был сформирован ДК с присвоением для каждой комбинации определенного балла в соответствии с табл. 2.

При сравнении величины среднего значения ДК получено, что степень атеросклеротической нагруженности каротидного бассейна была статистически значимо выше у лиц с КАМЖ по сравнению с отсутствием КАМЖ, 0,0 [0,0; 2,0] и 2,0 [0,0; 3,0] соответственно (p=0,001).

Распределение численности женщин с наличием и отсутствием КАМЖ в зависимости от параметров ДК в баллах представлено в табл. 3. Баллы 4-6 в выборке отсутствуют, по-видимому, из-за редкого сочетания факторов, входящих в формирование ДК.

Таблица 4. ДК как дискретная переменная у лиц с наличием/отсутствием КАМЖ

Баллы ДК	КАМЖ –, n (%)	КАМЖ +, n (%)	p
>2	10 (10,1)	31 (31,3)	<0,001
> 0	46 (46,5)	63 (63,6)	0,022
ДК – диагностический комплекс, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы			

Далее диагностический алгоритм рассматривался как дискретная переменная. Для этого были выбраны 2 отрезные точки: 0 и 2 балла. Оценивались переменные: ДК >2 (1 – да, 0 – нет) и ДК >0 (1 – да, 0 – нет). Была выявлена значимо более высокая доля лиц с КАМЖ в группах женщин как с ДК >2 баллов (p<0,001), так и с ДК >0 баллов (p=0,022) (табл. 4).

При исследовании связи ДК с возрастом было отмечено, что женщины, имеющие более высокие значения ДК в баллах, были статистически значимо старше (p<0,001).

Однофакторный анализ с включением изученных параметров атеросклеротической нагруженности, факторов риска ССЗ, а также отдельных клинических состояний и заболеваний выявил сильную ассоциацию между КАМЖ и величиной ДК (табл. 5). При наличии более тяжелого атеросклеротического поражения (ДК >2 баллов) вероятность наличия

Таблица 5. Однофакторная и многофакторная логистическая регрессионная модель для КАМЖ

Наличие КАМЖ 1, отсутствие КАМЖ 0	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторная модель		
ДК >2 баллов	4,06 (1,92-9,25)	<0,001
САД ≥140 мм рт.ст.	1,63 (0,78-3,5)	0,195
Менопауза	3,36 (1,24-10,68)	0,024
Остеопороз	3,44 (1,37-9,88)	0,013
СКФ <90 мл/мин/1,73 м ²	2,35 (1,32-4,23)	0,004
Заболевание ЩЖ	0,54 (0,3-0,97)	0,041
Гормонотзаместительная терапия по поводу гипотиреоза	0,32 (0,12-0,77)	0,015
ИБС	3,2 (0,92-14,76)	0,088
Многофакторная модель		
ДК >2 баллов	2,87 (1,3-6,79)	0,012
Менопауза	2,31 (0,81-7,62)	0,134
Остеопороз	2,21 (0,81-6,76)	0,137
СКФ <90 мл/мин/1,73 м ²	1,8 (0,97-3,39)	0,065
Гормонотзаместительная терапия по поводу гипотиреоза	0,31 (0,11-0,77)	0,017
ДК – диагностический комплекс, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КАМЖ – кальциноз артерий молочной железы, САД – систолическое артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЩЖ – щитовидная железа. Серым цветом выделены параметры, показавшие статистически значимую связь с наличием/отсутствием КАМЖ.		

КАМЖ у женщин увеличивается в 4,06 раз (95% ДИ 1,92-9,25; $p<0,001$). Кроме того, с наличием КАМЖ ассоциированы менопауза ($p=0,024$), остеопороз ($p=0,013$), скорость клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73 м² ($p=0,004$), заболевания щитовидной железы ($p=0,041$) и гормонотзаместительная терапия по поводу гипотиреоза ($p=0,015$).

В результате анализа ряда многофакторных моделей с различными комбинациями параметров, ранее продемонстрировавших значимость в однофакторной модели, выбрана модель, включающая ДК >2 баллов, менопаузу, остеопороз, скорость клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73 м² и гормонотзаместительную терапию по поводу гипотиреоза, которая оказалась статистически значимой для ДК >2 баллов ($p=0,012$) и гормонотзаместительной терапии ($p=0,017$) (см. табл. 5).

Статистически значимой связи между ДК и степенью тяжести КАМЖ по 12-балльной шкале не выявлено.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые в России изучена комбинация ультразвуковых параметров каротидной АСБ с наличием КАМЖ у женщин. Проведено определение широкого спектра ультразвуковых маркеров, которые вошли в анализ и были использованы для формирования ДК, характеризующего степень атеросклеротической нагрузки СА. Разработанный ДК включал три ультразвуковых маркера АСБ и позволил статистически значимо определять женщин с КАМЖ, наличие которого ассоциируется с кальцинозом артерий в других сосудистых областях. Оптимальными параметрами, обладающими

наибольшей статистической значимостью различий между группами, были "количество АСБ" с отрезной точкой >2 АСБ ($p<0,001$), "максимальный стеноз" с отрезной точкой 45% ($p=0,001$), "средний стеноз" с отрезной точкой 25% ($p=0,001$), которые были включены в ДК. Установлено, что при ДК >2 баллов, отражающем тяжелую степень атеросклеротического поражения СА, шанс наличия КАМЖ у женщин увеличивается в 4 раза. Кроме того, среднее значение ДК в баллах было статистически значимо выше у женщин с КАМЖ, что свидетельствует о наличии более высокой степени атеросклеротических изменений СА.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными немногочисленных работ о важности количественной оценки атеросклероза в различных сосудистых областях, что улучшает прогностическую ценность ультразвуковых параметров [13, 16, 20]. По результатам поиска в библиографических базах данных клиническая и прогностическая ценность ультразвуковых параметров атеросклероза брахиоцефальных артерий оценена в единичных зарубежных исследованиях и лишь в контексте их связи с ССЗ [20-22]. Так, согласно проспективному исследованию MESA при наблюдении выборки из 6562 человек наличие каротидного стеноза $\geq 25\%$ увеличивало риск сердечно-сосудистых событий в 1,65 раза [20].

Ранее были опубликованы данные об ассоциации КАМЖ с наличием и степенью выраженности атеросклероза СА [23]. Исследование М. Yağdı также продемонстрировало положительную корреляционную связь между типами морфологии бляшек СА и степенью тяжести КАМЖ. Обнаружено, что количество потенциально нестабильных АСБ было значительно выше у пациентов с КАМЖ [8].

В числе отечественных работ наиболее значимые результаты по изучению информативности ультразвуковых маркеров атеросклеротической нагрузки получены в работе А.И. Ершовой и соавт. — среди лиц с семейной гиперхолестеринемией, для которых характерно раннее развитие атеросклеротического процесса, обнаружена высокая информативность параметров "количество АСБ" и "максимальный стеноз" для оценки сердечно-сосудистого риска [24]. Кроме того, более высокие значения показателей "количество АСБ" и "максимальный стеноз" увеличивали риск развития комбинированной конечной точки — смерть от любой причины, новый случай ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда, инсульт, реваскуляризация (ОШ 8,5; 95% ДИ 1,12-64,76; $p=0,039$) [13]. Анализ ряда ультразвуковых показателей АСБ, проведенный М.В. Жаткиной и соавт., показал, что среди рассмотренных маркеров наиболее высокой прогностической значимостью в отношении наличия и степени тяжести коронарного атеросклероза обладали "высота максимальной АСБ" с отрезной точкой 2 мм, "средний стеноз" с отрезной точкой 25% и "максимальный стеноз" с отрезной точкой 45% (ОШ 43,4; 95% ДИ 18,82-100,08; $p<10^{-5}$) [16]. Авторы сформировали визуальную шкалу, в состав которой вошли указанные маркеры, и обосновали возможность ее использования для неинвазивной детекции коронарного атеросклероза [15].

В настоящем исследовании выявлена интересная закономерность, указывающая на возможную связь тиреоидных гормонов с процессами кальцификации медиальной оболочки артерий. Многофакторный регрессионный анализ показал, что при включении в модель параметра "гормонзаместительная терапия по поводу гипотиреоза" статистически значимую связь с КАМЖ сохранили только 2 показателя: ДК >2 баллов (ОШ=2,87; $p=0,012$) и наличие указанной гормонзаместительной терапии (ОШ=0,31; $p=0,017$). Имеются работы, в которых изучено влияние гипотиреоза на кальцификацию коронарных артерий, которая в большей степени характеризует наличие атеросклероза [25, 26]. Однако данные о связи уровня гормонов щитовидной железы и медиального кальциноза, в том числе КАМЖ, отсутствуют [27].

Продemonстрированная в настоящем исследовании положительная связь КАМЖ с наличием и степенью тяжести бессимптомного атеросклероза СА — признанного маркера высокого сердечно-сосудистого риска — подтверждает необходимость дальнейших исследований неблагоприятной прогностической роли этой формы сосудистого кальциноза. Оценка КАМЖ позволяет использовать маммографический скрининг не только для ранней диагностики рака молочной железы, но и для профилактики ССЗ — двух основных причин смертности в женской популяции.

Ограничения исследования

Ограничением исследования служит относительно небольшой объем выборки пациентов, отсутствие группы женщин с сочетанием факторов, входящих в 4-6 баллы ДК. Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных данной проблеме, в большей по численности группе.

Заключение

Разработан ДК для оценки степени атеросклеротической нагрузки СА. Выявлены различия параметров ДК между группами женщин с наличием и отсутствием КАМЖ: более тяжелая степень атеросклеротического поражения СА (ДК>2 баллов) в 4 раза увеличивает шанс наличия КАМЖ. Продemonстрированная связь между КАМЖ и бессимптомным атеросклерозом СА свидетельствует о перспективах использования данной формы сосудистого кальциноза в качестве гендерспецифического маркера ССЗ у женщин.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

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

References / Литература

1. Kavousi M, Desai CS, Ayers C, et al. Prevalence and prognostic implications of coronary artery calcification in low-risk women: a meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(20):2126-34. DOI:10.1001/jama.2016.17020.
2. Bayoumi E, Karasik P. Cardiovascular disease in older women. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(4):651-65. DOI:10.1016/j.cger.2021.05.010.
3. Leonard EA, Marshall RJ. Cardiovascular Disease in Women. *Prim Care*. 2018;45(1):131-41. DOI:10.1016/j.pop.2017.10.004.
4. Ryan AJ, Choi AD, Choi BG, Lewis JF. Breast arterial calcification association with coronary artery calcium scoring and implications for cardiovascular risk assessment in women. *Clin Cardiol*. 2017;40(9):648-53. DOI:10.1002/clc.22702.
5. Bui QM, Daniels LB. A review of the role of breast arterial calcification for cardiovascular risk stratification in women. *Circulation*. 2019;139(8):1094-101. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038092.
6. Duhn V, D'Orsi ET, Johnson S, et al. Breast arterial calcification: a marker of medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):377-82. DOI:10.2215/CJN.07190810.
7. Sedighi N, Radmard AR, Radmehr A, et al. Breast arterial calcification and risk of carotid atherosclerosis: focusing on the preferentially affected layer of the vessel wall. *Eur J Radiol*. 2011;79(2):250-6. DOI:10.1016/j.ejrad.2010.04.007.
8. Yağtu M. Evaluating the association between breast arterial calcification and carotid plaque formation. *J Breast Health*. 2015;11(4):180-5. DOI:10.5152/tjbh.2015.2544.
9. Koh TJW, Tan HJH, Ravi PRJ, et al. Association between breast arterial calcifications and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2023;39(12):1941-50. DOI:10.1016/j.cjca.2023.07.024.
10. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf

- of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6. DOI:10.1159/000343145.
11. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2012;220(1):128-33. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
12. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452.
13. Ershova AI, Meshkov AN, Deev AD, et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(4):34-9 (In Russ.) [Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д., и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(4):34-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-4-34-39.
14. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Zhatkina MV, et al. A Novel integrated biomarker for evaluation of risk and severity of coronary atherosclerosis, and its validation. J Pers Med. 2022;12(2):206. DOI:10.3390/jpm12020206.
15. Drapkina OM, Metelskaya VA, Dubinskaya MV, Yarovaia EB. Algorithm for non-invasive diagnosis of obliterating coronary atherosclerosis based on imaging and laboratory markers. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8):3698 (In Russ.) [Драпкина О.М., Метельская В.А., Дубинская М.В., Яровая Е.Б. Разработка алгоритма неинвазивной диагностики стенозирующего атеросклероза коронарных артерий на основе визуализирующих и лабораторных маркеров. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8):3698]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3698.
16. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Metelskaya VA, et al. Visual scale as a non-invasive method for evaluation of risk and severity of coronary atherosclerosis. Kardiologiya. 2021;61(4):46-52 (In Russ.) [Жаткина М.В., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А. и др. Визуальная шкала для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. Кардиология. 2021;61(4):46-52]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1481.
17. 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.Х., 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.
18. Staikov IN, Arnold M, Mattle HP, et al. Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for assessing carotid stenosis. European Carotid Surgery Trial. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. J Neurol. 2000;247(9):681-6. DOI:10.1007/s004150070110.
19. Ershova AI, Balakhonova TV, Ivanova AA, et al. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(2):2441 (In Russ.) [Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А., и др. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2441]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2441.
20. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):e000087. DOI:10.1161/JAHA.113.000087.
21. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2003;42(6):1037-43. DOI:10.1016/s0735-1097(03)00927-6.
22. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. Stroke. 2007;38(11):2873-80. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.487264.
23. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NK, et al. Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(5):435-43. (In Russ.) [Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Байрамкулова Н.Х., и др. Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(5):435-43]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2950.
24. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. Ultrasound Med Biol. 2012;38(3):417-22. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.014.
25. Shen X, Jian W, Shi Y, Liu J. Association of serum thyroid hormone and coronary artery calcification in patients who underwent invasive coronary angiography: an observational study. Coron Artery Dis. 2023;34(8):595-601. DOI:10.1097/MCA.0000000000001292.
26. Rhee CM, Budoff M, Brent G, et al. Serum Thyrotropin Elevation and Coronary Artery Calcification in Hemodialysis Patients. Cardioresenal Med. 2022;12(3):106-16. DOI:10.1159/000525037.
27. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2021;78(11):1145-65. DOI:10.1016/j.jacc.2021.06.049.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ким Ирина Витальевна [Irina V. Kim]
eLibrary SPIN 8000-3195, ORCID 0000-0001-5122-4723
Бочкарева Елена Викторовна [Elena V. Bochkareva]
eLibrary SPIN 9296-7838, ORCID 0000-0003-0836-7539
Бутина Екатерина Кронидовна [Ekaterina K. Butina]
eLibrary SPIN 1170-0594, ORCID 0000-0003-2960-7044
Молчанова Ольга Викторовна [Olga V. Molchanova]
eLibrary SPIN 5860-0052, ORCID 0000-0003-3623-5752

Филичкина Елена Михайловна [Elena M. Filichkina]
eLibrary SPIN 3153-4281, ORCID 0000-0003-3715-6896
Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaia]
eLibrary SPIN 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315
Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]
eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цифровая модель прогнозирования риска острой декомпенсации сердечной недостаточности

Лебедева Н. Б. *, Егле А. П., Аргунова Ю. А., Барбараш О. Л.

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

Цель. Разработка и внешняя проверка модели прогнозирования риска развития острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Материал и методы. 260 пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СННФВ), включенные в регистровое наблюдательное исследование пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором в период с 2015 по 2019 годы (возраст 59 [53; 66] лет, 214 [82,3%] – мужчины), составили группу внутренней валидации для разработки модели. Внешняя валидация модели проведена в когорте независимого проспективного наблюдения 94 пациентов с СННФВ из этого же регистра за период с 2020 по 2021 гг., медиана возраста 66 (52;73) лет, из них 73 (77,6%) мужчины. Период проспективного наблюдения составил 4,6 (2,3; 4,9) года в группе внутренней валидации, 2,5 (1,7; 2,9) года в группе внешней валидации. Были получены данные о статусе пациентов, причинах смерти, частоте случаев госпитализации по поводу ОДСН. Сравнивалась фактическая и прогнозируемая по оцениваемой прогностической модели частота ОДСН.

Результаты. За период наблюдения в группе внутренней валидации ОДСН развилась у 69 (26,5%) пациентов, умерли при причине ОДСН 47 (18,1%). В прогностическую регрессионную модель вошли: увеличение левого предсердия более 45 мм, мужской пол, ФВ ЛЖ менее 35%, отсутствие приема блокатора ренин-ангиотензиновой системы и амиодарона. При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8, чувствительность модели – 69,2%, специфичность – 80%, точность – 75,3%. В группе внешней валидации зарегистрированы 34 (36,2%) случая ОДСН, летальность от ОДСН составила 15,9%, что сопоставимо с группой разработки ($p > 0,05$). Диагностическая ценность разработанной модели при внешней валидации показала себя высокой и была сопоставима с результатами, полученными в группе разработки: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,8, чувствительность – 73,3%, специфичность – 82,5%, точность 76,1%, ($p = 0,102$, тест McNeil).

Закключение. Разработанная регрессионная модель обладает достаточной статистической мощностью для прогнозирования риска ОДСН у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка в отдаленном периоде, что подтверждено внешней валидацией.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, острая декомпенсация, прогностическая модель, внешняя валидация.



Для цитирования: Лебедева Н. Б., Егле А. П., Аргунова Ю. А., Барбараш О. Л. Цифровая модель прогнозирования риска острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):309-315. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3034. EDN MEZODT

Digital model for predicting the risk of developing acute decompensated heart failure

Lebedeva N. B. *, Egle A. P., Argunova Yu. A., Barbarash O. L.

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

Aim. Development and external validation of a risk prediction model for acute decompensated heart failure (ADHF) in patients with low left ventricular ejection fraction.

Material and methods. The model development group was represented by patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) included in a registry observational study from 2015 to 2019, a total of 260 patients, age 59 (53; 66) years, 214 (82.3%) – men. External validation of the model was carried out in a cohort of independent prospective observation of 94 patients with HFrEF from the same registry for the period from 2020 to 2021, median age 66 (52;73) years, of which 73 (77.6%) were men. The prospective follow-up period was 4.6 (2.3; 4.9) years in the internal validation group, 2.5 (1.7; 2.9) years in the external validation group. Data were obtained on the status of patients, causes of death, and the frequency of hospitalizations for ADHF. The actual and predicted incidence of ADHF using the evaluated prognostic model was compared.

Results. During the observation period in the internal validation group, ADHF developed in 69 (26.5%) patients, and 47 (18.1%) died due to ADHF. The prognostic regression model included LA enlargement of more than 45 mm, male gender, left ventricular ejection fraction less than 35%, absence of renin-angiotensin system blocker and amiodarone. When performing ROC analysis, the area under the ROC curve (AUC) of the created model was 0.8, sensitivity model – 69.2%, specificity – 80%, accuracy – 75.3%. In the external validation group, 34 (36.2%) cases of ADHF were registered; mortality from ADHF in the external validation group was 15.9%, which is comparable to the development group ($p > 0.05$). The diagnostic value of the developed model during external validation showed to be high and was comparable to the results obtained in the development group: the area under the ROC curve (AUC) was 0.8, sensitivity – 73.3%, specificity – 82.5%, accuracy 76.1%, ($p = 0.102$, McNeil test).

Conclusion. The developed regression model has sufficient statistical power to predict the risk of ADHF in patients with low left ventricular ejection fraction in the long term, which is confirmed by external validation.

Keywords: heart failure, acute decompensation, prognostic model, external validation.

For citation: Lebedeva N. B., Egle A. P., Argunova Yu. A., Barbarash O. L. Digital model for predicting the risk of developing acute decompensated heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):309-315. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3034. EDN MEZODT

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

Received/Поступила: 19.03.2024

Review received/Рецензия получена: 24.03.2024

Accepted/Принята в печать: 17.06.2024

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — состояние, распространенность которого неуклонно увеличивается, поэтому попытки уменьшить ее социальное и экономическое бремя являются приоритетом общественного здравоохранения. Согласно расчетам, число пациентов с ХСН к 2060 г. утроится, и она станет лидирующей причиной смерти во всем мире [1]. В настоящее время пятилетняя выживаемость пациентов старше 60 лет с ХСН составляет всего 30% [2]. Несмотря на то, что последние тренды показывают отсутствие существенных различий в показателях десятилетней смертности, ассоциированной с ХСН (общей, от сердечно-сосудистых и несердечно-сосудистых заболеваний), внутри ее фенотипов, данные реальной клинической практики свидетельствуют о том, что пациенты с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) чаще умирают от острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН), чем от других причин [3]. В этой связи персонифицированные стратегии диспансерного наблюдения, основанные на прогнозировании риска развития ОДСН у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и его динамической оценке, могут способствовать улучшению их выживаемости. Разработка различных прогностических моделей, позволяющих оценить риск развития неблагоприятного события, является чрезвычайно популярным и практически востребованным направлением современной кардиологии. Однако широкое применение прогностических моделей в клинической практике ограничивается отсутствием данных по внешней валидации. Было показано, что лишь у 43,4% из более, чем тысячи разработанных моделей, были опубликованы результаты внешней валидации, не говоря уже о доказанной клинической эффективности [4].

В связи с этим цель настоящего исследования — разработка и внешняя валидация многофакторной модели прогнозирования риска ОДСН у пациентов с СНнФВ.

Материал и методы

Проведено проспективное когортное обсервационное исследование на двух независимых выборках. Прогностическая модель определения риска ОДСН у пациентов с СНнФВ была разработана на выборке пациентов с низкой ФВ ЛЖ из "Кузбасского регистра пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором" за 2015-2019 гг., 260 пациентов, все с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, возраст 59 (53; 66) лет, 214 (82,3%) — мужчины (группа внутренней валидации) [5]. Организация регистра и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом учреждения и соответствовали положениям Хельсинкской декларации (протокол № 1 за-

седания локального этического комитета НИИ КПССЗ от 26 января 2015 г.). Информированное согласие подписывалось всеми пациентами при поступлении в стационар. При ведении регистра соблюдались все требования Федерального закона от 27.07.2006 № 152-ФЗ "О персональных данных". Внешняя валидация была проведена с помощью проспективного наблюдения 94 пациентов с СНнФВ из этого же регистра, включенных с 2019 по 2021 гг., медиана возраста 66 (52; 73) лет, из них 73 (77,6%) мужчин.

Период проспективного наблюдения составил 4,6 (2,3; 4,9) года в группе внутренней валидации, 2,5 (1,7; 2,9) года в группе внешней валидации. В течение периода наблюдения оценивались первичные конечные точки: общая смертность, частота случаев ОДСН, летальность от ОДСН. Группа внутренней валидации послужила основой для ретроспективно-проспективного наблюдения с целью разработки многофакторной прогностической модели на основе исходных клинико-анамнестических показателей, внесенных в регистр, в группе внешней валидации сравнивалась фактическая и прогнозируемая по разработанной прогностической модели частота случаев ОДСН.

Полученная прогностическая модель была реализована в виде компьютерной программы, совместимой с любыми операционными системами Microsoft Windows (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022663829, патент на изобретения № 2809775)¹. После компьютерной обработки в диалоговом окне выводятся показатели прогностической вероятности и формулируется заключение о риске развития прогнозируемого события.

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ "Statistica 10.0 for Windows" (StatSoft Inc., США) и SPSS 10.0 (IBM, США). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента, при отсутствии нормальности распределения применялся непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. При малом числе случаев в одной из сравниваемых групп (5 и менее), использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Для выявления факторов, связанных с неблагоприятным прогнозом, применялся однофакторный и многофакторный пошаговый анализ методом логи-

¹ Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Иванов В.И. Калькулятор расчета риска прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором: программа для ЭВМ. Свидетельство о государственной регистрации №2022662718 от 20.07.2022. М.: Роспатент, 2022

стической (для качественных параметров) и линейной (для количественных параметров) регрессии с вычислением коэффициентов регрессии. Подробное описание метода представлено ранее [5]. Относительный вклад отдельных признаков выражался величиной статистики Вальда. При моделировании применялось регрессионное уравнение:

$$y = a + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_i \times X_i,$$

где y — зависимая переменная, принимающая два значения;

0 — нет события;

1 — есть событие;

a — константа;

b_i — коэффициенты регрессии;

X_i — переменные.

Рассчитывалась вероятность возникновения события P по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-y}),$$

где P — прогностическая вероятность,

e — экспонента, приближенное значение которой равно 2,718.

После формирования моделей был рассчитан диапазон качественной оценки прогностической вероятности возникновения события. В качестве порога отсеечения взято значение 0,5. Рассчитывалась вероятность возникновения события P . Валидность модели оценивалась на основании процента верно переклассифицированных случаев и критерия Somers'D. Проверка общей согласованности прогностической модели с реальными данными осуществлена по критерию согласия Хосмера-Лемешова. Уровень качества созданной модели оценивался путем ROC (receiver operating characteristic)-анализа, при этом использовалось значение величины площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve) с расчетом чувствительности и специфичности. Граница критического уровня значимости p соответствовала 0,05.

Результаты

Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика групп внутренней и внешней валидации представлена в табл. 1. Всем пациентам обеих групп был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии ХСН, величине ФВ ЛЖ, частоте случаев фибрилляции предсердий (ФП). Пациенты группы внешней валидации были тяжелее по функциональному классу ХСН; показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора и внесения в регистр была первичная профилактика внезапной сердечной смерти.

Учитывая тот факт, что оптимальная медикаментозная терапия является важным условием повышения выживаемости пациентов с ХСН, был проведен сравнительный анализ лечения на момент включения в регистр в группах сравнения. Несмотря на то, что в группе внешней валидации пациенты чаще получа-

ли блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, одновременную трехкомпонентную терапию ХСН согласно существующим на тот момент клиническим рекомендациям получали всего 122 (46,9%) пациентов группы внутренней и 49 (52,1%) внешней валидации ($p > 0,05$) (табл. 2).

За период наблюдения в группе внутренней валидации ОДСН развилась у 69 (26,5%) пациентов. Всего умерли 54 пациента, и таким образом, общая смертность составила 20,8%. У подавляющего большинства пациентов ($n=47$; 18,1%), причиной смерти была ОДСН. Большинство случаев смерти и ОДСН развилось в первые 1,5 года наблюдения.

В прогностическую модель первично были включены признаки, имеющие статистически значимые различия в тестах сравнения. Для определения наиболее значимых предикторов ОДСН далее была выполнена пошаговая логистическая регрессия с включением наиболее важных переменных (все из них определяются на этапе скрининга пациента). Показатели, полученные при разработке прогностической модели риска смерти с помощью пошаговой регрессии, представлены в табл. 3.

Формула прогностической вероятности развития ОДСН в течение четырехлетнего периода наблюдения имеет следующий вид:

$$P = 1 / (1 + 2,718^{-3,784 + 0,543 \times X_1 + 2,284 \times X_2 + 2,273 \times X_3 - 2,597 \times X_4 - 1,48 - 1,759 \times X_5 - 1,388 \times X_6 - 0,936 \times X_7}) \times 100\%,$$

где X_1 — левое предсердие, указывается в см;

X_2 — пол, $X_2=0$, если пациент женщина, $X_2=1$, если пациент мужчина;

X_3 — ФВ ЛЖ, $X_3=0$, если ФВ ЛЖ $>35\%$, $X_3=1$, если ФВ ЛЖ $<35\%$;

X_4 — функциональный класс NYHA, $X_4=0$, если NYHA I-II, $X_4=1$, если NYHA III-IV;

X_5 — прием блокатора РААС, $X_5=0$, если пациент не принимает, $X_5=1$, если пациент принимает;

X_6 — прием блокатора РААС в целевой дозе, $X_6=0$, если пациент не принимает, $X_6=1$, если пациент принимает в целевой дозе;

X_7 — прием амиодарона, $X_7=0$, если пациент не принимает, $X_7=1$, если пациент принимает;

P выше 50% свидетельствует о высоком риске развития прогрессирования и декомпенсации ХСН.

Критерий согласия Хосмера-Лемешова для данной прогностической модели составил: $\chi^2 = 10,081$, $p = 0,259$.

При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8, что свидетельствует о высокой прогностической способности. Чувствительность модели равна 69,2%, специфичность — 80%, точность 75,3% (рис. 1).

В группе внешней валидации в течение 2,5-летнего периода наблюдения было зарегистрировано 34 (36,2%) случая ОДСН, летальность от ОДСН в группе внешней валидации составила 15 (15,9%), общая

Таблица 1. Исходная клинико-анамнестическая характеристика групп

Показатель	Группа внутренней валидации (n=260)	Группа внешней валидации (n=94)	p
Мужчины, n (%)	214 (82,3)	73 (77,6)	0,32
Возраст, лет (Me, (Q25; Q75))	59 (53; 66)	66 (52; 73)	0,14
ИБС, n (%)	194 (74,6)	76 (80,8)	0,22
ПИКС, n (%)	156 (60)	58 (61,7)	0,77
Некоронарогенные заболевания миокарда, n (%)	66 (25,4)	18 (19,2)	0,22
ФВ ЛЖ, % (Me, (Q25; Q75))	30 (25; 36,5)	29,5 (24; 37)	0,56
ФП, n (%)	106 (40,8)	41 (43,6)	0,63
НУНА I-II, n (%)	179 (68,8)	44 (46,8)	0,0006
НУНА III-IV, n (%)	81 (31,2)	50 (53,2)	0,001
Жизнеугрожающие ЖА, n (%)	101 (39,2)	5 (5,3)	0,0002
ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, ЖА – желудочковые аритмии			

Таблица 2. Частота назначения медикаментозной терапии по поводу СН

Препарат	Группа внутренней валидации (n=260)	Группа внешней валидации (n=94)	p
иАПФ, n (%)	164 (57,3)	56 (59,5)	0,55
АРА, n (%)	41 (14,3)	36 (38,2)	0,0002
АРНИ, n (%)	5 (1,7)	14 (14,9)	0,001
БАБ, n (%)	259 (90,6)	87 (92,5)	0,56
АМКР, n (%)	167 (58,4)	65 (69,1)	0,039
Амиодарон, n (%)	144 (50,3)	54 (57,4)	0,73
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, БАБ – бета-адреноблокаторы, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов			

Таблица 3. Коэффициенты регрессии прогностической модели риска острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с низкой ФВ ЛЖ

Показатели	Переменные в уравнении				
	B	Стандартная ошибка	Вальд	p	Exp (B)
ЛП >45 мм (X1)	0,543	0,279	3,777	0,052	1,721
Пол (X2)	2,284	0,711	10,327	0,001	9,812
ФВ ЛЖ <35% (X3)	2,723	0,677	16,190	0,000	15,230
НУНА III-IV (X4)	-2,597	0,523	24,694	0,000	0,074
Прием блокатора РААС в целевой дозе (X5)	-1,759	0,703	6,268	0,012	0,172
Прием блокатора РААС (X6)	-1,388	0,515	7,272	0,007	0,249
Прием амиодарона (X7)	-0,936	0,425	4,855	0,028	0,392
Константа	-3,784	1,589	5,673	0,017	0,023
ЛП – левое предсердие, РААС – блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка					

смертность – 26 (27,8%,) что сопоставимо с группой разработки (p > 0,05).

Продemonстрирована высокая диагностическая ценность разработанной модели в группе внешней валидации, сопоставимая с результатами, полученными в группе разработки модели (рис. 2).

Критерий согласия Хосмера-Лемешова для данной прогностической модели составил: $\chi^2 = 4,210$, p = 0,838. При проведении ROC-анализа площадь под ROC-кривой (AUC) созданной модели составила 0,8, что свидетельствует о высокой прогностической способности. Чувствительность модели была равна 73,3%, специфичность – 82,5%, точность 76,1%

(см. рис. 2). Все приведённые показатели подтверждают высокую валидность модели.

Диагностическая значимость модели в группах разработки и внешней валидации существенно не различалась (p = 0,102, тест McNeil).

Обсуждение

Данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что основной причиной смерти пациентов с СНнФВ служит ОДСН, как это и было показано ранее [6]. Таким образом, вопросы прогнозирования

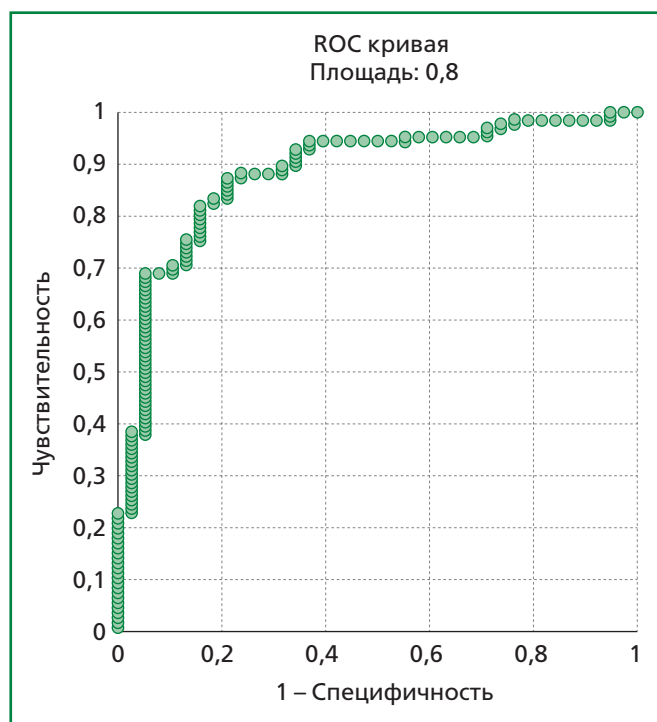


Рисунок 1. Прогностическая мощность модели (ROC-кривая) оценки риска ОДЧН у в группе внутренней валидации

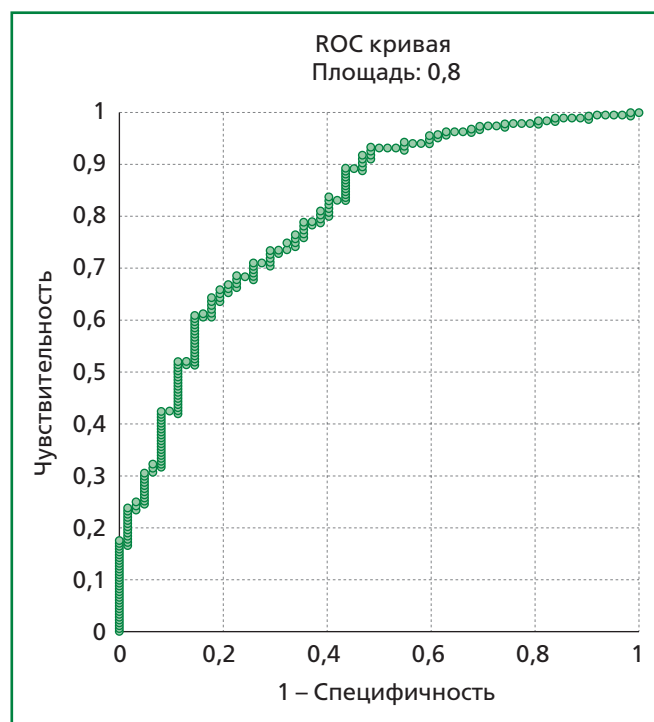


Рисунок 2. Прогностическая мощность модели (ROC-кривая) оценки риска ОДЧН у в группе внешней валидации

исходов и выживаемости у пациентов с СННФВ тесно взаимосвязаны с риском ОДЧН. Давно известно, что повторные госпитализации по поводу ОДЧН являются предиктором плохого прогноза [7]. Вместе с тем в настоящее время не существует адекватных способов оценки риска ОДЧН при наличии СННФВ, подходящего для применения в российской клинической практике.

Все известные способы прогнозирования исходов у пациентов с ХСН ориентированы на определение риска развития жизнеугрожающих аритмий, смерти или любого неблагоприятного сердечно-сосудистого события. Например, шкала MADIT-II risk score позволяет прогнозировать риск неаритмической/аритмической смерти [8], шкала MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) также ориентирована на определение риска смерти [9].

Модель сердечной недостаточности SHFM (Seattle Heart Failure Model) используется для прогнозирования продолжительности жизни пациентов с ХСН на амбулаторном этапе [10].

Помимо того, что перечисленные шкалы не способны прогнозировать риск развития непосредственно ОДЧН, они обладают рядом других недостатков: ограничены этиологией ХСН, не учитывают наличие коморбидности, не нацелены на долгосрочный прогноз, основаны на результатах исследований XX века и не валидированы на российской популяции.

Российские исследователи также активно работают над возможностью прогнозирования исхо-

дов у пациентов с ХСН с помощью соответствующих шкал, однако практически все предложенные способы не направлены на прогнозирование риска ОДЧН и включают в себя необходимость определения генетических маркеров или сложных биохимических показателей, что ограничивает применение данных методов областью теории. Так, подход к прогнозированию исходов при ХСН Е.В. Хазовой и соавт., предполагает использование полиморфизмов генов [11]. Другие запатентованные прогностические модели предполагают определение в сыворотке крови таких маркеров, как тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ 1 типа, эндогенный эритропоэтин, прогениторные клетки, галектин-3 и цистатин С, что представляет несомненный научный интерес, но неприменимо в реальной клинической практике² [12].

Существуют модели, основанные на определении содержания мозгового натрийуретического пептида, который входит в стандарты обследования при ХСН, однако это модели позволяют прогнозировать только годовую летальность, но не ОДЧН³ [13, 14]. Кроме того, существенным недостатком всех перечисленных

² Шукин Ю.А., Березин И.И. Патент России № 2012117027/15 от 04.26.2012. Способ прогнозирования выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью. Патент России № 2 480 749 С1.2013.

³ Парфенова Е.В., Кочегура Т.Н., Шаронов Г.В., и др. Патент России № 2013129365/15 от 27.06.2013. Способ прогнозирования риска сердечно-сосудистой летальности у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии, сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа. Патент RU 2531947 С1. 2014.

моделей является отсутствие исследований по внешней валидации на независимых выборках.

Прогностическая модель, полученная в исследовании, построена на простых показателях, которые могут быть определены амбулаторно и не требует дополнительных экономических затрат. Предпринятый анализ клинико-анамнестических факторов, влияющих на риск ОДСН, показал прогностическую значимость структурных изменений миокарда в виде увеличения размера левого предсердия, которое, как известно, в первую очередь реагирует на развитие сердечной недостаточности [15]. Низкая ФВ ЛЖ ожидаемо оказалась связана с плохим прогнозом и подтвердила свою значимость даже в когорте пациентов только с низкой ФВ ЛЖ. Проведенный анализ показал, что функциональный класс ХСН по NYHA обладает большей прогностической ценностью, чем стадия ХСН. Существенный вклад оказало отсутствие приема блокатора РААС, особенно в целевой дозе, а также амиодарона. По результатам проведенного метаанализа S. Zaman и соавт., показано, что отсутствие в лечении блокаторов РААС снижает шансы спасти больного на 4,4%, а отсутствие всех трех компонентов оптимального лечения СНнФВ — более чем вдвое снижает шансы пациента на выживание [16]. Вероятно, связь приема амиодарона с риском ОДСН отражает тесную взаимосвязь прогрессирования ХСН и ФП и объясняется большим количеством пациентов с различными формами ФП в исследуемых группах, а также развитием пароксизма ФП, как одной из причин ОДСН [17]. Мужской пол также оказался связан с риском ОДСН, что ожидаемо, поскольку известно, что женщины имеют худший прогноз при наличии сохраненной ФВ ЛЖ [1].

Важно, что полученная прогностическая модель акцентирует внимание на факторах, которые можно контролировать, а реализация прогностической модели в виде компьютерной программы, совместимой с Windows, существенно упрощает ее практическое применение.

Таким образом, с помощью логистического регрессионного анализа была построена статистиче-

ская модель, позволяющая прогнозировать развитие ОДСН у пациентов с СНнФВ, основываясь на простых клинико-анамнестических данных. Результаты расчетов свидетельствуют о хорошем качестве модели с чувствительностью 69,2%, специфичностью 80,0% и точностью 75,3% при внутренней и 76,2%, 82,2% и 76,1%, соответственно, при внешней валидации. Применение прогностической модели в клинической практике позволит персонифицировать амбулаторное наблюдение пациентов с СНнФВ и своевременно проводить коррекцию лечения для снижения риска ОДСН.

Ограничения исследования

Разработанная прогностическая модель требует клинической апробации с вовлечением большой группы пациентов.

Заключение

В комплекс клинико-анамнестических предикторов ОДСН при СНнФВ, вошедших в регрессионную модель, включены: увеличение левого предсердия более 45 мм, мужской пол, ФВ ЛЖ <35%, отсутствие приема блокатора РААС, особенно в целевой дозе, и амиодарона. Разработанный метод прогнозирования ОДСН у пациентов с СНнФВ с использованием выведенной формулы имеет высокие чувствительность, специфичность и точность, подтвержденные внешней валидацией и может быть передан на следующий этап исследования — изучение клинической эффективности применения в реальной практике.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний".

Funding. The study was carried out with the support of the Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases.

References / Литература

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87. DOI:10.1093/cvr/cvac013.
2. Einarsson H, Thorgerirsson G, Danielsen R, et al. Heart failure among elderly Icelanders: Incidence, prevalence, underlying diseases and long-term survival. [Hjartabilun meðal eldri Íslendinga. Algengi, nýgengi, undirliggjandi sjúkdómar og langtímalífur]. *Laeknablaðid*. 2017;103(10):429-36. (In Icelandic) DOI:10.17992/lbl.2017.10.155.
3. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6(8):678-85. DOI:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
4. Adibi A, Sadatsafavi M, Ioannidis JPA. Validation and Utility Testing of Clinical Prediction Models: Time to Change the Approach. *JAMA*. 2020;324(3):235-6. DOI:10.1001/jama.2020.1230.
5. Lebedeva N.B., Talibullin I.V., Parfenov P.G., et al. Factors associated with the risk of progression and decompensation of chronic heart failure in patients with an implanted cardioverter-defibrillator. *Russian cardiological journal*. 2024;29(3):5619 (In Russ.) [Лебедева Н.Б., Талибуллин И.В., Парфенов П.Г., и др. Факторы, связанные с риском прогрессирования и декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5619]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5619.
6. Looi KL, Sidhu K, Cooper L, et al. Long-term outcomes of heart failure patients who received primary prevention implantable cardioverter-defibrillator: An observational study. *J Arrhythm*. 2017;34(1):46-54. DOI:10.1002/joa3.12027.
7. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154(2):260-6. DOI:10.1016/j.jahj.2007.01.041.
8. Naksuk N, Akkaya M, Adabag S. Application of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II risk score in a nontrial setting. *Am J Cardiol*. 2013;112(4):530-2. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.04.019.
9. Khanam SS, Choi E, Son JW, et al. Validation of the MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) heart failure risk score and the effect of adding natriuretic peptide for predicting mortality after discharge in

- hospitalized patients with heart failure. PLoS One. 2018;13(11):e0206380. DOI:10.1371/journal.pone.0206380.
10. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113(11):1424-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584102.
 11. Khazova EV, Bulashova OV, Malkova MI, Oslopov VN. New approach to predicting outcomes of chronic heart failure. Prakticheskaya Meditsina. 2014;(6):101-4 (In Russ.) [Хазова Е.В., Булашова О.В., Малкова М.И., Ослопов В.Н. Новый подход к прогнозированию исходов хронической сердечной недостаточности. Практическая медицина. 2014;(6):101-4].
 12. Solomakhina NI, Belenkov JuN. Prognostic value of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-I (TIMP-I) in patients with CHF. Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'. 2010;11(5):281-4 (In Russ.) [Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-I (TIMP-I) у больных ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11(5):281-4].
 13. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J. 2006;27(3):330-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehi631.
 14. Solomakhina NI. NT-proBNP levels and cardiovascular mortality in elderly and senile patients with chronic heart failure (Abstract). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(6 Suppl 1):339-40 (In Russ.) [Соломахина Н.И. Уровни NT-proBNP и сердечно-сосудистая смертность у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого и старческого возраста (тезисы). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6 приложение 1):339-40].
 15. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the heart failure association (HFA) of the European Society of cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317. DOI:10.1093/eurheartj/ehz641.
 16. Zaman S, Zaman SS, Scholtes T, et al. The mortality risk of deferring optimal medical therapy in heart failure: a systematic comparison against norms for surgical consent and patient information leaflets. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1401-9. DOI:10.1002/ehf.838.
 17. Gagloeva DA, Mironov NYu, Laiovich LYu, et al. Atrial fibrillation and chronic heart failure: interrelationship and approaches to treatment. Russian Cardiology Bulletin. 2021;16(2):5-14 (In Russ.) [Гарлоева Д.А., Миронов Н.Ю., Лайович Л.Ю., и др. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению. Кардиологический вестник. 2021;16(2):5-14]. DOI:10.17116/Cardiobulletin2021160215.

Сведения об Авторах/About the Authors

Лебедева Наталия Борисовна [Nataliya B. Lebedeva]
eLibrary SPIN 8364-2406, ORCID 0000-0003-2769-3807
Егле Альберт Павлович [Albert P. Egle]
eLibrary SPIN, ORCID 0009-0009-2547-0782

Аргунова Юлия Александровна [Yulia A. Argunova]
eLibrary SPIN 5754-5353, ORCID 0000-0002-8079-5397
Барбараш Ольга Леонидовна [Olga L. Barbarash]
eLibrary SPIN 5373-7620, ORCID 0000-0002-4642-3610

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Отдаленный прогноз жизни больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: роль сахарного диабета (по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М)

Воронина В. П.^{1*}, Загребельный А. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Толпыгина С. Н.¹, Кутишенко Н. П.¹, Чернышева М. И.², Лукьянов М. М.¹, Дмитриева Н. А.¹, Лерман О. В.¹, Марцевич С. Ю.¹, Драпкина О. М.¹

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

²Городская поликлиника №218 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Цель. Изучить отдаленный прогноз жизни больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), и определить роль сахарного диабета (СД), как возможного отрицательного прогностического фактора, по данным амбулаторного этапа наблюдения в регистре РЕГИОН-М.

Материал и методы. В амбулаторную часть регистра РЕГИОН-М были включены 684 пациента, прикрепленных к городской поликлинике № 64 г. Москвы, выписанных из стационара в период с 01.01.2012 по 30.04.2017 с подтвержденным диагнозом ОНМК, из которых 122 пациента (17,8%) имели диагноз СД. Поликлинический этап включал три точки наблюдения: 2017, 2020 и 2022 гг. Данные о жизненном статусе всех больных были получены методом телефонного опроса. При невозможности установить контакт с пациентом или его родственниками, для определения жизненного статуса больных использовали единую медицинскую информационно-аналитическую систему. Период наблюдения пациентов составил более 5 лет (медиана 1958 (751; 2555) дней), первичная конечная точка — смерть от любых причин.

Результаты. Сведения о жизненном статусе удалось получить для всех 684 пациентов. К окончанию наблюдения 415 человек умерли, 269 были живы. Средний возраст пациентов с СД был статистически значимо больше, чем пациентов без СД: $71,5 \pm 10,9$ года vs $68,0 \pm 14,7$ лет ($p < 0,05$). Доля женщин среди больных СД была статистически значимо выше, чем без СД: 72,1% vs 55,2% ($p < 0,05$). Больные с СД статистически значимо чаще имели в анамнезе коморбидные состояния (ишемическая болезнь сердца, перенесенный инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, заболевания почек и хронические заболевания легких, хроническая сердечная недостаточность). Ожирение встречалось с одинаковой частотой у пациентов с СД и без СД. Исследуемые группы больных не различались по видам ОНМК (транзиторная ишемическая атака, ишемический, геморрагический инсульт). По данным регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса на амбулаторном этапе наблюдения не было подтверждено значимого отрицательного влияния СД на смертность больных, перенесших ОНМК (относительный риск = 1,239 (95% доверительный интервал: 0,975; 1,574), $p = 0,079$).

Заключение. При отдаленном наблюдении пациентов, перенесших ОНМК, не было выявлено статистически значимого неблагоприятного влияния СД на отдаленную выживаемость.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, регистр, летальность, факторы риска.



Для цитирования: Воронина В. П., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Толпыгина С. Н., Кутишенко Н. П., Чернышева М. И., Лукьянов М. М., Дмитриева Н. А., Лерман О. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Отдаленный прогноз жизни больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: роль сахарного диабета (по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):316-321. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3039. EDN QMRFTG

Long-term prognosis of life in patients with cerebrovascular accident: the role of diabetes mellitus (according to the REGION-M registry outpatient follow-up phase)

Voronina V.P.^{1*}, Zagrebelsky A.V.¹, Lukina Yu.V.¹, Tolpygina S.N.¹, Kutishenko N.P.¹, Chernysheva M.I.², Lukyanov M.M.¹, Dmitrieva N.A.¹, Lerman O.V.¹, Martsevich S.Yu.¹, Drapkina O.M.¹

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

²Moscow City Polyclinic No. 218, Moscow, Russia

Aim. To study the long-term prognosis of patients' life who have suffered cerebrovascular accident (CVA), and to determine the role of diabetes mellitus (DM) as a possible negative prognostic factor, according to the outpatient follow-up stage in the REGION-M registry.

Material and methods. The outpatient part of the REGION-M registry included 684 patients assigned to the Moscow City Polyclinic No. 64, discharged from the hospital in the period from 01.01.2012 to 30.04.2017 with a confirmed diagnosis of CVA, of which 122 patients (17.8%) were diagnosed with DM. The polyclinic stage included three observation points: 2017, 2020, and 2022. Data on the life status of all patients were obtained by telephone survey, if it was impossible to establish contact with the patient or his relatives, a unified medical information and analytical system was used to determine the life status of patients. The study patients were observed on an outpatient basis for more than 5 years (ME 1958 (751; 2555) days), the primary endpoint was death from any cause.

Results. Information about the life status was obtained for all 684 patients. By the end of the observation, 415 cohort members had died, and 269 were alive. The average age of patients with DM was significantly higher than that of patients without DM: 71.5 ± 10.9 years vs 68.0 ± 14.7 years ($p < 0.05$). The proportion of women in the cohort of DM patients was significantly higher than in the cohort of patients without DM: 72.1% vs 55.2% ($p < 0.05$). Patients with DM were statistically significantly more likely to have a history of comorbid diseases (coronary heart disease, myocardial infarction, arterial hypertension, kidney disease and chronic lung disease, chronic heart failure). Obesity occurs with the same frequency in patients with and without DM. The studied groups of patients did not differ in types of CVA (transient ischemic attack, ischemic, hemorrhagic stroke). According to Cox Proportional Hazards Regression Analysis at the outpatient stage of follow-up, no significant negative effect of DM on patients' mortality with CVA was confirmed (relative risk = 1.239 (95% CI: 0.975; 1.574), $p = 0.079$).

Conclusion. In the long-term follow-up of patients with CVA, there was no statistically significant adverse effect of DM on long-term survival.

Keywords: acute cerebrovascular accident, diabetes mellitus, registry, mortality, risk factors.

For citation: Voronina V.P., Zagrebelny A.V., Lukina Yu.V., Tolpygina S.N., Kutishenko N.P., Chernysheva M.I., Lukyanov M.M., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., Martsevich S.Yu., Drapkina O.M. Long-term prognosis of life in patients with cerebrovascular accident: the role of diabetes mellitus (according to the REGION-M registry outpatient follow-up phase). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):316-321. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3039. EDN QMRFTG

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vica-doctor2017@yandex.ru

Received/Поступила: 10.04.2024

Review received/Рецензия получена: 17.04.2024

Accepted/Принята в печать: 17.06.2024

Введение

Сахарный диабет (СД) повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), осложняет его течение и отрицательно влияет на возможности реабилитации пациентов, перенесших мозговой инсульт (МИ) [1, 2]. Во Фремингемском исследовании на основе 10-летнего наблюдения показано повышение риска возникновения первого МИ в 4 раза при наличии у больных 55-84 лет СД [3, 4].

Однако публикации, касающиеся особенностей течения ОНМК у больных СД, немногочисленны, крупные российские исследования, посвященные изучению этой проблемы, практически отсутствуют [5]. Раннее начало комплекса мер по вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у лиц, перенесших ОНМК, способно значительно снизить риск развития повторного МИ [6], но для этого необходимо продолжение врачебного наблюдения и лечения на постгоспитальном амбулаторном этапе.

В рамках регистра РЕГИОН-М было показано, что СД оказывает неблагоприятное прогностическое влияние на госпитальном этапе наблюдения пациентов, перенесших ОНМК [7].

Цель настоящего исследования — изучение отдаленного прогноза жизни больных, перенесших ОНМК, и определение роли СД, как возможного отрицательного прогностического фактора, по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М.

Материал и методы

Подробно протокол госпитально-поликлинического ретроспективно-проспективного регистра РЕГИОН-М и отдельных его частей был опубликован

ранее, протокол был одобрен локальным этическим комитетом. Все сведения в исследовании были получены из медицинской документации, предполагающей согласие пациента на сбор, обработку и хранение персональных данных. Получение дополнительного информированного согласия в рамках исследования не требовалось [8, 9].

На основании электронной базы данных (единая медицинская информационно-аналитическая система, ЕМИАС) поликлиники № 64 г. Москвы был сформирован список пациентов, выписанных за период с 01.01.2012 по 30.04.2017 из ГБУЗ г. Москвы "Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ" с подтвержденным диагнозом "ОНМК". Пациенты наблюдались амбулаторно более 5 лет (медиана, Ме 1958 (751; 2555) дней), первичная конечная точка — смерть от любых причин. Поликлинический этап наблюдения был разделен на три (рис. 1): 1 этап — от выписки из стационара по 2017 г. (Ме 681 (416; 1147) дней); 2 этап — с 2017 по 2020 гг. (Ме 1517 (878; 2059) дней) и 3 этап амбулаторного наблюдения — с 2020 — по 2022 г. (Ме 1972 (896; 2557) дней).

Были последовательно проанализированы данные амбулаторного этапа, который включил 684 пациентов, выживших после ОНМК и наблюдавшихся в поликлинике, из которых 122 имели СД 2 типа. Критерии установления диагноза СД подробно описаны в предыдущей публикации [7]. Следует отметить, что диагноз СД нередко устанавливали поздно, когда у пациента уже имелись тяжелые сосудистые осложнения. У части больных диагноз СД не был установлен при госпитализации: об этом свидетельствовали показатели анализов крови в стационаре, более детальный сбор анамнеза, выявивший факт догоспитального приема гипогликемических препаратов.

Данные о жизненном статусе всех больных были получены методом телефонного опроса. Сбор данных проспективной информационно-поликлинической

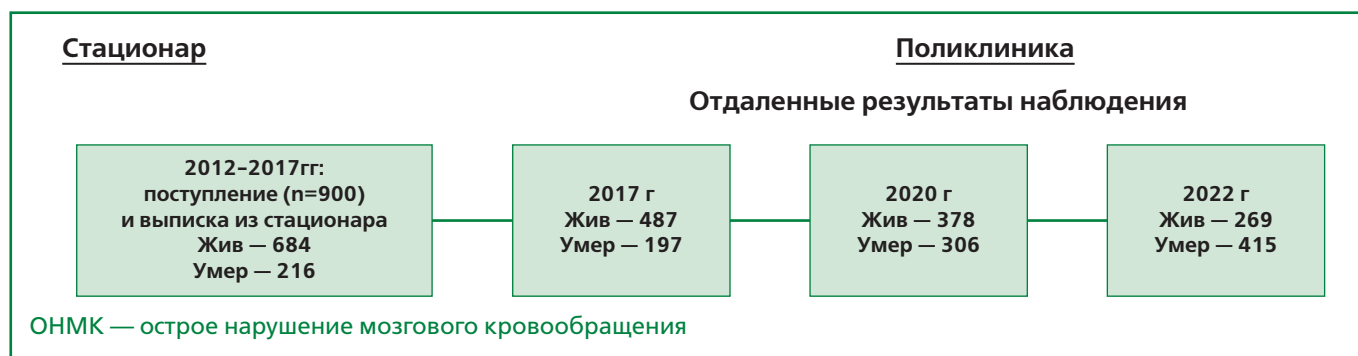


Рисунок 1. Схема госпитального и поликлинического этапов наблюдения пациентов, перенесших ОНМК и включенных в регистр РЕГИОН-М

Таблица 1. Демографические данные пациентов, перенесших ОНМК, с наличием и отсутствием СД на амбулаторном этапе наблюдения в регистре РЕГИОН-М (n=684)

Характеристики	Больные СД (n=122)	Больные без СД (n=562)	p
Пол, n (%): муж/жен	34 (27,9)/88 (72,1)	252 (44,8)/310 (55,2)	0,001
Возраст, лет	71,5±10,9	68,0±14,7	0,003
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет			

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных ОНМК с наличием и отсутствием СД, наблюдавшихся в городской поликлинике № 64 по данным амбулаторного этапа регистра РЕГИОН-М (n=684)

Тип перенесенного ОНМК и коморбидность	Больные СД (n=122), n (%)	Больные без СД (n=562), n (%)	p
Тип ОНМК:			0,097
– ТИА	13 (10,7)	105 (18,7)	
– ишемический	100 (82,0)	414 (73,7)	
– геморрагический	39 (6,9)	9 (7,4)	
– ишемический + геморрагический	4 (0,7)	0	
ИБС (в анамнезе)	99 (81,1)	324 (57,7)	0,0001
ИМ (ранее перенесенный)	26 (21,3)	58 (10,3)	0,001
ХСН (в анамнезе)	35 (28,7)	68 (12,1)	0,0001
ФП	23 (18,9)	89 (15,8)	0,414
АГ	117 (95,9)	457 (81,3)	0,0001
ГХС	20 (16,4)	46 (8,2)	0,005
Ожирение (без указания степени)	34 (6,0)	34 (27,9)	0,0001
Заболевания ЩЖ	22 (18,0)	69 (12,3)	0,090
ХОБЛ	19 (15,6)	80 (14,2)	0,269
Анемия	9 (7,4)	30 (5,3)	0,379
Массивные кровотечения (в анамнезе)	1 (0,8)	5 (0,9)	0,940
Наличие тромбозов в диагнозе	2 (1,6)	6 (1,1)	0,594
ХБП	31 (25,4)	66 (11,7)	0,0001
Онкологические заболевания	15 (12,3)	49 (8,7)	0,219
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, ЩЖ — щитовидная железа, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП — хроническая болезнь почек			

части исследования выполнялся совместно с сотрудниками поликлиники, также, при невозможности установить контакт с пациентом или его родственниками, для определения жизненного статуса больных использовали ЕМИАС. Таким образом удалось отследить судьбу всех выписанных из стационара больных (100%).

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов применялся пакет статистических программ SPSS Statistics, version 23.0, IBM, США. Количественные показатели представлены в виде M (среднее значение) ±σ (среднеквадратичное отклонение) при нормальном распределении данных и в виде Me (медиана)

Таблица 3. Отдаленные исходы у больных, перенесших ОНМК, с наличием и отсутствием СД (5-летнее наблюдение по данным регистра РЕГИОН-М)

Исходы	Больные СД	Больные без СД	Всего
Выжившие, n (%)	37 (30,3)	232 (41,3)	269 (39,3)
Умершие, n (%)	85 (69,7)	330 (58,7)	415 (60,7)
Всего, n	122	562	684

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет

и интерквартильного размаха (25%;75%) при распределении, отличном от нормального, номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. Различия между группами пациентов определялись при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. В работе использовались методы анализа выживаемости: построение кривых Каплана-Майера с вычислением лог-ранк критерия и регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса для групп пациентов с СД и без СД. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены гендерно-возрастные характеристики сформированной когорты больных ($n=684$) в зависимости от наличия или отсутствия СД. Средний возраст пациентов с СД был статистически значимо выше, чем для пациентов без СД. Доля женщин в группе больных СД была существенно выше, чем в группе больных без СД.

В табл. 2 представлена информация, отражающая клинично-анамнестические данные о наличии сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска, а также ряда сопутствующих заболеваний у включенных в регистр РЕГИОН-М. Больные СД в сравнении с больными без СД чаще имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда. Артериальная гипертензия имела место у большинства больных с ОНМК, однако у больных СД она встречалась статистически значимо чаще. Хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность, гиперхолестеринемия статистически значимо чаще встречались у пациентов с СД, чем без него. Ожирение наблюдалось с одинаковой частотой у пациентов с СД и без СД. Исследуемые группы больных не различались по видам ОНМК (транзиторная ишемическая атака, ишемический, геморрагический инсульт) (см. табл. 2).

В табл. 3 представлена информация об отдаленных исходах к окончанию периода наблюдения в двух подгруппах (без СД и с СД).

На рис. 2 приведены кривые выживания Каплана-Мейера для пациентов с СД и без него. Согласно лог-ранк критерию, статистически значимых различий на этапе 5-летнего наблюдения между пациентами с СД

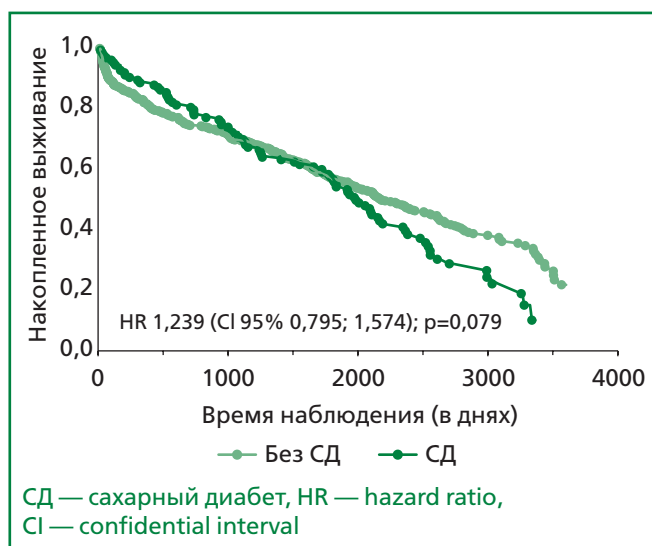


Рисунок 2. Кривые Каплана-Мейера для выживаемости пациентов, имевших и не имевших СД

и без него не было ($p=0,077$), относительный риск 1,239 (0,975; 1,574), $p=0,079$.

Обсуждение

Учитывая высокую социальную значимость ОНМК, изучение факторов, влияющих на ближайший и отдаленный прогнозы данного заболевания, очень важно. Особенности развития и исходы острой фазы ОНМК были изучены в ряде российских регистров [8-11]. Представленное исследование было посвящено изучению на этапе амбулаторно-поликлинического наблюдения выживаемости пациентов, перенесших ОНМК, в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа.

Следует подчеркнуть, что по данным эпидемиологических исследований, летальность при ишемическом инсульте среди больных СД возрастает двукратно по сравнению с лицами без данного заболевания [1]. Также у больных СД, перенесших МИ, возрастает риск других неблагоприятных исходов [5].

В проведенном нами исследовании, несмотря на ожидаемое ухудшение прогноза жизни у пациентов с сочетанием СД и перенесенного ОНМК, летальность среди лиц с СД и без СД на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения регистра

РЕГИОН-М статистически значимо не различалась. Следует отметить, что в предыдущем исследовании по данным регистра РЕГИОН-М, в котором оценивалась выживаемость больных, перенесших ОНМК, на госпитальном этапе наблюдения, было показано, что наличие СД статистически значимо ухудшало выживаемость пациентов после ОНМК в ближайший период (до 30 дней): шанс умереть у больных СД был в 2 раза выше, чем у больных без СД [7].

По результатам обзора с метаанализом L. H. Lau и соавт. сведения о связи СД с неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших ОНМК, противоречивы: в ряде включенных в обзор исследований было показано неблагоприятное прогностическое влияние СД, в остальных — различий в исходах между группами больных с СД и без этого заболевания не было [12]. В крупном когортном исследовании W. A. Szlachetka и соавт. было обнаружено, что наличие СД ассоциировано с более высоким риском как госпитальной, так и отдаленной летальности у пациентов, перенесших ОНМК [13]. Результаты ретроспективного анализа, выполненного в рамках регистра японскими авторами, показали, что выживаемость пациентов с СД после перенесенного ОНМК зависит от контроля гликемии (уровня гликированного гемоглобина) [10]. Этот вывод подтверждают и результаты обзора эпидемиологических исследований, выявившего, что именно уровень контроля гликемии имеет прогностическое значение у больных СД после перенесенного ОНМК [14]. В нашем исследовании не учтены данные по контролю гликемии у пациентов с СД, перенесших ОНМК, что не позволило оценить прогностическую значимость данного фактора у таких больных.

Ограничения исследования

Для исследования характерны все ограничения, присущие наблюдательным исследованиям в рам-

ках регистров. В первую очередь, это касается формирования групп сравнения внутри регистров; их неоднородность может искажать полученные результаты. Наблюдательные исследования, в том числе выполненные в рамках регистров, не предполагают никакого вмешательства и оперируют только имеющимися данными, обычно представленными в медицинской документации. Так в нашем исследовании не отслеживались и не анализировались данные по контролю гликемии, что могло привести к неоднородности подгруппы больных с СД по удовлетворительности этого контроля и сказаться на выживаемости таких пациентов. Тем не менее, следует подчеркнуть, что на постгоспитальном этапе удалось установить сведения о жизненном статусе всех выписанных из стационара больных (100%).

Заключение

Таким образом, результаты отдаленного наблюдения больных, перенесших ОНМК, не показали статистически значимого неблагоприятного влияния СД на выживаемость, что, возможно, объясняется отсутствием анализа данных по контролю гликемии у пациентов исследования.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

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

References / Литература

1. Balabolkin MI. Treatment of diabetes mellitus and its complications (a guide for doctors): a training manual. M.: Medicine; 2005 (In Russ.) [Балаболкин М.И. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей): учебное пособие. М.: Медицина; 2005].
2. Galstyan GR. National expert council on diabetes: unresolved problems and new possibilities for the treatment of diabetes. Diabetes mellitus. 2014;17(3):129-33 (In Russ.) [Галстян Г.Р. Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета. Сахарный диабет. 2014;17(3):129-33]. DOI:10.14341/DM20143129-133.
3. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA. 1979;241(19):2035-8. DOI:10.1001/jama.241.19.2035.
4. Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Current national patterns of comorbid diabetes among acute ischemic stroke patients. Cerebrovasc Dis. 2012;33(5):411-8. DOI:10.1159/000334192.
5. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, Matsouaka RA, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. Eur Heart J. 2018;39(25):2376-86. DOI:10.1093/eurheartj/ehy036.
6. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov AYU, et al. The study of anamnestic factors and their role in estimation of short-term (in-hospital) prognosis in patients underwent brain stroke or transient ischemic attack, by the data from LIS-2 registry. Russian Journal of Cardiology. 2015; (6):14-9 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский кардиологический журнал. 2015;(6):14-9. DOI:10.15829/1560-4071-2015-6-14-19.
7. Voronina VP, Zagrebelskiy AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):60-5 (In Russ.) [Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2019;18(5):60-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.
8. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):645-53 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование "Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):645-53]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
9. Martsevich SY, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):32-8. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукьянов М.М. и др. Исследование "Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевше-

- го и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
10. Tram HTH, Tanaka-Mizuno S, Takashima N, et al. Control of Diabetes Mellitus and Long-Term Prognosis in Stroke Patients: The Shiga Stroke and Heart Attack Registry. Cerebrovasc Dis. 2023;52(1):81-8. DOI:10.1159/000525648.
11. Zhang L, Li X, Wolfe CDA, et al. Diabetes As an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Ischemic Stroke Patients: An Updated Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2021;55(6):427-35. DOI:10.1159/000519327.
12. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. J Diabetes Investig. 2019;10(3):780-792. DOI:10.1111/jdi.12932.
13. Szlachetka WA, Pana TA, Tiamkao S, et al. Impact of Diabetes on Complications, Long Term Mortality and Recurrence in 608,890 Hospitalised Patients with Stroke. Glob Heart. 2020;15(1):2. DOI:10.5334/gh.364.
14. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and Stroke: What Are the Connections? J Stroke. 2023;25(1):26-38. DOI:10.5853/jos.2022.02306.

Сведения об Авторах/About the Authors

Воронина Виктория Петровна [Victoria P. Voronina]

eLibrary SPIN 1490-645, ORCID 0000-0001-5603-7038

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelnyy]

eLibrary SPIN 8150-1044, ORCID 0000-0003-1493-4544

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

eLibrary SPIN 8949-4964, ORCID 0000-0001-8252-3099

Толпыгина Светлана Николаевна [Svetlana N. Tolpygina]

eLibrary SPIN 6870-4735, ORCID 0000-0003-0160-0158

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

eLibrary SPIN 7893-9865, ORCID 0000-0001-6395-2584

Чернышова Маргарита Ивановна [Margarita I. Chernysheva]

ORCID 0000-0002-4631-6997

Лукьянов Михаил Михайлович [Mikhail M. Lukyanov]

eLibrary SPIN 6842-9870, ORCID 0000-0002-5784-4525

Дмитриева Надежда Анатольевна [Nadezhda A. Dmitrieva]

eLibrary SPIN 9174-4234, ORCID 0000-0001-8119-9645

Лерман Ольга Викторовна [Olga V. Lerman]

eLibrary SPIN 8287-5726, ORCID 0000-0002-3299-1078

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. 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

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при инфаркте миокарда в Российской Федерации по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ

Кострица Н. С.^{1*}, Рабинович Р. М.², Шахнович Р. М.¹, Явелов И. С.³, Гулян Р. Г.¹, Рытова Ю. К.¹, Терещенко С. Н.¹, Эрлих А. Д.⁴, Певзнер Д. В.¹

¹НИИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия

²Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

³НИИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Анализ частоты, показаний и результатов применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в России на основании данных многоцентрового регистра.

Материал и методы. Данная работа является частью многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательного исследования РЕГИОН-ИМ — Российский регистр острого инфаркта миокарда, в которое включались пациенты, госпитализированные в стационары 45 субъектов России с диагнозом ОИМ с 2020 по 2023 г. Решение о назначении ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa принималось лечащими врачами. Период наблюдения составил 12 месяцев, в течение которых регистрировались следующие исходы: сердечно-сосудистые события (рецидив/ повторный ОИМ, тромбоз стента, реваскуляризация), геморрагические осложнения и летальность, внутригоспитальная и за весь период наблюдения. Исследование ведется на платформе "Quinta". Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics ver.24.

Результаты. Всего в регистр было включено 10884 пациента, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa были назначены 114 пациентам (1%), всем им выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при этом среди пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST частота назначения ингибиторов IIb/IIIa составила 0,5%, среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST — 1,3%. Чаще всего применялся эптифибатид (67,5%), тирофибан назначался в 28,9% случаев, абциксимаб — 2,6%, фракмон — 0,9%. Наиболее частым показанием к назначению препаратов были осложнения ЧКВ, в особенности — дистальная эмболия. Отмечалась большая частота кардиогенного шока и многосудистой реваскуляризации в группе ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa. Госпитальная летальность и неблагоприятные события в течение 180 дней (смерть, сердечно-сосудистые события) не различались в группах пациентов, получавших и не получавших ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в данном исследовании было связано с увеличением риска всех внутригоспитальных кровотечений (отношение шансов 9,656, доверительный интервал 2,859-3,894, $p < 0,001$). В качестве других предикторов внутригоспитальных кровотечений были выявлены: хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м², масса тела менее 60 кг.

Закключение. В России отмечается крайне низкая частота назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, при этом препараты применяются преимущественно при уже имеющихся осложнениях ЧКВ в группе пациентов наиболее высокого риска — с кардиогенным шоком, многосудистой реваскуляризацией, осложнениями процедуры, что может оказывать негативное влияние на исходы. Необходимы дальнейшие исследования с целью разработки оптимального протокола введения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при ОИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, антиагреганты, чрескожное коронарное вмешательство, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, феномен невосстановленного кровотока, тромбоз стента, острый коронарный синдром, реваскуляризация.



Для цитирования: Кострица Н. С., Рабинович Р. М., Шахнович Р. М., Явелов И. С., Гулян Р. Г., Рытова Ю. К., Терещенко С. Н., Эрлих А. Д., Певзнер Д. В. Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при инфаркте миокарда в Российской Федерации по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):322-330. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3045. EDN KEQWBW

Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in myocardial infarction in the Russian Federation, according to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction REGION-IM

Kostritsa N. S.^{1*}, Rabinovich R. M.², Shakhnovich R. M.¹, Yavelov I. S.³, Gulyan R. G.¹, Rytova Yu. K.¹, Tereschenko S. N.¹, Erlich A. D.⁴, Pevzner D. V.¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

²Tver State Medical University, Tver, Russia

³National Medical Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Aim. To analyze the frequency, indications, and outcomes of using glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute myocardial infarction (AMI) in Russia based on data from a multicenter registry.

Material and methods. This work is part of the REGION-MI (Russian Registry of Acute Myocardial Infarction) multicenter retrospective-prospective observational study, which included patients admitted to hospitals in 45 regions of Russia with a diagnosis of AMI from 2020 to 2023. The decision to prescribe glycoprotein IIb/IIIa inhibitors was made by physicians. The observation period was 12 months, the following outcomes were recorded: cardiovascular events (relapse/repeated AMI, stent thrombosis, revascularisation), hemorrhagic complications, and in-hospital and all-cause mortality during the entire observation period. The study is conducted on the "Quinta" platform. Statistical data processing was performed using IBM SPSS Statistics ver.24.

Results. A total of 10,884 patients were included in the registry, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors were prescribed to 114 patients (1%), all of whom underwent percutaneous coronary intervention (PCI), while among patients with non-ST elevation myocardial infarction, the frequency of IIb/IIIa inhibitors was 0.5%, among ST-segment elevation myocardial infarction patients – 1.3%. Eptifibatide was used most often (67.5%), tirofiban was prescribed in 28.9% of cases, abciximab – 2.6%, framon – 0.9%. The most common indication for prescribing drugs were complications of PCI, in particular – distal embolism. There was a higher incidence of cardiogenic shock and multivessel revascularization in the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor group. In-hospital mortality and adverse events within 180 days (death, cardiovascular events) did not differ between patients who did and did not receive glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in this study was associated with an increased risk of all in-hospital bleeding (odds ratio 9.656, confidence interval 2.859-3,894, $p < 0.001$). Other predictors of in-hospital bleeding were: prescription of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, chronic kidney disease with glomerular filtration rate < 60 ml/min/1.73 m², body weight less than 60 kg.

Conclusion. We observed a very low frequency of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors usage in Russia, while these drugs are used mainly for complications of PCI in the group of patients with the highest risk – with cardiogenic shock, multivessel revascularisation, and complications of the procedure, which can have impact on the outcomes. Further research is needed to develop an optimal protocol for glycoprotein IIb/IIIa inhibitors administration in AMI.

Keywords: myocardial infarction, antiplatelet agents, percutaneous coronary intervention, IIb/IIIa glycoprotein inhibitors, no-reflow phenomenon, stent thrombosis, acute coronary syndrome, revascularisation.

For citation: Kostritsa N.S., Rabinovich R.M., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Gulyan R.G., Rytova Yu.K., Tereschenko S.N., Erlikh A.D., Pevzner D.V. Use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in myocardial infarction in the Russian Federation according to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction REGION-IM. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):322-330. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3045. EDN KEQWBW

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

Received/Поступила: 09.04.2024

Review received/Рецензия получена: 17.04.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Основной компонент современного лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Основная цель лечения – восстановление кровотока по инфаркт-связанной артерии, а также профилактика повторных сердечно-сосудистых событий [1].

При этом после стентирования инфаркт-связанной артерии может наблюдаться замедление или отсутствие кровотока в данном сосуде. Если кровоток характеризуется, как 2 балла по шкале тромболизиса при инфаркте миокарда (Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI) говорят о феномене slow-flow (SF), 1 и 0 баллов – no-reflow (NR) [2]. Отсутствие восстановления кровотока по инфаркт-связанной артерии после ЧКВ (NR) может быть связано с острым тромбозом и/или дистальной эмболией, а также микро-сосудистым спазмом [3].

По различным данным, частота встречаемости данных феноменов может сопровождать до 60% первичных ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ), в среднем – 8,8-11,5% всех первичных ЧКВ [4, 5]. Частота раннего тромбоза стента во время ЧКВ при всех вариантах острого коронарного синдрома (ОКС) по данным современных исследований составляет 0,8-1,5% [6, 7]. Важно отметить такой предиктор SF/NR, как "Thrombus Burden" или "тромботическая нагрузка", то есть наличие массивного тромбоза инфаркт-связанной артерии до ЧКВ может позволить прогнозировать неудовлетворительный результат процедуры [8]. В исследовании L. Yang и соавт. 1658 пациентам с ИМпСТ выполнялось первичное ЧКВ и было показано, что высокая "тромботическая нагрузка" является независимым предиктором SF/NR: отношение шансов (ОШ) 2,033 [1.370–3.018], $p < 0,001$ [9], сходные результаты были продемонстрированы и другими авторами [10, 11].

Феномен невосстановленного кровотока ассоциируется с более частым развитием сердечной недостаточности, жизнеугрожающих аритмий и с высоким риском летальности [12]. Так, в исследовании G. Ndrepera и соавт. было показано, что феномен SF/NR является значимым предиктором общей летальности в течение пятилетнего периода наблюдения [13].

Для профилактики и лечения феномена SF/NR были предложены инструментальные и медикаментозные методы. К инструментальным методам относятся тромбэктомия, эффективность и безопасность которой в настоящий момент ставится под сомнение [14]. Рутинное применение мануальной тромбэктомии не рекомендовано при ЧКВ у пациентов с ОКС (класс доказательности III, уровень доказательности A) [1].

К медикаментозным методам профилактики и лечения феномена SF/NR относится применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa. Данные препараты

препятствуют связыванию фибриногена с рецепторами гликопротеина IIb/IIIa, что блокирует агрегацию тромбоцитов и, соответственно, образование тромбов [15]. В России существует клиническая практика применения 4 препаратов — абциксимаб (более не используется), F(ab')₂ фрагменты моноклональных антител (фрамон), эптифибатид и тирофибан [15]. Эптифибатид и тирофибан представляют собой низкомолекулярные вещества, обратимо связывающиеся с гликопротеином IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов. При этом абциксимаб и препарат фрамон, разработанный в России, представляют собой моноклональные антитела, необратимо связывающиеся с гликопротеином IIb/IIIa [16], за счет они обеспечивают более длительный эффект на агрегацию тромбоцитов. Опубликовано ограниченное количество исследований по сравнению данных препаратов между собой, которые преимущественно не показали значимых различий в эффективности и безопасности [17, 18]. В небольшом исследовании P. Revilla-Martí и соавт. была получена большая частота всех кровотечений при применении тирофибана по сравнению с абциксимабом, однако, значимых различий в частоте кровотечений BARC (классификация тяжести кровотечений Bleeding Academic Research Consortium) $\geq 3b$, других исходов и комбинированной конечной точки получено не было [19].

До введения в клиническую практику ингибиторов P2Y₁₂ было показано преимущество рутинного применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при ЧКВ [20, 21].

После введения в рутинную практику ингибиторов P2Y₁₂, место ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa снова стало предметом дискуссий и дальнейших исследований. Так, двойное слепое рандомизированное исследование с участием 104 пациентов с ИМпСТ, которым выполнялось первичное ЧКВ, не показало значимого преимущества рутинного применения эптифибатид в комбинации с ингибитором P2Y₁₂ в данной клинической ситуации [22].

Согласно актуальным рекомендациям Европейского кардиологического общества, применение данных препаратов следует рассмотреть в качестве спасательной процедуры при ОКС в случае развития феномена SF/NR или тромботических осложнений ЧКВ с классом доказательности IIa [1]. По данным Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации, назначение данных препаратов рассматривается при высокой "тромботической нагрузке" инфаркт-связанной артерии и в случае развития феномена SF/NR у пациентов с ОКС [23]. Частота использования ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при ОКС значительно различается в проведенных исследованиях и составляет от 3% до 52% [24, 25].

Цель настоящего исследования — анализ частоты, показаний и результатов применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с ОИМ в России на основании данных многоцентрового регистра.

Материал и методы

Данная работа является частью многоцентрового ретроспективно-проспективного наблюдательно-го исследования РЕГИОН-ИМ — Российский регистр острого инфаркта миокарда [26]. В регистр включались все пациенты с ИМпСТ и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпСТ), госпитализированные в стационары, входящие в сеть региональных сосудистых центров в Центральном, Уральском, Сибирском, Приволжском, Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах (всего 45 субъектов России, 73 стационара, с установленным диагнозом ОИМ на основании критериев четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов (2018 г.) [27]. Данный проект был разработан и проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением международной конференции по гармонизации и Российским ГОСТом по надлежащей клинической практике. Исследование ведется на платформе "Quinta" (свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2016615129 "Универсальный программный комплекс для сбора, обработки и управления территориально распределенными клинико-эпидемиологическими данными в режиме удаленного доступа, правообладатель АО "Астон Консалтинг"). Период наблюдения пациентов разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес. после включения в регистр. Включение пациентов в исследование методом сплошной выборки продолжалось с 01.11.2020 по 06.04.2023. Регистрировались анамнестические данные, клинические и лабораторные данные за время пребывания в стационаре, а также исходы — сердечно-сосудистые события (рецидив/ повторный ОИМ, тромбоз стента, реваскуляризация), геморрагические осложнения и летальность (внутригоспитальная и за весь период наблюдения). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI. Регистрировались все кровотечения за время наблюдения в стационаре без учета их тяжести.

Решение о введении ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa принималось индивидуально лечащим врачом, в дальнейшем показания к введению препаратов вносились в базу данных регистра.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics ver.24. Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для качественных данных определяли частоту встречаемости признака или события. Сравнение качественных показателей в двух группах выполнено при помощи критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Для выявления связи назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa с клиническими исходами применялся регрессионный анализ методом

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов регистра РЕГИОН-ИМ, которым назначались и не назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Показатель	Все пациенты	GP+	GP-	p
Мужской пол, n (%)	7416 (68,2)	77 (67,5)	7339 (68,2)	0,968
ОИМ в анамнезе, n (%)	1985 (18,2)	22 (19,3)	1963 (18,2)	0,864
Стенокардия напряжения, n (%)	3760 (34,6)	42 (36,8)	3718 (34,5)	0,677
ХСН, n (%)	2716 (25,0)	33 (28,9)	2683 (24,9)	0,379
Артериальная гипертензия, n (%)	9374 (86,2)	98 (86,0)	9276 (86,2)	1,000
Хроническая болезнь почек, n (%)	532 (4,9)	4 (3,5)	528 (4,9)	0,639
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	859 (7,9)	5 (4,4)	854 (7,9)	0,222
ЧКВ в анамнезе, n (%)	1183 (10,9)	15 (13,2)	1168 (10,8)	0,524
Фибрилляция предсердий, n (%)	1098 (10,1)	15 (13,2)	1083 (10,1)	0,349
Курение, n (%)	4908 (45,1)	50 (43,9)	4858 (45,1)	0,742
Отягощенная наследственность, n (%)	2082 (19,1)	35 (30,7)	2047 (19,0)	0,002
Высокий риск кровотечений по ARC-HBR, n (%)	3378 (31,0)	41 (35,9)	3337 (31,0)	0,167
Кардиогенный шок на момент ЧКВ, n (%)	271 (2,5)	6 (5,3)	265 (2,4)	0,046
2 и более сосуда с реваскуляризацией при индексном ЧКВ, n (%)	732 (9,1)	15 (15,2)	717 (9,0)	0,008

GP+ – группа пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, GP- – группа пациентов, которым не назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ARC-HBR – Academic Research Consortium for High Bleeding Risk

Таблица 2. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, назначаемые в регионах РФ при ИМбпСТ и ИМпнСТ

Препарат	Все пациенты (n=114)	ИМбпСТ (n=16)	ИМпнСТ (n=98)	p
Эпителифатид, n (%)	77 (67,5)	10 (62,5)	67 (68,4)	0,860
Тирофибан, n (%)	33 (28,9)	5 (31,3)	28 (28,6)	1,00
Абцисимаб, n (%)	3 (2,6)	1 (6,3)	2 (2,0)	-
Фрамон, n (%)	1 (0,9)	0	1 (1,0)	-

ИМбпСТ – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпнСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

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

Результаты

Всего в регистр РЕГИОН-ИМ было включено 10 884 пациента, среди них – 3253 пациента с ИМбпСТ, 7631 – с ИМпнСТ. Среди них ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa были назначены только 114 пациентам (1,0%), всем им выполнялось ЧКВ, при этом среди пациентов с ИМбпСТ частота назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa составила 0,5%, среди пациентов с ИМпнСТ – 1,3%.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в регистр РЕГИОН-ИМ, и пациентов, включенных в регистр РЕГИОН-ИМ, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, представлена в табл. 1.

Среди пациентов, которым назначались препараты ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, было больше пациентов, у которых при поступлении был диагностирован кардиогенный шок, а также в группе применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa большему количеству пациентов проводилась реваскуляризация двух или более коронарных артерий по сравнению с общей популяцией пациентов в регистре.

Среди пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, частота высокого риска кровотечений согласно критериям ARC-HBR (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk) составила 35,9%, при этом в общей группе пациентов регистра данное значение составило 31,0%. Данные различия были статистически не значимыми.

Среди различных ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa наиболее часто применялся эпителифатид (67,5%, табл. 2).

Большинству пациентов, которым были назначены ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, также одновременно назначались другие препараты с антитромботической активностью: ацетилсалициловая кислота, антиагреганты группы ингибиторов P2Y₁₂, антикоагулянты. В табл. 3 представлена частота назначения других антитромботических препаратов. Указаны препараты, которые были назначены на момент ЧКВ, то есть период действия которых полностью или частично совпадал с периодом действия ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa.

Показания к назначению ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов по данным регистра представлена в табл. 4. Наиболее частым показанием служила дистальная эмболия при ЧКВ. Обращает на себя внимание высокая частота "других показаний", не включающих осложнения ЧКВ, феномен SF/NR.

Таблица 3. Частота назначения других антитромботических препаратов пациентам, которым вводились препараты ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa

Препарат	Все пациенты	ИМбпST	ИМпST	p
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	108 (94,7)	15 (93,8)	93 (94,9)	0,938
Клопидогрел, n (%)	46 (40,4)	8 (50,0)	38 (38,8)	0,089
Тикагрелор, n (%)	68 (59,6)	8 (50)	60 (61,2)	0,234
Гепарин нефракционированный, n (%)	58 (50,9)	5 (31,1)	53 (54,1)	0,102
Низкомолекулярные гепарины, n (%)	48 (42,1)	10 (62,5)	38 (38,8)	0,145

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

Таблица 4. Показания к назначению препаратов ингибиторов IIb/IIIa в регионах России по данным регистра РЕГИОН-ИМ

Показание	Все пациенты	ИМбпST	ИМпST	p
Дистальная эмболия при ЧКВ, n (%)	29 (25,4)	1 (6,3)	28 (28,6)	0,110
Другие осложнения ЧКВ, n (%)	12 (10,5)	3 (18,8)	9 (9,2)	0,470
No-reflow, n (%)	16 (14,0)	1 (6,3)	15 (15,3)	0,563
Slow-flow, n (%)	21 (18,4)	1 (6,3)	20 (20,4)	0,314
Другие показания, n (%)	36 (31,6)	10 (62,5)	26 (26,5)	0,010

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Таблица 5. Частота неблагоприятных событий у пациентов, которым назначались и не назначались препараты ингибиторов IIb/IIIa по данным регистра РЕГИОН-ИМ

Неблагоприятное событие	Все пациенты	GP+	GP-	p
Госпитальная летальность, n (%)	437 (4)	7 (6,1)	430 (4,0)	0,335
Неблагоприятные события за 180 дней, n (%)	3480 (32,0)	34 (30,2)	3446 (32,1)	0,774
Все внутригоспитальные осложнения, n (%)	1319 (12,1)	27 (24,0)	1292 (12,0)	<0,001
Кровотечения (любые, внутригоспитальные), n (%)	40 (0,4)	3 (2,6)	37 (0,3)	0,046
Рецидив ОИМ (в течение 28 дней), n (%)	40 (0,4)	4 (3,5)	37 (0,3)	0,008

GP+ – группа пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, GP- – группа пациентов, которым не назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, ОИМ – острый инфаркт миокарда

Внутригоспитальная летальность и неблагоприятные события в течение 180 дней в группе пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, были сопоставимы с исходами в остальной популяции пациентов, включенных в регистр. Неблагоприятные события в течение 180 дней включали смерть от любой причины и большие сердечно-сосудистые события. Однако, частота всех внутригоспитальных осложнений (смерть, сердечно-сосудистые события, все геморрагические осложнения), всех кровотечений и рецидива ОИМ была статистически значимо выше в группе пациентов, которым были назначены ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Частота и структура осложнений в группах пациентов, которым были и не были назначены ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, представлена в табл. 5.

При однофакторном регрессионном анализе методом логистической регрессии связи назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa с внутригоспитальной летальностью и внутригоспитальными кровотечениями с ИМ были получены следующие данные: назначение препаратов ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa не связано с частотой внутригоспитальной летальности (ОШ 1,600; доверительный интервал

[ДИ] 0,740-3,458; $p=0,232$), однако, связано с повышением частоты кровотечений в течение индексной госпитализации (ОШ 11,083; ДИ 5,576-22,031; $p<0,001$).

Также был проведен многофакторный регрессионный анализ связи различных параметров с частотой внутригоспитальных кровотечений. На основании таблиц сопряженности для анализа были отобраны следующие факторы: возраст больше 75 лет, хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², масса тела менее 60 кг, артериальная гипертензия, кардиогенный шок при поступлении, назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa. В итоговую модель вошли статистически значимые предикторы: назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa (ОШ 9,656; ДИ 2,859-32,611; $p<0,001$), хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 2,025; ДИ 1,053-3,894; $p=0,035$), кардиогенный шок при поступлении (ОШ 3,983; ДИ 1,511-10,505; $p=0,005$).

Обсуждение

В настоящий момент назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa предлагается рассматри-

вать преимущественно в ситуации "Bailout", то есть при осложнениях ЧКВ в виде феномена SF/NR, дистальной эмболии, тромбозе стента и при наличии высокой "тромботической нагрузки" установленной по данным ангиографии непосредственно до начала процедуры реваскуляризации. Отдельным показанием для назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa может рассматриваться отсутствие возможности применения блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов у пациентов с ИМпСТ.

Точная потребность в применении ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa остается предметом дискуссий, однако, назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa должно приблизительно соответствовать показаниям, представленным в основных клинических рекомендациях (РКО, 2020, ESC, 2023, ACC/ANA 2021) [1, 25, 28]. По данным регистра РЕГИОН-ИМ, частота применения препаратов ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с ОИМ составила только 1,0%, при этом в 31,6% случаев препараты назначались по причине, не связанной с развитием феномена SF/NR или дистальной эмболии. Особенности учета данных в регистре не позволяют высказаться о частоте применения препаратов до и после начала ЧКВ.

В структуре назначаемых при ОИМ ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa по данным регистра РЕГИОН-ИМ наибольшую долю составляют низкомолекулярные препараты, конкурентно связывающиеся с гликопротеином IIb/IIIa: эптифибатид — 62,2% и тирофибан — 31,3%. Применение препаратов антител к гликопротеину IIb/IIIa — абиксимаба и фрамона оказалось минимальным.

При анализе данных пациентов, включенных в регистр РЕГИОН-ИМ, обращает на себя внимание относительно большая доля пациентов с кардиогенным шоком и пациентов, которым выполнялась одномоментная реваскуляризация 2 или более коронарных артерий среди пациентов, получивших ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Это согласуется с данными литературы: показано, что наличие шока — предиктор развития SF/NR [13]. Кроме того, учитывая, что ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa назначались преимущественно при осложнениях ЧКВ, данная группа пациентов, вероятно, характеризуется худшими результатами вмешательства. Несмотря на это, частота госпитальной летальности и неблагоприятных событий в течение 180 дней после включения в исследование была сопоставима в группах пациентов, получивших ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa и остальных пациентов в регистре. При этом частота внутригоспитальных осложнений, кровотечений и рецидива ИМ была выше в группе пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что практика применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в России имеет специфические особенности в виде крайне низкой частоты применения данной группы препаратов в сравнении с другими развитыми странами. Так, в исследовании CHAMPION PHOENIX,

проводившемся в США в 2010–2014 гг., среди 10942 пациентов, которым выполнялось ЧКВ по любым показаниям, в 3,5% случаев применялись ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa для Bailout-терапии, а у пациентов с ОКС — 6,6% [26]. Во французском исследовании К. Blanchart и соавт., опубликованном в 2021 г., частота применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с первичным ЧКВ при ИМпСТ составила 41%: в режиме Bailout — в 46,2%, запланированное (решение принято до начала процедуры реваскуляризации) — в 51,8% [29]. Аналогичные данные представлены авторами из Австралии: среди 12357 пациентов с ОКС, которым выполнялось ЧКВ, частота применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa составила 40,5% [30]. Особый интерес представляют данные регистра Великобритании, которые демонстрируют изменение частоты применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa с 2005 по 2021 гг. при различных клинических сценариях: показано значительное снижение в период с 2005 по 2015 гг., однако после 2015 г. можно наблюдать "плато" с относительно высокой частотой введения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при ОИМ: 7,4% при ИМбпСТ и 37% при первичном ЧКВ при ИМпСТ [31]. По данным Национального регистра инвазивных кардиологических вмешательств Польши было показано, что частота назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при первичном ЧКВ в этой стране в период с 2015 по 2020 гг. составила 29,3%, при этом в 59,1% случаев препараты назначаются в качестве сопровождения ЧКВ при высоком риске или уже случившихся осложнениях, а в 40,9% — в качестве терапии "моста" у пациентов, которым не применялись блокаторы P2Y₁₂ [32].

Таким образом, можно предположить, что в регионах России частота применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa ниже, чем частота развития клинических сценариев, в которых применение данных препаратов может быть оправдано. Это может быть связано с недостаточной доступностью препаратов, а также с тем, что локальные протоколы зачастую не подразумевают введение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa при высоком риске осложнений ЧКВ, то есть при высокой "тромботической нагрузке", что актуально в первую очередь для пациентов с ИМпСТ при первичном ЧКВ. Поскольку ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa в России применяются преимущественно при уже имеющихся осложнениях ЧКВ у пациентов с наиболее высоким риском летального исхода, можно ожидать у данной категории пациентов наихудших общих результатов лечения.

Поскольку, согласно актуальным рекомендациям, применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa рекомендовано преимущественно в качестве спасительной процедуры при осложнениях ЧКВ у пациентов с ОКС или их высоком риске [1], оценка их эффективности в контексте данных показаний представляется затруднительной.

Имеющиеся клинические данные демонстрируют, что применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с ОКС не влияет на частоту больших сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ОИМ, инсульт), что было продемонстрировано как в исследовании применения тирофибана у пациентов с ИМнСТ [33], так и по данным метаанализа С. Salerio и соавт., в который были включены 7 исследований и суммарно 1216 пациентов, получавших различные ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa во время ЧКВ при ОИМ и кардиогенном шоке [34].

Более высокая частота рецидива ОИМ по данным регистра РЕГИОН-ИМ в группе пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, вероятно, объясняется тем, что данная группа пациентов может характеризоваться худшими ангиографическими результатами и, соответственно, более высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий как по сравнению с остальными пациентами с ОИМ, так и по сравнению с пациентами, включенными в зарубежные исследования по применению данных препаратов.

Повышение риска кровотечений — известный негативный эффект применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa. Частота внутригоспитальных кровотечений по данным регистра РЕГИОН-ИМ в группе пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, составила 2,6%, что согласуется с данными литературы, при этом частота высокого риска кровотечений согласно критериям ARC-HBR [35] в группе пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, составила 35,9%. Так, в исследовании О. Iqbal и соавт. частота кровотечений составила 3,6% в группе назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и 2,6% в группе плацебо [36], а в исследовании Р.А. Horwitz и соавт. — 1,9% в группе ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и 1,0% в контрольной группе [37]. При этом следует отметить, что пациенты, включенные в регистр, получали многокомпонентную антитромботическую терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту, тикагрелор или клопидогрел, гепарин (нефракционированный и/или низкомолекулярный), что дополнительно повышает риск кровотечений. В то же время большая часть исследований, посвященных применению ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, была проведена до распространения применения тикагрелора при ОКС (а часть исследований — до начала применения всех ингибиторов P2Y₁₂), таким образом, можно ожидать более высокие значения частоты кровотечений в регистре РЕГИОН-ИМ, чего, тем не менее, отмечено не было.

При этом важно отметить, что, хотя частота геморрагических осложнений была выше в группе пациентов, получивших ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa по данным регистра, это не было связано с увеличением внутригоспитальной летальности или неблагоприятных исходов в течение 180 дней. Несмотря на небольшой объем выборки, полученные результаты согласуются с данными литературы. Следует отме-

тить, что безопасность применения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa была продемонстрирована в том числе в исследованиях, куда были включены пациенты с высоким геморрагическим риском. Так, согласно исследованию А. Germing и соавт., применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa значимо повышало частоту малых кровотечений, но не влияло на частоту больших кровотечений даже в такой уязвимой группе, как пациенты старческого возраста [38]. В исследовании Р.М. Biever и соавт. изучалась частота кровотечений при применении ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa у пациентов с ОИМ и осложнениями ЧКВ после остановки кровообращения. Было также показано, что частота всех геморрагических осложнений была больше в группе пациентов, которым назначались ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (83,3% vs. 67,0%, $p=0,001$), при этом частота гемотрансфузий не отличалась от группы пациентов, которым данные препараты не назначались [39]. Таким образом, назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa как по данным литературы, так и по данным настоящей работы приводит к увеличению частоты всех кровотечений, однако, вероятно, преимущественно за счёт малых кровотечений и, таким образом, не приводит к увеличению частоты гемотрансфузий и летальных исходов, в том числе, в группе пациентов наиболее высокого риска.

Ограничения исследования

Следует отметить ограничения данного исследования: оно является регистровым и не рандомизированным, набор проводился в ряде регионов России, не включая Москву или Санкт-Петербург. При включении пациентов в исследование решение о назначении ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa принималось лечащим врачом в отсутствие стандартизированного протокола. Тем не менее, именно данная особенность исследования позволила выявить низкую частоту назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa в регионах России. Кроме того, в рамках исследования было невозможно сравнение различных препаратов ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, поскольку большей части пациентов назначался эптифибатид.

Заключение

В России отмечается крайне низкая частота назначения ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, при этом препараты применяются преимущественно при уже имеющихся осложнениях ЧКВ в группе пациентов наиболее высокого риска — с кардиогенным шоком, многососудистой реваскуляризацией, осложнениями процедуры, что может оказывать негативное влияние на исходы. Тем не менее, данные регистра не позволяют оценить соотношение частоты наличия показаний к назначению ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa к частоте их применения. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения данного аспекта, а также влияния назначения ингибиторов гликопротеина IIb/

IIIa на исход у пациентов с высоким риском или наличием осложнений ЧКВ, сравнения эффективности и безопасности различных ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa и создания протоколов применения данных препаратов в сосудистых центрах.

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

References / Литература

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2024;13(1):55-161. DOI:10.1093/ehjacc/zuad107.
2. Sarkar A, Grigg WS, Lee JJ. TIMI Grade Flow. [Updated 2023 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482412/>
3. Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Coronary No-Reflow Phenomenon. Int J Angiol. 2021;30(1):15-21. DOI:10.1055/s-0041-1725979.
4. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, et al. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review. J Clin Med. 2022; 16;11(8):2233. DOI:10.3390/jcm11082233.
5. Gerasimov AM, Tereshchenko AS, Merkulov EV, Samko AN. No-reflow phenomenon in the practice of an endovascular surgeon. Journal of radiology and nuclear medicine. 2014;(1):51-5 (In Russ.). [Герасимов А.М., Терещенко А.С., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Феномен невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) в практике эндоваскулярного хирурга. Вестник рентгенологии и радиологии. 2014;(1):51-5]. DOI:10.20862/0042-4676-2014-0-1-51-55.
6. Chi G, AlKhalfan F, Lee JJ, et al. Factors associated with early, late, and very late stent thrombosis among patients with acute coronary syndrome undergoing coronary stent placement: analysis from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial. Front Cardiovasc Med. 2024;10:1269011. DOI:10.3389/fcvm.2023.1269011.
7. Kamenik M, Widimsky P. Stent thrombosis during and after acute coronary syndromes: patient-related factors and operator-related factors. Anatol J Cardiol. 2020;24(4):274-9. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2020.69679.
8. Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction. Chest. 2002;122(4):1322-32. DOI:10.1378/chest.122.4.1322.
9. Yang L, Cong H, Lu Y, et al. Prediction of no-reflow phenomenon in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. Medicine (Baltimore). 2020;26;99(26):e20152. DOI:10.1097/MD.00000000000020152.
10. Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. Indian Heart J. 2018; 70 Suppl 3(Suppl 3):S406-S418. DOI:10.1016/j.ihj.2018.01.032.
11. Wang Q, Shen H, Mao H, et al. Shock Index on Admission Is Associated with Coronary Slow/No Reflow in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Emergent Percutaneous Coronary Intervention. J Intervent Cardiol. 2019;25;2019:7873468. DOI:10.1155/2019/7873468.
12. Tasar O, Karabay AK, Oduncu V, Kirma C. Predictors and outcomes of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2019;30(4):270-6. DOI:10.1097/MCA.0000000000000726.
13. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, et al. 5-Year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;55(21):2383-9. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.054.
14. Jolly SS, Cairns J, Yusuf S, et al. Design and rationale of the TOTAL trial: A randomized trial of routine aspiration Thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) versus PCI Alone in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. Am Heart J. 2014;167(3):315-21. DOI:10.1016/j.ahj.2013.12.002.
15. Sukhinina TS, Pevzner DV, Mazurov AV, et al. The role of platelet glycoprotein IIb / IIIa inhibitors in current treatment of acute coronary syndrome. Kardiologiya. 2022;62(4):64-72 (In Russ.). [Сухина Т.С., Певзнер Д.В., Мазуров А.В., и др. Роль блокаторов гликопротеина IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов при современном лечении больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2022;62(4):64-72]. DOI:10.18087/cardio.2022.4.n2020.
16. Centurion OA. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in the therapeutic management of acute coronary syndromes in the stent era. J Cardiol Curr Res. 2016;5(4):00175. DOI:10.15406/jccr.2016.05.00175.
17. Singh HS, Dangas GD, Guagliumi G, et al. Comparison of Abciximab Versus Eptifibatide During Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the HORIZONS-AMI Trial). Am J Cardiol. 2012;110(7):940-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.05.026.
18. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Bolognese L, et al; Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) Investigators. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY Randomized Trial. JAMA. 2008;16;299(15):1788-99. DOI:10.1001/jama.299.15.joc80026.
19. Revilla-Martí P, Linares-Vicente JA, Martínez Labuena A, et al. Efficacy and safety of abciximab versus tirofiban in addition to ticagrelor in STEMI patients undergoing primary percutaneous intervention. Platelets. 2022;17;33(2):265-72. DOI:10.1080/09537104.2021.1881953.
20. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. Lancet. 1997;17;349(9063):1422-8. DOI:10.1016/S0140-6736(96)10172-0.
21. O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, et al; ESPRIT Investigators (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy trial). Platelet Glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatide in coronary stent intervention: The ESPRIT Trial: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(19):2468-73. DOI:10.1001/jama.285.19.2468.
22. Jalilian R, Golshani S, Farsavian H, et al. Efficacy of intravenous eptifibatide in primary percutaneous coronary intervention patients. J Med Life. 2021;14(3):376-82. DOI:10.25122/jml-2021-0035.
23. Writing Committee Members; Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(2):e21-e129. DOI:10.1016/j.jacc.2021.09.006.
24. Obaya M, Yehia M, Hamed L, Fattah AA. Comparative study between elderly and younger patients with acute coronary syndrome. Egypt J Crit Care Med. 2015;3(2-3):69-75. DOI:10.1016/j.ejccm.2015.12.002.
25. Abtan J, Ducrocq G, Steg PG, et al; MPH on Behalf of the CHAMPION PHOENIX Investigators. Characteristics and outcomes of patients requiring bailout use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for thrombotic complications of percutaneous coronary intervention: An analysis from the CHAMPION PHOENIX trial. Int J Cardiol. 2019;278:217-22. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.11.114.
26. Boytsov SA, Shakhnovich RM. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-IM — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2021;61(6):41-51 (In Russ.). [Бойцов С.А., Шахнович Р.М. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИСТР Острого инфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41-51]. DOI:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
27. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Russian Journal of Cardiology. 2019;(3):107-38. (In Russ.). [Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). Российский кардиологический журнал. 2019;(3):107-38]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-3-107-138.
28. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.). [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
29. Blanchart K, Heudel T, Ardouin P, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors use in the setting of primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in patients pre-treated with newer P2Y12 inhibitors. Clin Cardiol. 2021;44(8):1080-8. DOI:10.1002/clc.23654.
30. Gellatly RM, Connell C, Tan C, et al. Trends of Use and Outcomes Associated With Glycoprotein-IIb/IIIa Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Ann Pharmacother. 2020;54(5):414-22. DOI:10.1177/1060028019889550.
31. Ludman PF; British Cardiovascular Intervention Society. British Cardiovascular Intervention Society Registry for audit and quality assessment of percutaneous coronary interventions in the United Kingdom. Heart. 2011;97(16):1293-7. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300299.

32. Rakowski T, Węgiel M, Malinowski KP et al. Thrombus containing lesions strategies during primary percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction: insights from ORPKI National Registry. J Thromb Thrombolysis. 2023;56(1):156-63. DOI:10.1007/s11239-023-02811-z.
33. Dannenberg L, Wolff G, Naguib D, et al. Safety and efficacy of Tirofiban in STEMI-patients. Int J Cardiol. 2019;274:35-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.09.052.
34. Saleiro C, Teixeira R, De Campos D, et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Intensive Care. 2020;8(1):85. DOI:10.1186/s40560-020-00502-y.
35. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J. 2019;40(31):2632-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehz372.
36. Iqbal O, Walenga JW, Lewis BE, Bakhos M. Bleeding complications with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Drugs Today (Barc). 2000;36(8):503-14. DOI:10.1358/dot.2000.36.8.591832.
37. Horwitz PA, Berlin JA, Sauer WH, et al; Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography Interventions. Bleeding risk of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in broad-based practice (results from the Society for Cardiac Angiography and Interventions Registry). Am J Cardiol. 2003;91(7):803-6. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00012-2.
38. Germing A, Bojara W, Lawo T, et al. Bleeding complications associated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients 80 years of age and older undergoing percutaneous coronary intervention. Exp Clin Cardiol. 2010;15(3):e57-60.
39. Biever PM, Staudacher DL, Degott J, et al. Influence of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on bleeding events after successful resuscitation and percutaneous coronary intervention. Clin Res Cardiol. 2020;109(3):385-92. DOI:10.1007/s00392-019-01518-7.

Сведения об Авторах/About the Authors

Кострица Наталья Сергеевна [Natalia S. Kostritca]

eLibrary SPIN 9540-0177, ORCID 0000-0002-8746-8727

Рабинович Роберт Михайлович [Robert M. Rabinovich]

eLibrary SPIN 1235-8441, ORCID 0000-0002-1562-6212

Шахнович Роман Михайлович [Roman M. Shakhnovich]

eLibrary SPIN 9864-1107, ORCID 0000-0003-3248-0224

Явелов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]

eLibrary SPIN 7248-9323, ORCID 0000-0003-2816-1183

Гулян Римма Гагиковна [Rimma G. Gulyan]

eLibrary SPIN 8569-9407, ORCID 0000-0003-3629-6192

Рытова Юлия Константиновна [Yulia K. Rytova]

eLibrary SPIN 5613-6416, ORCID 0000-0002-0967-0962

Терещенко Сергей Николаевич [Sergey N. Tereshchenko]

eLibrary SPIN 9556-2575, ORCID 0000-0001-9234-6129

Эрлих Алексей Дмитриевич [Alexey D. Erlikh]

eLibrary SPIN 4697-0822, ORCID 0000-0003-0607-2673

Певзнер Дмитрий Вольфович [Dmitry V. Pevzner]

eLibrary SPIN 9982-5926, ORCID 0000-0002-5290-0065

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Инфламмасома NLRP3 — новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой

Лебедев П. А., Волова Л. Т., Осина Н. К., Паранина Е. В. *

Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия

С современных позиций гиперурикемию (ГУ) следует рассматривать как триггер воспалительной активности в тканях и органах, приводящей к формированию тофусов, артропатии, поражению почек и сердечно-сосудистой системы. Однако у подавляющего большинства пациентов с длительной ГУ подагра никогда не развивается. Точно также, гиперхолестеринемия, доказанный фактор атерогенеза, далеко не у всех пациентов приводит к развитию соответствующих клинических событий. Это общность может быть объяснена вовлечением универсального механизма воспаления. Ключевым медиатором острых приступов подагры признан интерлейкин (IL) - 1 β , продукт активации инфламмасы NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3), сложного мультипротеинового комплекса, ответственный за местную воспалительную реакцию в синовиальной оболочке и периартикулярных тканях с участием макрофагов и нейтрофилов. Активация инфламмасы NLRP3 осуществляется кристаллами мочевой кислоты (МК), холестерина исключительно после прайминга липополисахаридами, продуктами перекисного окисления и другими факторами повреждения, ассоциированными со старением и коморбидными состояниями, типичными для подагры и сердечно-сосудистых заболеваний. К тому же активность инфламмасы NLRP3 генетически детерминирована и определяет частоту этих состояний. Обсуждаемый механизм объясняет, почему воздействие на факторы, связанные с коморбидностью, способно снизить частоту приступов подагры наряду с сердечно-сосудистыми исходами. В статье показаны новые клинически значимые плеiotропные эффекты статинов и ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа, которые имеют преимущества перед уратснижающей терапией у пациентов с бессимптомной ГУ и способны модифицировать течение подагры. Подчеркиваются их противовоспалительные свойства, кардио- и ренопротективные эффекты, преимущества в переносимости. Блокирование активности инфламмасы рассматривается как новая универсальная для ревматологии и кардиологии терапевтическая мишень, особенно при состояниях повышенного сердечно-сосудистого риска, ассоциированного с ГУ.

Ключевые слова: инфламмасома NLRP3, гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы натрий глюкозного транспортера 2 типа, статины.



Для цитирования: Лебедев П. А., Волова Л. Т., Осина Н. К., Паранина Е. В. Инфламмасома NLRP3 — новая универсальная мишень терапевтического воздействия у пациентов с бессимптомной гиперурикемией и подагрой. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):331-339. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3018. EDN JQXOBW

NLRP3 Inflammasome — a new universal target of asymptomatic hyperuricemia and gout management

Lebedev P. A., Volova L. T., Osina N. K., Paranina E. V. *
Samara State Medical University, Samara, Russia

From modern perspective, hyperuricemia should be considered as a trigger of inflammatory activity in tissues and organs, leading to the formation of tophi, arthropathy, kidneys and cardiovascular system damage. Similarly, hypercholesterolemia, a proven factor in atherogenesis-far from all patients leads to the development of relevant clinical events. This commonality may be explained by the involvement of universal inflammatory mechanism. The key mediator of gout attacks is recognized as IL-1 β , a product of NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3) inflammasome activation (complex multiprotein), responsible for local inflammatory response in synovial membrane and periarticular tissues with participation of macrophages and neutrophils. NLRP3 inflammasome activation is carried out by uric acid crystals, cholesterol exclusively after priming by lipopolysaccharides, peroxidation products and other damage factors associated with aging and comorbid conditions typical for gout and cardiovascular diseases. In addition, NLRP3 inflammasome activity is genetically determined and determines the frequency of these conditions. The discussed mechanism explains why the impact on factors associated with comorbidity is able to reduce the frequency of gout attacks along with cardiovascular outcomes. New clinically relevant pleiotropic effects of statins, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, which have advantages over urates-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia and can modify the course of gout, are demonstrated. Their anti-inflammatory properties, cardio and renoprotective effects, and tolerability advantages are emphasized. Blocking the activity of inflammasome is considered as a new universal therapeutic target for rheumatology and cardiology.

Keywords: NLRP3 inflammasome, hyperuricemia, gout, cardiovascular diseases, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, statins.

For citation: Lebedev P. A., Volova L. T., Osina N. K., Paranina E. V. NLRP3 Inflammasome — a new universal target of asymptomatic hyperuricemia and gout management. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):331-339. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3018. EDN JQXOBW

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): eles77@list.ru

Received/Поступила: 17.02.2024

Review received/Рецензия получена: 02.04.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Мочевая кислота (МК) — конечный продукт пуринового метаболизма независимо от алиментарного или эндогенного источника пуринов. У млекопитающих МК расщепляется уриказой, которая не экспрессируется у человека. Поэтому концентрация МК в крови у людей увеличена более чем в 50 раз в сравнении с животными [1], что и создает риск ассоциированных с гиперурикемией (ГУ) заболеваний и состояний — подагры, уратной нефропатии, обменных нарушений, изменения костного метаболизма, увеличения сердечно-сосудистого (СС) риска (ССР). ГУ отражает содержание МК и уратов в сыворотке крови выше 6 мг/дл (~360 мкмоль/л) для женщин и 7 мг/дл (~420 мкмоль/л) для мужчин, при котором в физиологических условиях происходит ее кристаллизация [2].

Хотя ГУ повышает риск подагры пропорционально значениям концентрации МК крови, тем не менее, ее высокие концентрации у подавляющего большинства пациентов бессимптомны, в том числе и в ситуации, при которой доказано отложение кристаллов моноурата натрия в суставном хряще и тканях сухожилий. Для этих случаев используется термин бессимптомная ГУ (БГУ). Хотя клинические проявления подагры могут развиваться у человека с ГУ в любой момент, примерно две трети или более таких людей остаются бессимптомными, у них никогда не развиваются острые приступы подагрического артрита, тофусная подагра, острая или хроническая уратная нефропатия или нефролитиаз.

В последние десятилетия активно обсуждается связь БГУ с другими состояниями, патогенез которых не связан с образованием кристаллов уратов, например, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической болезнью почек (ХБП) и синдромом резистентности к инсулину [3, 4]. Причем, выявленная связь между МК крови и СС событиями определяется даже при уровнях МК ниже предела растворимости уратов [5]. Актуальность проблематики ГУ для кардиологии усиливается ее значительной распространенностью, пропорциональной возрасту. В общей популяции РФ в диапазоне 25-64 года ГУ выявлена у 16,8% [6].

В основе современного понимания сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежат по крайней мере три взаимодополняющие концепции, основанные на роли холестерина, дисфункции сосудистого эндотелия и низкоинтенсивной воспалительной реакции в сосудистой стенке [7, 8].

Наряду с атеросклерозом, наиболее распространенными ассоциированными с возрастом заболеваниями считаются артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа (СД 2) и подагра. Сочетание этих болезней у одного пациента настолько типично, что рассматривается как закономерность [9]. Парадигма лечения таких пациентов может быть определена как коррекция каждого биомаркера до целевого уровня: холестерина, артериального давления, гликирован-

ного гемоглобина, МК крови. Причем цели должны достигаться специфичными для каждого параметра препаратами, как это описано в соответствующих рекомендациях.

Впервые связь МК крови с ССР установлена в популяции Фремингемского исследования в 1967 г. Метаанализ проспективных когортных исследований показал, что увеличение МК на каждые 1 мг/дл (60 мкмоль/л) увеличивает риск ИБС на 20% и риск общей смертности на 9% [10]. Эти и последующие исследования предоставили данные о том, что БГУ может быть независимым фактором риска ССЗ, и это положение закреплено в современных рекомендациях, например, у пациентов с АГ [11]. Так же, как БГУ, подагра по данным крупных эпидемиологических исследований ассоциирована с увеличением частоты СС и почечных исходов [12-14]. Среди многочисленных механизмов, которые могут лежать в основе этой взаимосвязи, системная воспалительная реакция представляется наиболее важной, поскольку именно она сопряжена с коморбидностью [15] и сопровождается другими артритами и спондилоартропатиями, характеризующиеся повышенным риском ССЗ [16].

Атеросклероз — подагра коронарных артерий?

Влияние МК на ССЗ вполне может объясняться установленной связью с атерогенными липидными параметрами [16]. Причины таких взаимоотношений многообразны, среди них генетические факторы, а также инсулинорезистентность, вызывающая снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) и элиминации МК. Возможен и обратный эффект, учитывая то, что уратснижающая терапия (УСТ) способна положительно влиять на инсулинорезистентность при метаболическом синдроме [17, 18]. Все это указывает на переплетение факторов риска подагры и атеросклероза. Вероятно, что эти связи двунаправлены, поэтому УСТ может быть фактором снижения атерогенности, а снижение холестерина может способствовать профилактике подагры.

Примерно у 15% пациентов с БГУ и у 79-86% пациентов с подагрой методом двухэнергетической компьютерной томографии выявлены депозиты МК в кровеносных сосудах [19]. У 30% пациентов с подагрой кристаллы уратов обнаруживаются в коронарных артериях этим методом. Их локализация часто соответствует атеросклеротическим бляшкам и сопровождается кальцинацией [20, 21].

Кристаллы холестерина, откладываясь в тканях сосудов из липопротеинов низкой плотности, вызывают местную воспалительную реакцию, свойственную атеросклерозу. Также выпадение кристаллов МК в суставной жидкости, хряще приводит не только к местной, но и системной воспалительной реакции, что наряду с накоплением кристаллов уратов в сосудис-

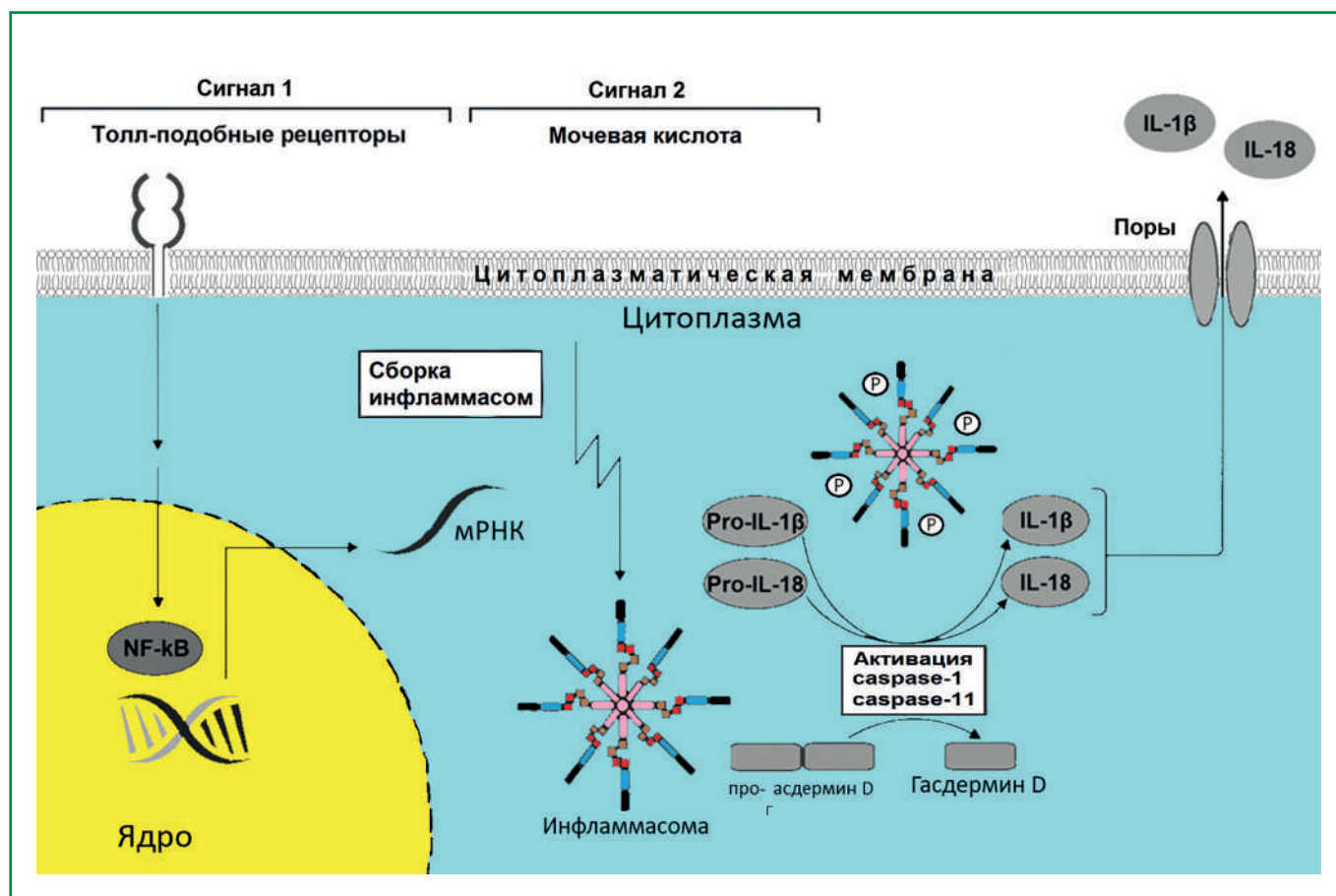


Рисунок. Двухсигнальная активация инфламмосомы NLRP3 (рисунок создан авторами статьи с использованием источников [79, 80])

той стенке может способствовать образованию атеросклеротических бляшек. Это позволяет по-новому взглянуть на ИБС, представив ее как "подагру" коронарных артерий. С другой стороны, как далеко не у всякого пациента с гиперлипидемией разовьется какая-либо форма ИБС, так далеко не каждый пациент с ГУ испытает приступ подагры. Эта общая особенность обсуждаемых состояний показывает, что для развития болезней должен сложиться комплекс условий, который мы должны осмыслить. Действительно, общей для подагры и ИБС является системная воспалительная реакция, которая связана с активацией инфламмосомы и характеризуется повышением активности в крови IL-1β, IL-6, IL-18, способствуя образованию новых атеросклеротических бляшек и их дестабилизации [22].

Активация инфламмосомы NLRP3 в каскаде системной воспалительной реакции

Интерлейкин (IL)-1β признан ключевым патогенетическим фактором острого приступа подагры. IL-1β

действует на большинство типов клеток и обладает мощным воспалительным потенциалом, запуская несколько последующих путей воспаления через индукцию других цитокинов в клетках-мишенях, включая фактор некроза опухоли альфа, IL-6 и IL-8. Его образование происходит под действием каспазы-1, расщепляющей предшественник IL-1β [23].

В настоящее время подагра рассматривается как системное воспалительное заболевание, вызванное активацией инфламмосомы NLRP3 (NOD-подобного рецепторного белка 3) [24].

Инфламмосомы — это мультимерные белковые внутриклеточные платформы, которые активируются в два этапа в ответ на инфекцию или повреждение ткани. Наиболее изученной является инфламмосома NLRP3, сборка которой необходима для активации каспазы-1 [25]. Воздействие на Toll-подобные рецепторы кристаллами МК (второй этап) приводит к активации инфламмосомы, но исключительно после ее сенсibilизации при воздействии так называемыми праймерами — липосахаридами или свободными жирными кислотами [22]. Эти факторы известны как классические триггеры острого приступа подагры [26, 27]. Только комбинация двух сигналов

опосредует и индуцирует серию каскадных реакций подагрического воспаления при участии клеток крови — макрофагов, моноцитов и нейтрофилов [27]. Изначально считалось, что МК вызывает воспаление через активацию инфламмасом NLRP3 только вследствие формирования кристаллов. Позднее было продемонстрировано, что растворимая МК, проникая в клетки через специальные транспортеры, может также активировать инфламмасомы NLRP3, вызывая высвобождение медиаторов воспаления [27]. Инфламмасома NLRP3 экспрессируется большим набором клеток, включая моноциты, нейтрофилы, гладкомышечные клетки, эндотелиоциты, что косвенно свидетельствует о потенциальной вовлеченности различных тканей в воспалительную активность.

В генетическом анализе 8 однонуклеотидных последовательностей 7 разных генов *NLRP3* в мексиканской популяции было выявлено влияние rs45520937 *PPARGC1b* на частоту подагры: отношение шансов (ОШ) = 2,3; $p=0,03$ [28]. Количество однонуклеотидных последовательностей генов *NLRP3*, ассоциированных с риском подагры, существенно пополнилось в последнее время [29, 30].

Клиническая значимость блокады IL-1 β как продукта активации инфламмасомы NLRP3 для купирования атак подагры имеет бесспорное подтверждение. Все три препарата, блокирующие биологическую активность IL-1 β (канакинумаб, анакинра и рилонатсеп¹) в метаанализе, включающем 4367 пациентов, показали высокую активность в купировании острого подагрического артрита в сравнении со стандартными противовоспалительными средствами, что позволяет рассматривать их в качестве замены при противопоказаниях к последним [31].

Активация инфламмасомы происходит в два этапа. Первичный сигнал действует через паттерн-узнающие рецепторы (Toll-подобные) и активирует транскрипцию генов *NLRP3* через ядерный фактор NF- κ B, а также генов предшественников proIL-1 β , proIL-18 и гасдермина D. Вторичный сигнал осуществляется продуктами гибели или стресса клеток DAMPs (danger-associated molecular patterns), которые в норме как внутриклеточные молекулы выполняют важные физиологические функции, но как внеклеточные молекулы выполняют роль активаторов инфламмасом (рис.). DAMPs активируют NLRP3-инфламмасому путем олигомеризации неактивной NLRP3, белка, ассоциированного с апоптозом (ASC) и прокаспазы-1. Этот комплекс в свою очередь катализирует конверсию прокаспазы-1 в каспазу-1, которая участвует в образовании и секреции ИЛ1 β и ИЛ18 из соответствующих предшественников [32, 33]. DAMPs могут служить внеклеточные молекулы АТФ, МК, кристаллы различных веществ, включая холестерин и МК и т.д. Если сигнал 2 не подается, мРНК предшественников proIL-1 β , proIL-18 и гасдермина D деградирует и активации инфламмасомы не происходит.

Антиподагрические эффекты новых ингибиторов инфламмасомы NLRP3

Хотя основным представителям УСТ аллопуринолу и фебуксостату приписываются многочисленные противовоспалительные свойства [34], тем не менее, хорошо известно о фактах обострения подагры на фоне применения этих препаратов при некорректном назначении, например, сразу после приступа острого подагрического артрита. Именно поэтому большая востребованность существует в отношении не только способности препарата реализовать уратснижающий эффект, но и в его сочетании с реальной противовоспалительной активностью [35]. К таким перспективным препаратам относится архалофенат, первоначально разрабатываемый как сенситизатор к инсулину благодаря его способности активировать рецепторы пролифератора пероксисомы (PPAR γ). В последующем у него были выявлены урикозурические свойства за счет ингибирования уратных транспортеров URAT1, OAT4 и OAT10. Противовоспалительная активность архалофената реализуется несколькими путями, один из которых опосредован аденозин-монофосфат активирующей фосфокиназой через ингибицию ядерного фактора NF- κ B и инфламмасому NLRP3 [36].

Новый специфичный ингибитор инфламмасомы NLRP3 дапансурил продемонстрировал высокую эффективность и приемлемый уровень безопасности в лечении острых приступов подагры в клиническом исследовании фазы IIA [37].

Инфламмасома NLRP3 как перспективная терапевтическая мишень в кардиологии

Сосудистое воспаление играет важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклеротических заболеваний. Оно характеризуется активацией моноцитов, которые, контактируя с эндотелием, проникают в субэндотелиальный слой, где взаимодействуют с эндогенными медиаторами, такими как модифицированные липопротеины, активирующие врожденный иммунный ответ, частью которого является инфламмасома NLRP3. Ее участие доказано в развитии атеросклероза, в том числе на животных моделях [27]. Как показано выше, активация инфламмасомы осуществляется широким набором стимулов (в том числе и кристаллами холестерина). Очевидно, факторы сенсibilизации имеют связь с коморбидностью и процессом старения. Этот аспект позволяет объяснить, почему ГУ далеко не всегда вызывает подагру и почему снижение МК не имеет четкой связи с СС исходами. Следовательно, воздействие на внешние средовые факторы, и внутренние, ассоциированные с коморбидностью (перекиси, дислипидемия, жирные кислоты, DAMPs др.) само по себе способно оказывать

¹ Препарат не зарегистрирован в РФ.

антиподагрический и кардио-, ренопротективные эффекты [13].

Другим фактором, модулирующим воспалительную реакцию сосудистой стенки на ГУ, может быть различная, генетически опосредованная индивидуальная восприимчивость инфламмасы к сенсibilизации. В крупном исследовании изучалась ассоциация генетических вариантов NLRP3 с частотой ССЗ и смертностью у 538 167 человек с помощью генно-ориентированного подхода без проведения множественного тестирования [38]. Функциональная значимость однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на активацию инфламмасы NLRP3, была оценена в моноцитах периферической крови. Генетический анализ выявил высоко распространенный (частота минорных аллелей 39,9%) интронный вариант rs10754555, влияющий на экспрессию гена *NLRP3*. У его носителей были значительно повышены уровни С-реактивного белка и амилоида А в сыворотке крови. У носителей аллеля G наблюдалась более высокая активация инфламмасы NLRP3 в изолированных моноцитах человека. У носителей варианта rs10754555 распространенность ИБС была значительно выше, значимо выше был риск СС смерти в период наблюдения. Индукторы инфламмасы (например, ураты, триглицериды, апополипротеин С3) модулировали ассоциацию между rs10754555 и смертностью. Таким образом, получено свидетельство существенной роли генетически обусловленного системного воспаления в развитии ССЗ на уровне инфламмасы NLRP3, что позволяет рассматривать ее как терапевтическую мишень [38]. В недавних работах выявлен целый ряд аллелей, определяющих фенотип инфламмасы NLRP3 как протективный в плане ССЗ, или сопряженный с негативным прогнозом [39].

Также есть свидетельства участия NLRP3 инфламмасы в патогенезе миокардиального повреждения. Например, показано роль растворимой МК сыворотки крови в концентрации, недостаточной для образования кристаллов, как фактора повреждения через активацию NLRP3 инфламмасы в кардиомиоцитах [40].

Кардиопротективные свойства препаратов, ингибирующих активность инфламмасы

Колхицин, использующийся для лечения подагрического артрита — алкалоид, экстрагируемый из безвременника осеннего. Кроме антиподагрических свойств он обладает способностью уменьшать ССР у пациентов с подагрой [41]. Колхицин — мощный ингибитор полимеризации клеточных канальцев. Микротрубочки отвечают за субклеточный транспорт белка, ассоциированного с апоптозом (ASC) и NLRP3 в макрофагах, и необходимы для правильной цитозольной активации компонентов инфламмасы.

Таким образом, молекулы, влияющие на функцию микротрубочек, могут потенциально изменять сборку и функционирование NLRP3 инфламмасы.

В кардиологии препарат известен как эффективное средство при остром перикардите [42]. Колхицин был первым противовоспалительным препаратом, доказавшим способность уменьшать СС осложнения у пациентов с ИБС [43, 44]. Исследование COLCOT показало, что у пациентов с острым инфарктом миокарда, которые были рандомизированы в группу колхицина в дополнение к стандартной терапии в течение первых 30 дней, уменьшилась частота неблагоприятных коронарных и церебральных атеротромботических событий по сравнению с плацебо при наблюдении в течение 1,9 года [45].

В недавнем исследовании COCS короткий период назначения колхицина в низкой дозе уменьшал частоту постоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших открытую операцию на сердце (ОШ = 0,51, $p < 0,029$) [46].

Компоненты инфламматического пути NLRP3, такие как IL-1 β , вполне могут быть использованы в качестве терапевтических мишеней. В исследовании CANTOS канакинумаб (моноклональное антитело к IL-1 β) снизил остаточный риск ССЗ у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и находившихся на должной терапии липидснижающими препаратами, одновременно уменьшив частоту новых случаев подагры [46]. Кардиопротективные свойства препаратов, известных как антиподагрические с противовоспалительными свойствами, объясняющимися ингибированием инфламмасы или блокированием биологического эффекта ее конечных продуктов — интерлейкинов, открывают новое направление в кардиологии.

Кардиопротективные и антиподагрические эффекты статинов

Статины — базовые липидснижающие препараты, используемые для профилактики ССЗ, однако плейотропные эффекты статинов могут быть полезны и при других хронических заболеваниях. Так, в крупный метаанализ было включено 54 исследования, посвященных влиянию статинов на смертность: 21 — с исходными ССЗ, 6 — с ХБП, 6 — с хроническими воспалительными заболеваниями (аутоиммунные заболевания, подагра), 3 — с онкологическими и 18 — с другими заболеваниями. Риск смертности от всех причин значительно снижался у тех, кто принимал статины (ОШ = 0,72, 95% доверительный интервал (ДИ); 0,66-0,76). Снижение риска смертности было одинаковым в исследованиях, посвященных ССЗ (ОШ = 0,73, 95% ДИ; 0,66-0,76) и прочим (ОШ = 0,70, 95% ДИ; 0,67-0,79). Существенных различий в снижении риска между когортами с разными заболеваниями не было ($p = 0,179$) [48]. Следует на-

помнить, что терапия статинами должна быть назначена пациентам с высоким/очень высоким СС риском, определяемым по шкале SCORE2 без подагры. Таблица SCORE2, принятая Европейским обществом кардиологов в 2021 г, увеличивает в 13,5 раз количество пациентов с высоким и очень высоким рисками, в сравнении с ранее использовавшейся версией SCORE [49].

Подагра, по современным представлениям, увеличивает расчетное значение ССР в 1,5 раза [50]. Поэтому, на основе этого подхода любой пациент с подагрой старше 40 лет с большой вероятностью подлежит лечению статинами. Это положение следует приветствовать, тем более что отмечено увеличение продолжительности жизни пациентов с подагрой под влиянием терапии статинами.

В крупном многолетнем регистровом исследовании оценивался относительный риск смерти в зависимости от факта лечения статинами. Среди 17 018 пациентов с подагрой, начавших прием статинов, в течение 5,0 лет риск кумулятивной смертности был на 16% ниже (ОШ = 0,84, 95% ДИ: 0,79-0,89). Эта протективная связь была сильнее у лиц без предшествующих ССЗ (ОШ = 0,65 против 0,85; для взаимодействия $p=0,02$) [51].

Также позитивный выраженный эффект статинов на кумулятивную летальность подтвержден у пациентов с ХБП от 3 стадии вплоть до терминальной [52]. Это важно, поскольку ХБП является и причиной, и следствием подагрического интерстициального нефрита. В отличие от данных процитированного исследования [52], конкретных сведений в отношении способности УСТ влиять на прогрессирование почечной дисфункции или смертности у пациентов с ГУ и ХБП, в настоящее время нет [53]. Вопрос о том, могут ли статины уменьшать вероятность развития подагры, также претендует на новизну. Связь между применением статинов и риском развития подагры у пациентов с гиперлипидемией изучена в крупном популяционном исследовании [54]. Сравнивались пациенты, регулярно принимающие статины, и две активные группы сравнения (пациенты с нерегулярным приемом статинов и использованием других липидснижающих препаратов). Регулярный прием статинов незначительно снижал риск развития подагры по сравнению с нерегулярным их приемом (ОШ = 0,95; 95% ДИ, 0,90-1,01) и приемом других липидснижающих средств (ОШ = 0,94; 95% ДИ, 0,84-1,04).

Длительность приема статинов более >3 лет соответствовала снижению частоты острого подагрического артрита (ОШ = 0,76; 95% ДИ, 0,64-0,90) по сравнению с нерегулярным применением статинов и по сравнению с использованием других липидснижающих препаратов (ОШ = 0,50; 95% ДИ, 0,37-0,68).

Поэтому защитное преимущество статинов в отношении подагрических приступов не реализуется

при кратковременном их приеме, а наблюдается у тех, кто получает более высокие кумулятивные дозы или имеет большую продолжительность терапии [54]. Механизм подобной взаимосвязи изучен мало, и представляется логичным связать его с хорошо доказанной противовоспалительной активностью этой группы препаратов, в частности, подавлением активности инфламмасы NLRP3, что сопровождается уменьшением IL1 β и IL18 [55]. Возможна также связь со способностью статинов — аторвастатина и симвастатина — уменьшать ГУ, что было показано в двух работах [56, 57]. Необходимость терапии статинами у пациентов с подагрой и с БГУ подтверждается высокой распространенностью атерогенной дислипидемии у них [58]. Надо сказать, что другие липидснижающие препараты, например, бемпедоевая кислота, существенно проигрывают статинам у пациентов с высоким ССР. В недавнем исследовании пациентов с высоким ССР и непереносимостью статинов включение препарата бемпедоевой кислоты в 1,94 раза увеличивало частоту ГУ, в 1,5 раз увеличивало риск случаев подагры и в 1,34 раза риск ухудшения почечной функции [59].

Гипоурикемические и антиподагрические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ2)

иНГЛТ2 в клинической практике дебютировали в качестве сахароснижающих препаратов, поскольку обладают возможностью снижать концентрацию глюкозы крови в степени, сопоставимой с другими гипогликемическими препаратами. Однако выдающиеся кардио- и ренопротективные свойства этих, по сути, метаболитических препаратов, выходят за рамки СД 2. В настоящее время возможность снижать МК крови иНГЛТ2 хорошо изучена и оценивается как один из плеiotропных эффектов, присущих этой группе [60]. У пациентов с СД 2 показано значимое снижение концентрации МК на рекордные 27% под влиянием дапаглифлозина 10 мг/сут. в течение недели, что коррелировало с увеличением фракции ее экскреции с мочой, дополнительно увеличивалась чувствительность к инсулину и функция β -клеток поджелудочной железы [61]. Однако есть данные о том, что способность снижать концентрацию МК крови у пациентов с СД 2 под действием иНГЛТ2 меньше, чем у пациентов без диабета: на 31,48 мкмоль/л и 91,38 мкмоль/л, соответственно [62].

Назначение иНГЛТ2 пациентам с СД 2 и ССЗ приводило к значительному уменьшению активности инфламмасы и снижению IL1 β . Эти препараты, вызывая глюкозурию, способствуют уменьшению доступности глюкозы как источника энергии, липолизу в адипоцитах и продукции кетонов печенью, что сопровождается образованием гидроксibuтировой

кислоты, обладающей ингибирующим действием на инфламмасому [63]. Установлены и другие механизмы ингибирования инфламмасы NLRP3 этими препаратами, в частности, блокада пути активные формы кислорода — NLRP3-каспаза-1 в макрофагах и снижение выработки IL-1 β и IL-18 [64]. Конечно, подагра не является показанием к назначению дапаглифлозина. Однако показанием к его назначению у пациента с подагрой или БГУ без СД 2, без хронической сердечной недостаточности (ХСН), может быть фактор сниженной рСКФ как признак ХБП. Это важно, поскольку подагра сопутствует ХБП в 25% случаев, а ГУ выявляется у 60% таких пациентов [65]. На основе крупного рандомизированного клинического исследования (РКИ), доказавшего ренопротективные эффекты дапаглифлозина DAPA-CKD [66], в 2021 г. официально утверждено показание к его применению: "ХБП у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от ССЗ и госпитализации по поводу сердечной недостаточности"² [67].

От ингибиторов ксантиноксидазы до иНГЛТ2 в лечении пациентов с ХСН и гиперурикемией

Другим частым коморбидным с ГУ и подагрой синдромом признана ХСН [67]. Более того, ГУ может считаться патогенетическим фактором ХСН [68]. Доказано, что ГУ коррелирует со значительным возрастанием риска развития ХСН, и высокий уровень МК в сыворотке является независимым предиктором смерти у пациентов с ХСН [69].

Эти наблюдения стали предпосылками для изучения роли УСТ при ХСН. Однако, в двух наиболее известных из них РКИ: OPT-HF и EXACT-HF не выявлено преимуществ этих препаратов ни в уменьшении смертности, ни в улучшении качества жизни [70, 71]. Как указано выше, новой ступенью в лечении ХСН, в том числе у пациентов с ГУ, оказался новый класс препаратов — иНГЛТ2. В большом метаанализе, включавшем 11 005 пациентов с ХСН независимо от ФВЛЖ и коморбидности по СД 2 исследован эффект дапаглифлозина (РКИ ARA-HF) [72]. Распространенность подагры составила 10,1%. У пациентов с подагрой первичная конечная точка, которая включала СС

смерть и госпитализации по поводу ХСН, наблюдалась чаще (ОШ = 1,15; 95% ДИ, 1,01-1,31).

Добавление дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки статистически значимо уменьшило риск первичной конечной точки в одинаковой степени у пациентов с подагрой (ОШ = 0,84; 95% ДИ, 0,66-1,06) и без нее (ОШ = 0,79; 95% ДИ, 0,71-1,06). Важно отметить, что прием дапаглифлозина снижал потребность в терапии гипоурикемическими препаратами (ОШ = 0,43; 95% ДИ, 0,34-0,53) и колхицином (ОШ = 0,54; 95% ДИ, 0,37-0,80) [73].

Очевидно, что новая группа препаратов демонстрирует другой уровень возможностей в сравнении с классическими ингибиторами ксантиноксидазы именно за счет множественных плейотропных свойств. Возможность уменьшать главные СС исходы у пациентов с СД 2, уникальный ренопротективный эффект, независимый от гликемического статуса, способность профилактировать осложнения ХСН при любом ее фенотипе, урикозурический и противовоспалительный эффекты, позволяют рассматривать препараты иНГЛТ2 как приоритетные при СД2, ХБП и ХСН, в том числе в сочетании с подагрой [74-76]. Хорошая переносимость, отсутствие необходимости титровании дозы, возможность комбинации с основными СС препаратами наряду с клинически значимыми антиподагрическими свойствами — важные преимущества этой группы препаратов [77]. Эти преимущества столь весомы, что для большинства пациентов с БГУ с прямыми показаниями к иНГЛТ2, эти препараты должны иметь приоритет перед УСТ.

Заключение

ГУ должна рассматриваться как один из триггеров воспалительной реакции, реализация которой находится в зависимости от целого ряда внешних и внутренних сопутствующих факторов. Рассмотрение аспектов этих сложных взаимодействий, ставших известными лишь недавно — одна из задач этой статьи, призванной акцентировать внимание на инфламмасоме — ключевой клеточной структуре воспалительного каскада. Это наиболее важно в отношении БГУ, при которой ингибиторы ксантиноксидазы до сих пор не имеют доказанной эффективности, что подчеркивает наличие терапевтических мишеней, более значимых для предотвращения кардиальных и почечных осложнений, чем ГУ.

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

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение № ЛП 002596 от 21.08.2014

References / Литература

1. Varela-Echavarría A, Montes de Oca-Luna R, Barrera-Saldaña HA. Uricase protein sequences: conserved during vertebrate evolution but absent in humans. *FASEB J.* 1988;2(15):3092-6. DOI:10.1096/fasebj.2.15.3192041.
2. Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI et al. Focus on hyperuricemia. The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2023;22(4):3564. (In Russ.) [Драпкина О.М., Мазуров В.И.,

- Мартынов А.И. и др. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(4):3564. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3564.
3. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80:1-11. DOI:10.1016/j.ijim.2020.07.006
4. Li M, Hu X, Fan Y, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:19520. DOI:10.1038/srep19520.
5. Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic Hyperuricemia: Treatment Approaches According to the Risk of Cardiovascular and Renal Events. *Kardiologiya*. 2020;60(12):104-9. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Бессимптомная гиперурикемия: подходы к лечению в аспекте риска развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. *Кардиология*. 2020;60(12):104-9]. DOI:10.18087/cardio.2020.12.n1158.
6. Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of esse-rf epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-9 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153-9]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
7. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1976;295(7):369-77. DOI:10.1056/NEJM197608122950707.
8. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26. DOI:10.1056/NEJM199901143400207.
9. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679-87.e1. DOI:10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
10. Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):207. DOI:10.1186/s12872-016-0379-z.
11. Libov IA, Moiseeva YuN, Komarova AG. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular events in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(9):5194. (In Russ.) [Либов И.А., Моисеева Ю.Н., Комарова А.Г. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5194]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5194.
12. Moon KW. Mortality rate of gout patients has been increased in Korea [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2023;82 Suppl 1 :523-4. DOI:10.1136/annrheumdis-2023-eular.4032.
13. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(1):e58-e70. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30221-6.
14. Kang HS, Lee N-E, Yoo DM, et al. An elevated likelihood of stroke, ischemic heart disease, or heart failure in individuals with gout: a longitudinal follow-up study utilizing the National Health Information database in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1195888. DOI:10.3389/fendo.2023.1195888.
15. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62. DOI:10.1038/nrrheum.2015.91.
16. Peng TC, Wang CC, Kao TW, et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *Biomed Res Int*. 2015;2015:127596. DOI:10.1155/2015/127596.
17. Baldwin W, McRae S, Marek G, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60(4):1258-69. DOI:10.2337/db10-0916.
18. Fang YJ, Wu TY, Lin CL, et al. Effects of Urate-Lowering Therapy on Risk of Hyperlipidemia in Gout by a Population-Based Cohort Study and on *In Vitro* Hepatic Lipogenesis-Related Gene Expression. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8890300. DOI:10.1155/2020/8890300.
19. Lee JS, Seo WJ. What is the diagnostic value of dual-energy computed tomography in patients with clinical diagnosis of gout? *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):40. DOI:10.1186/s42358-21-00198-0.
20. Klausner AS, Halpern EJ, Strobl S, et al. Dual-energy computed tomography detection of cardiovascular monosodium urate deposits in patients with gout. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1019-28. DOI:10.1001/jamacardio.2019.3201.
21. Barazani SH, Chi WW, Pyzik R, et al. Quantification of uric acid in vasculature of patients with gout using dual-energy computed tomography. *World J Radiol*. 2020;12(8):184-94. DOI:10.4329/wjr.v12.i8.184.
22. Strandberg TE, Kovanen PT. Coronary artery disease: 'gout' in the artery? *Eur Heart J*. 2021;42(28):2761-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehab276.
23. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):397-411. DOI:10.1038/nri3452.
24. Punzi L, Scanu A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriate treatment targets. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):66-71. DOI:10.1016/j.autrev.2012.07.024.
25. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:229-65. DOI:10.1146/annurev.immunol.021908.132715.
26. Mylona EE, Mouktaroudi M, Crisan TO, et al. Enhanced interleukin-1 β production of PBMCs from patients with gout after stimulation with Toll-like receptor-2 ligands and urate crystals. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R158. DOI:10.1186/ar3898.
27. Tong Y, Wang Z, Cai L, et al. NLRP3 Inflammasome and Its Central Role in the Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4293206. DOI:10.1155/2020/4293206.
28. Clavijo-Cornejo D, López-Reyes A, Cruz-Arenas E, et al. Inflammasome genes polymorphisms and susceptibility to gout. Is there a link? *Rev Invest Clin*. 2022;74(3):147-55. DOI:10.24875/RIC.21000603.
29. Zhang QB, Qing YF, He YL et al. Association of NLRP3 polymorphisms with susceptibility to primary gouty arthritis in a Chinese Han population. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):235-44. DOI:10.1007/s10067-017-3900-6.
30. Liu YR, Wang JQ, Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1137822. DOI:10.3389/fimmu.2023.1137822.
31. Schlesinger N, Pillinger MH, Simon LS, Lipsky PE. Interleukin-1 β inhibitors for the management of acute gout flares: a systematic literature review. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):128. DOI:10.1186/s13075-023-03098-4.
32. Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.) [Насонов ЕЛ, Елисеев МС. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77.
33. Guo H, Callaway JB, Jenny P-Y, Ting J-P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med*. 2015;21:677-87. DOI:10.1038/nm.3893.
34. Panevin TS, Eliseev MS, Nasonov EL. Urate-lowering drugs in the treatment of gout: The unknown about the known. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):727-37 (In Russ.) [Паневин Т.С., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. Уратснижающие препараты в лечении подагры: неизвестное об известном. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):727-37]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-727-737.
35. Garanin AA, Novichkova NL, Lebedev PA. Prospects of anti-inflammatory and urate-lowering therapy of gout: A vector from the past to the future. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):205-13. (In Russ.) [Гаранин А.А., Новичкова Н.Л., Лебедев П.А. Перспективы противовоспалительной и уратснижающей терапии подагры: вектор от прошлого к будущему. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):205-13]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-205-213.
36. McWherter C, Choi YJ, Serrano RL, et al. Arhalofenatate acid inhibits monosodium urate crystal-induced inflammatory responses through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):204. DOI:10.1186/s13075-018-1699-4.
37. Klück V, Jansen TLTA, Janssen M, et al. Dapansutril, an oral selective NLRP3 inflammasome inhibitor, for treatment of gout flares: an open-label, dose-adaptive, proof-of-concept, phase 2a trial. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(5):e270-e280. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30065-5.
38. Schunk SJ, Kleber ME, März W, et al; eQTGen consortium; BIOS consortium. Genetically determined NLRP3 inflammasome activation associates with systemic inflammation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2021;42(18):1742-56. DOI:10.1093/eurheartj/ehab107.
39. Olsen MB, Gregersen A, Sandanger Ø, et al. Targeting the Inflammasome in Cardiovascular Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(1):84-98. DOI:10.1016/j.jacbs.2021.08.006.
40. Zhang H, Ma Y, Cao R, et al. Soluble uric acid induces myocardial damage through activating the NLRP3 inflammasome. *J Cell Mol Med*. 2020;24(15):8849-61. DOI:10.1111/jcmm.15523.
41. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, et al. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1674-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207984.
42. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv318.
43. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-10. DOI:10.1016/j.jacc.2012.10.027.
44. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al; LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-47. DOI:10.1056/NEJMoa2021372.
45. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J*. 2020;41(42):4092-9. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa659.
46. Shvartz V, Le T, Enginiev S, et al. Colchicine in Cardiac Surgery: The COCS Randomized Clinical Trial. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(10):363. DOI:10.3390/jcd9100363.
47. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Relationship of Interleukin-1 β Blockade With Incident Gout and Serum Uric Acid Levels: Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-42. DOI:10.7326/M18-1167.
48. Nowak MM, Niemczyk M, Florkczyk M et al. Effect of Statins on All-Cause Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Propensity Score-Matched

- Studies. J Clin Med. 2022;11(19):5643. DOI:10.3390/jcm11195643.
49. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). Russian Journal of Cardiology. 2022;27(5):5006 (In Russ.) [Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2022;27(5):5006]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5006.
50. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):31-8. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215315.
51. Keller SF, Rai SK, Lu N, et al. Statin use and mortality in gout: A general population-based cohort study. Semin Arthritis Rheum. 2018;48(3):449-55. DOI:10.1016/j.semarthrit.2018.03.007.
52. Ghayda RA, Lee JY, Yang JW et al. The effect of statins on all-cause and cardiovascular mortality in patients with non-dialysis chronic kidney disease, patients on dialysis, and kidney transplanted recipients: an umbrella review of meta-analyses. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(6):2696-710. DOI:10.26355/eurrev_202103_25433.
53. Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10(10):CD009460. DOI:10.1002/14651858.CD009460.pub2.
54. Lin GL, Lin HC, Lin HL, et al. Association between statin use and the risk of gout in patients with hyperlipidemia: A population-based cohort study. Front Pharmacol. 2023;14:1096999. DOI:10.3389/fphar.2023.1096999.
55. An N, Gao Y, Si Z, et al. Regulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasome, a Novel Immune-Inflammatory Marker in Cardiovascular Diseases. Front Immunol. 2019;10:1592. DOI:10.3389/fimmu.2019.01592.
56. Derosa G, Maffioli P, Reiner Z, et al. Impact of Statin Therapy on Plasma Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs. 2016;76(9):947-56. DOI:10.1007/s40265-016-0591-2.
57. Akbari A, Razmi M, Rafiee M, et al. The Effect of Statin Therapy on Serum Uric Acid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Med Chem. 2023;31(13):1726-39. DOI:10.2174/0929867330666230207124516.
58. Liang J, Jiang Y, Huang Y, et al. The comparison of dyslipidemia and serum uric acid in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: a cross-sectional study. Lipids Health Dis. 2020;19(1):31. DOI:10.1186/s12944-020-1197-y.
59. Uddin N, Syed AA, Ismail SM, et al. Clinical Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in High Cardiovascular Risk Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Curr Probl Cardiol. 2023;48(12):102003. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.102003.
60. Kochanowska A, Rusztyn P, Szczerkowska K, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors to Decrease the Uric Acid Concentration-A Novel Mechanism of Action. J Cardiovasc Dev Dis. 2023;10(7):268. DOI:10.3390/jcdd10070268.
61. Yuan T, Liu S, Dong Y, et al. Effects of dapagliflozin on serum and urinary uric acid levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot trial. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:92. DOI:10.1186/s13098-020-00600-9.
62. Yip ASY, Leong S, Teo YH, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: A systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221083509. DOI:10.1177/20406223221083509.
63. Kim SR, Lee SG, Kim SH, et al. SGLT2 inhibition modulates NLRP3 inflammasome activity via ketones and insulin in diabetes with cardiovascular disease. Nat Commun. 2020;11(1):2127. DOI:10.1038/s41467-020-15983-6.
64. Yang L, Zhang X, Wang Q. Effects and mechanisms of SGLT2 inhibitors on the NLRP3 inflammasome, with a focus on atherosclerosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:992937. DOI:10.3389/fendo.2022.992937.
65. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspa MA, et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. Kidney Int Rep. 2022;8(2):229-39. DOI:10.1016/j.ekir.2022.11.016.
66. Kurata Y, Nangaku M. Dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease. Expert Rev Endocrinol Metab. 2022;17(4):275-91. DOI:10.1080/17446651.2022.2099373.
67. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation 2003;107(15):1991-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
68. Kumric M, Borovac JA, Kurir TT, Božic J. Clinical Implications of Uric Acid in Heart Failure: A Comprehensive Review. Life (Basel). 2021;11(1):53. DOI:10.3390/life11010053.
69. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2014;16(1):15-24. DOI:10.1093/eurjhf/hft132.
70. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al; OPT-CHF investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(24):2301-9. DOI:10.1016/j.jacc.2008.01.068.
71. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. Circulation. 2015;131(20):1763-71. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536.
72. McMurray JJV, 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.
73. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout. JAMA Cardiol. 2023;8(4):386-93. DOI:10.1001/jamacardio.2022.5608.
74. Varadhan A, Stephan K, Gupta R, et al. Growing role of SGLT2i in heart failure: evidence from clinical trials. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(2):147-59. DOI:10.1080/17512433.2022.2051480.
75. Provenzano M, Pelle MC, Zaffina I, et al. Sodium-Glucose Co-transporter-2 Inhibitors and Nephroprotection in Diabetic Patients: More Than a Challenge. Front Med (Lausanne). 2021;8:654557. DOI:10.3389/fmed.2021.654557.
76. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3651. DOI:10.3390/ijms23073651.
77. Yoshida K, Choi HK, Solomon DH. Medications for gout and its comorbidities: mutual benefits? Curr Opin Rheumatol. 2021;33(2):145-54. DOI:10.1097/BOR.0000000000000784.

Сведения об Авторах/About the Authors

Лебедев Петр Алексеевич [Petr A. Lebedev]
eLibrary SPIN 8085-3904, ORCID 0000-0003-3501-2354
Волова Лариса Теодоровна [Larisa T. Volova]
eLibrary SPIN 1499-7910, ORCID 0000-0002-8510-3118

Осина Наталья Константиновна [Natalia K. Osina]
eLibrary SPIN 6054-3300, ORCID 0000-0002-0444-8174
Паранина Елена Владимировна [Elena V. Paranina]
eLibrary SPIN 9256-8661, ORCID 0000-0001-7021-4061

Теория и практика применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов в России

Гапонова Н. И. *, Абдрахманов В. Р.

Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

В развитии артериальной гипертензии (АГ) важную роль играет активация симпатической нервной системы. Антигипертензивные препараты центрального действия способствуют устранению гиперсимпатикотонии. Селективный агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин успешно применяется в лечении пациентов с АГ. В обзорной статье представлены данные об антигипертензивной эффективности моксонидина, возможности его использования в комбинированной терапии для снижения повышенного уровня артериального давления (АД). Показана эффективность применения моксонидина у пациентов с избыточной массой тела, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, у женщин в постменопаузе. В дополнение к снижению уровня АД у пациентов с ожирением моксонидин уменьшает уровень лептина в плазме крови и повышенную симпатическую активность, что способствует снижению массы тела. У пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и сахарным диабетом 2 типа применение моксонидина наряду с антигипертензивным эффектом сопровождалось дополнительным положительным влиянием на повышенную вариабельность АД, способствуя нормализации суточного профиля АД, снижению утреннего подъема уровня АД. Отмечено благоприятное влияние моксонидина на углеводный обмен, чувствительность тканей к инсулину. Назначение моксонидина пациенткам с АГ в пери- и постменопаузе наряду с эффективным контролем уровня сопровождалось существенным улучшением качества жизни. У пациенток с АГ и остеопенией в период менопаузы моксонидин приводил к усилению процессов костеобразования, что способствует снижению риска развития или прогрессирования остеопении и остеопороза. При наличии сопутствующей патологии — хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, деменции у пожилых пациентов применение моксонидина наряду с антигипертензивным действием приводило к улучшению качества жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, агонист имидазолиновых рецепторов, моксонидин, метаболический синдром, резистентная АГ, хроническая болезнь почек.



Для цитирования: Гапонова Н. И., Абдрахманов В. Р. Теория и практика применения селективного агониста имидазолиновых рецепторов в России. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):340-348. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3058. EDN LDIVES

Theory and practice of selective imidazoline receptor agonist use in Russia

Gaponova N. I. *, Abdrakhmanov V. R.

Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Activation of the sympathetic nervous system plays an important role in arterial hypertension (AH) development. Antihypertensive drugs of central action contribute to the elimination of sympathetic activation. The selective imidazoline receptor agonist moxonidine has been successfully used in the treatment of patients with hypertension. The review article presents data on the antihypertensive efficacy of moxonidine, the possibility of its use in combination therapy to reduce elevated blood pressure (BP). The effectiveness of moxonidine in overweight patients, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and postmenopausal women is shown. In addition to lowering blood pressure in obese patients, moxonidine reduces plasma leptin levels and weakens sympathetic overactivity, which contributes to weight loss. In patients with metabolic syndrome — obesity, type 2 diabetes mellitus, the use of moxonidine, along with the antihypertensive effect, was accompanied by an additional positive effect on increased variability in blood pressure levels, contributing to the normalization of the daily blood pressure profile, eliminating the morning rise in blood pressure levels. The beneficial effect of moxonidine on carbohydrate metabolism and tissue sensitivity to insulin was noted. The administration of moxonidine to patients with hypertension and menopausal syndrome in peri- and postmenopause, along with effective level control, was accompanied by a significant improvement in the quality of life. In patients with hypertension and osteopenia during menopause, moxonidine led to increased bone formation processes, which helps reduce the risk of developing or progressing osteopenia and osteoporosis. The article focuses on additional indications for the use of moxonidine. In the presence of concomitant pathology — chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, dementia in elderly patients, the use of moxonidine, along with antihypertensive action, led to an improvement in the quality of life.

Keywords: arterial hypertension, imidazoline receptor agonist, moxonidine, metabolic syndrome, resistant hypertension, chronic kidney disease.

For citation: Gaponova N. I., Abdrakhmanov V. R. Theory and practice of selective imidazoline receptor agonist use in Russia. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):340-348. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3058. EDN LDIVES

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): nade-gaponova@yandex.ru

Received/Поступила: 10.05.2024

Review received/Рецензия получена: 23.05.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенный модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска и одна из ведущих причин летальности, на которую приходится почти 11 млн смертей в год во всем мире [1]. Как систолическая, так и диастолическая АГ независимо связаны с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Снижение повышенного артериального давления (АД) уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от всех причин, вне зависимости от пола и этнической принадлежности пациентов [2, 3]. Однако осведомленность о заболевании и контроль АД остаются низкими во всем мире: так, 47% женщин и 38% мужчин с АГ получали антигипертензивную терапию и только 23% женщин и 18% мужчин достигли контроля АД [2]. В то же время высокое АД вызывает поражение органов-мишеней и повышает риск хронической болезни почек (ХБП) и инсульта вместе с другими факторами риска ССЗ [4]. Одним из терапевтических антигипертензивных агентов является препарат нового поколения центрального действия моксонидин, селективный агонист имидазолиновых рецепторов подтипа 1 (I1), обнаруженных в продолговатом мозге [5]. Помимо своих антигипертензивных свойств, моксонидин может оказывать благоприятный эффект на контроль гликемии и резистентности к инсулину, снижение массы тела и уровней липидов, представляя собой средство для лечения не только АГ, но и сопутствующих заболеваний [6, 7].

Пациенты с АГ и метаболическим синдромом, абдоминальным ожирением

Распространенность как ожирения, так и АГ увеличивается. Избыточная масса тела связана с более короткой продолжительностью жизни, в основном из-за сердечно-сосудистых осложнений, развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и повышенного риска канцерогенеза. Сообщается, что почти 60-70% пациентов с ожирением имеют повышенное АД, в связи с чем подвергаются дополнительному риску ССЗ [8, 9]. Таким образом, актуален вопрос поиска новых терапевтических стратегий АГ, направленных в том числе против ожирения.

Патогенез АГ при ожирении сложен, однако одной из составляющих является гиперактивность симпатической нервной системы. Адипоциты вырабатывают множество различных адипокинов, участвующих в модуляции воспаления и различных метаболических процессах, однако в норме эффекты адипокинов уравниваются [10, 11]. Увеличение жировой массы связано со снижением уровня адипонектина и, таким образом, способствует резистентности

к инсулину. Глюкокортикоиды, действующие в жировой ткани, вероятно, способствуют АГ за счет повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Регуляторы симпатического тонуса, а также анорексигенные и орексигенные нейропептиды, такие как лептин и нейропептид Y, вероятно, вносят вклад в патогенез АГ, связанной с ожирением, способствуя активации симпатической нервной системы [12-14].

Кроме того, у пациентов с избыточной массой тела часто наблюдается высокий уровень инсулина. Инсулин способен опосредованно стимулировать симпатическую нервную систему, поэтому также является вероятным фактором в патогенезе АГ при абдоминальном (центральном) ожирении, что подтверждается исследованиями, демонстрирующими одновременное снижение АД и активности симпатической нервной системы при снижении уровня инсулина при помощи низкокалорийной диеты у пациентов с ожирением. Кроме того, инсулин оказывает прямое действие на почки, стимулируя реабсорбцию натрия и увеличивая его задержку за счет прямого взаимодействия с почечными канальцами. Таким образом, гиперинсулинемия способствует повышению АД за счет увеличения задержки натрия [15-17].

Было показано, что новые агонисты имидазолиновых рецепторов, такие как моксонидин, хорошо переносятся и эффективны в снижении АД. Кроме того, в дополнение к снижению АД лечение моксонидином улучшает чувствительность к инсулину у пациентов с ожирением и АГ, а также снижает уровень лептина в плазме и ослабляет симпатическое перенапряжение, что может в том числе приводить к снижению массы тела. АД-снижающий эффект моксонидина при этом был сравним с таковым у амлодипина [18]. В одном из исследований сравнивали моксонидин в дозе 0,2 мг/сут с амлодипином в дозе 5 мг/сут у пациентов с АГ и ожирением в течение 24 недель. Оценивали уровни норадреналина, инсулина натощак и лептина в плазме крови исходно и после окончания периода лечения. Применение моксонидина приводило не только к эффективному контролю АД, но и к снижению концентрации норадреналина, инсулина натощак и лептина [18].

Исследования, проведенные в России, также подтвердили и расширили знания о влиянии моксонидина на инсулинорезистентность. В одном из исследований у пациентов с легкой или умеренной АГ моксонидин снижал уровень инсулина после нагрузки глюкозой так же, как в контрольной группе пациентов, получавших метформин [19]. В то же время, между группами существовало значимое различие: в отличие от пациентов, получавших моксонидин, у пациентов, принимавших метформин, была зарегистрирована нарушенная толерантность к глюкозе.

В Российской Федерации было проведено двойное слепое исследование ALMAZ для оценки влияния моксонидина 0,4 мг/сут и метформина 1000 мг/сут.

в течении 16 недель на контроль гликемии у пациентов с избыточной массой тела, АГ легкой степени, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе, а также у пациентов с бессимптомным СД2, для лечения которого назначали только диету [20].

Первичной конечной точкой была средняя площадь под фармакокинетической кривой (area under curve, AUC — параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение наблюдения) для инсулина. Было выявлено, что моксонидин статистически значительно снижал AUC инсулина по сравнению с исходным значением в популяции *per protocol* $p=0.025$), тогда как влияние метформина было незначимо, различие между группами составило 16,2% (95% доверительный интервал [ДИ] 0,10-0,35). Следует отметить, что оба препарата статистически значимо и в одинаковой степени улучшали показатели чувствительности к инсулину, но механизмы, лежащие в основе этих изменений, различны. Моксонидин улучшал чувствительность к инсулину путем снижения уровня инсулина в плазме крови, но очень мало влиял на уровень глюкозы, в то время как метформин снижал уровень глюкозы, но не снижал, но не снижал уровень инсулина [20].

В другом исследовании были получены данные о положительном влиянии моксонидина в монотерапии и комбинации с рамиприлом на уровень АД и метаболические параметры у пациентов с АГ и гипергликемией натошак [21]. Метаанализ 2016 г., в котором сравнивали активность селективных агонистов имидазолиновых I1-рецепторов и блокаторов кальциевых каналов, продемонстрировал сопоставимую антигипертензивную эффективность, однако агонисты имидазолиновых I1-рецепторов обладали большей эффективностью в отношении контроля инсулина в плазме натошак и инсулинорезистентности [22]. Кроме того, прием моксонидина и рилменидина приводил к значимому снижению уровня триглицеридов в плазме крови.

Особое значение у пациентов с АГ и метаболическим синдромом имеет и вариабельность уровня АД. Сравнительное исследование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла и моксонидина у пациентов с АГ в сочетании с метаболическим синдромом — ожирением, СД2, дислипидемией — продемонстрировало сопоставимый антигипертензивный эффект препаратов [23]. Однако только моксонидин показал дополнительное положительное влияние на повышенную вариабельность АД, способствовал нормализации суточного профиля АД, снижению утреннего подъема АД.

Таким образом, множество клинических исследований, проведенных в последние десятилетия, подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и благоприятное влияние моксонидина на

показатели метаболизма и вариабельности АД у пациентов с АГ. Исследования показали, что применение моксонидина связано не только со снижением АД, но и с уменьшением избыточной массы тела, а также улучшением показателей липидного и углеводного обмена [24].

Женщины с АГ в пери- и постменопаузе

В период пери- и постменопаузы у многих женщин появляются вазомоторные симптомы, которые могут повлиять на обычную повседневную деятельность. Со снижением уровня эстрогенов риск ишемической болезни сердца и АГ повышается [25]. Эстрогены выполняют важные функции во внегонадных тканях, таких как печень, мышцы и головной мозг. В связи с этим, понимание клеточно-специфических эффектов воздействия эстрогенов необходимо для изучения физиологических и патологических изменений при старении, а также для разработки новых терапевтических средств для профилактики и лечения болезней сердца и сосудов. Таким образом, дефицит эстрогенов, который сопровождается многочисленными структурными изменениями в организме человека, приводит к увеличению риска ССЗ. Кроме того, женщины в постменопаузе могут быть особенно предрасположены к развитию метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых последствий, в том числе резистентной АГ [25, 26].

Считается, что защитная роль эстрогенов против ССЗ у женщин в детородном возрасте, по крайней мере, частично связана с эстрадиолом, который усиливает ангиогенез и вазодилатацию, а также снижает воздействие активных форм кислорода, окислительный стресс и фиброз [26]. Снижение эндотелиальной функции начинается в ранней менопаузе, даже до появления признаков субклинического атеросклероза. Этот механизм может быть вовлечен в патофизиологию "неустановленной" боли в груди и одышки, которые часто называют стрессом или проявлением менопаузального синдрома. Однако у женщин с такой болью в грудной клетке риск развития ишемической болезни сердца в последующие 5-7 лет увеличивается в два раза [27, 28]. Жировая масса также увеличивается, преимущественно в центральной и висцеральной областях. Адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, а отток свободных жирных кислот в печень приводит к образованию активных форм кислорода [29].

Учитывая особенности АГ у женщин в пери- и постменопаузе, а именно: снижение уровня эстрогенов, наличие абдоминального ожирения, метаболического синдрома приводит к хронической активации симпатической нервной системы. В связи с этим целесообразно рассмотреть применение у таких пациенток селективных агонистов имидазолиновых I1-рецепторов ввиду их положительного воздействия на

метаболические показатели, рассмотренного выше [30, 31].

Действительно, в исследовании с участием 68 женщин в постменопаузе с АГ I-II степеней моксонидин показал себя как эффективный препарат для контроля АД [31]. Уже через месяц после начала применения препарата у пациенток с кризовым повышением АД значительно уменьшились число кризов и лабильность АД, а через три месяца кризы практически отсутствовали. В то же время, моксонидин снизил среднюю частоту сердечных сокращений на 11,2%, средний индекс массы тела — на 10,5% [31].

Следует отметить, что моксонидин, уменьшая активность симпатической нервной системы, является вегетативным корректором, также обладает легким седативным эффектом, что может быть необходимо для контроля проявлений так называемого "климактерического синдрома".

Совместное применение моксонидина с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов способствует уменьшению связанных с лечением этими препаратами нежелательных явлений ввиду снижения активации симпатической нервной системы.

В многонациональном открытом наблюдательном исследовании MERSY участвовали 5603 пациента (per protocol = 4916), 1856 из них были женщины в постменопаузе [32]. Частота ответа была значительно выше среди более молодых пациентов и женщин до менопаузы, однако в целом терапия моксонидином сопровождалась значительным улучшением качества жизни у 87,5% женщин с АГ и климактерическим синдромом, что приводило к повышению физической активности.

Также выявлено положительное влияние моксонидина на показатели костного обмена и плотность костной ткани у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы. Применение моксонидина способствовало усилению процесса костеобразования, что позволяло снизить риск развития или прогрессирования остеопении и остеопороза у пациенток с АГ в постменопаузе [33].

Таким образом, фармакотерапия АГ моксонидином не только эффективно снижает АД, но и позволяет контролировать проявления климактерического синдрома и улучшает качество жизни, снижая при этом сердечно-сосудистый риск.

Стресс-индуцированная АГ и пациенты с АГ и изменением когнитивных функций

Психосоциальный стресс является одним из факторов, связанных с повышением уровня АД. Острая стрессовая реакция, представляющая собой каскад физиологических процессов в определенной ситуации, хорошо описана в литературе [34, 35], однако существенно меньше известно о том, как ре-

акция на стресс со временем переходит в патологические изменения, способствуя развитию и прогрессированию ССЗ. Связанные со стрессом изменения симпатико-парасимпатического баланса и тонуса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему как за счет ускорения атеросклеротического процесса, так и за счет ранних сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий [34]. Патологическое воздействие на прогрессирование атеросклероза также может быть связано с повторяющимся или хроническим стрессом. Среди пациентов, у которых уже имеется большое количество атеросклеротических бляшек, множественные связанные со стрессом механизмы могут действовать как триггеры. Распространенным событием является разрыв или разрушение фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки в сочетании с активным воспалением и гиперкоагуляцией [36].

Физиологические изменения, вызванные стрессом, включают: увеличение уровней провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, способствующих дестабилизации атеросклеротических бляшек и хемотаксису моноцитов; высвобождение тканевого фактора; повышение вязкости крови; активацию тромбоцитов и увеличение уровней факторов свертывания крови и фибринолитических факторов, а также продукции фибриногена в печени; системную вазоконстрикцию и повышение уровня АД; увеличение частоты возбуждения синусового узла и скорости атриовентрикулярной проводимости; изменение баланса между симпатической и парасимпатической регуляцией сердца в пользу первой; увеличение потребления кислорода миокардом [34]. Кроме того, стрессовые состояния часто связаны с более интенсивным курением, что также увеличивает риск ССЗ [37].

Основные триггеры стресс-индуцированных физиологических реакций — адреналин и норадреналин. В связи с этим, при стресс-индуцированной АГ целесообразно применение препарата, который обладает не только антигипертензивным эффектом, но и способствует снижению адреналина и норадреналина [38]. В исследовании A. F. Sanjuliani и соавт. моксонидин снижал уровень адреналина в плазме крови в положении лежа с $63,2 \pm 6,6$ пг/мл до $49,0 \pm 6,7$ пг/мл [18].

Важным симптомом, также связанным со стрессом, является нарушения сна. В исследованиях показано, что небольшая продолжительность сна является фактором риска развития АГ, а риск АГ снижался на 0,32 на каждый час удлинения времени сна [38]. Систематический обзор 13 исследований с участием 225 858 участников также выявил значимую связь между короткой продолжительностью сна и АГ (относительный риск (ОР) 1,23, 95% ДИ 1,06-1,42, $p=0,005$) [38]. В связи с этим, коррекция баланса вегетативной нервной системы моксонидином за счет

снижения активности симпатической активации также может способствовать улучшению качества жизни и здоровья пациентов.

Стресс также связан с когнитивными нарушениями [40]. Однако это не единственный фактор: ввиду увеличивающейся с возрастом заболеваемости ССЗ когнитивные нарушения могут часто сопутствовать АГ. Высокий уровень АД способствует повреждению тканей головного мозга, ускоряет атрофические процессы и способствует нейровоспалительным поражениям. В дополнение к прямому воздействию на структуры мозга и микроциркуляторное русло, АГ является фактором риска других синдромов, связанных с поражением органов-мишеней [41].

Самая сильная связь со снижением когнитивных функций и возникновением деменции обнаружена у пациентов с АГ в среднем возрасте. Так, мета-анализ данных более чем 2 млн человек показал статистически значимую связь АГ в среднем возрасте (ОР 1,20, 95% ДИ 1,06-1,35), повышенного систолического АД (ОР 1,54, 95% ДИ 1,25-1,89) и повышенного диастолического АД (ОР 1,50, 95% ДИ 1,05-2,16) с риском развития деменции [42]. В этом анализе риск возникал при систолическом АД выше 130 мм рт.ст.

Исследования демонстрируют умеренное преимущество снижения АД в отношении развития деменции или когнитивных нарушений. Величина относительного снижения риска развития деменции в результате снижения АД в клинических исследованиях колеблется от 7% до 10% [43]. В то же время, резкое снижение АД также может быть связано с развитием когнитивных нарушений, в особенности, в более позднем возрасте. Это наблюдение позволяет предположить, что церебральная перфузия играет значительную роль в развитии деменции и что связь между АД и развитием когнитивных нарушений не является линейной [40].

В российской практике имеется опыт успешного применения препарата физиотенз у пожилых пациентов с эссенциальной АГ: прием препарата обеспечивал снижение АД, а также вызывал обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшал патогенное влияние АГ на функционирование префронтальных структур мозга (что проявлялось в точности запоминания и параметров мышления), а также улучшал качество жизни [44].

Пациенты с АГ и ХБП

АГ и ХБП часто сопутствуют друг другу, и взаимосвязь между этими двумя патофизиологическими состояниями носит двунаправленный характер. Стойко повышенное АД может ускорить прогрессирование ХБП, а прогрессивное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наоборот, препятствовать достижению адекватного контроля АД.

Сосуществование неконтролируемой АГ и ХБП значительно увеличивает риск ССЗ, являющихся наиболее важной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП.

Большинству пациентов с ХБП требуется несколько препаратов для достижения адекватного контроля АД. Использование блокаторов РААС в качестве терапии первой линии поддерживается всеми основными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ. Терапия второй и третьей линий может включать блокатор кальциевых каналов, диуретик и их комбинацию. При этом при терапии диуретиками у пациентов с ХБП обычно требуются высокие дозы. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики противопоказаны и неэффективны при СКФ ниже 30 мл/мин.

Ряд механизмов связан с развитием АГ и ХБП и влияет на их лечение. Повышение симпатического тонуса, вызванное афферентными сигналами почек с функционально сниженной активностью, способствует развитию АГ при ХБП. Необходимо отметить, что РААС активна на любой стадии ХБП, увеличивая свою активность по мере снижения СКФ, что способствует задержке натрия и воды в организме [45].

Несмотря на отсутствие рекомендации применения моксонидина у пациентов с ХБП в Российских рекомендациях 2020 г. по артериальной гипертензии у взрослых, следует отметить его плеiotропные эффекты, которые могут быть полезны при применении у пациентов с болезнями почек. Так, в одном из исследований моксонидин эффективно снижал экскрецию альбумина с мочой у пациентов с эссенциальной АГ, ассоциированной с микроальбуминурией [46]. В другом исследовании отмечалось увеличение времени до наступления терминальной почечной недостаточности у пациентов с ХБП при комбинированной терапии с моксонидином [47-48]. Это крайне важный факт в контексте пациентов с низкой СКФ (<30 мл/мин), так как у таких пациентов может возникнуть необходимость в отмене ингибиторов РААС.

В России также имеется успешный опыт применения моксонидина у пациентов с ХБП. Так, в исследовании с участием пациентов в возрасте 35-65 лет с АГ и ХБП 5 стадии 12-недельный курс лечения препаратом привел к снижению уровней систолического АД до и после процедуры гемодиализа [49]. Кроме того, трехмесячный курс приводил к улучшению качества жизни по показателям эмоционального благополучия, эмоционально-ролевого ограничения, социального функционирования и витальности (опросник KDQOL-SF).

Аналогичные результаты были продемонстрированы при лечении пациентов с ХБП 5 стадии, развившейся на фоне СД2, и находящихся на перитонеальном диализе [50]. Таким образом, показана возможность применения моксонидина у пациентов с ХБП на любых стадиях.

Пациенты с АГ и хронической обструктивной болезнью легких

В ряде исследований показана возможность применения моксонидина для лечения АГ у пациентов с сопутствующей патологией. Так, моксонидин эффективно снижает повышенный уровень АД у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). У таких пациентов часто возникают проблемы при назначении иАПФ и бета-адреноблокаторов, данные препараты нередко провоцируют кашель и бронхообструкцию. На фоне лечения моксонидином у пациентов, страдающих АГ и ХОБЛ, систолическое АД и диастолическое АД снизились на 15,4% и 17,4%, соответственно. Большинство пациентов достигло целевого уровня АД с одновременным улучшением гемодинамики как в большом, так и в малом круге кровообращения [51].

Резистентная АГ и препараты центрального действия

Согласно клиническим рекомендациям 2020 г. [52], диагноз резистентной АГ устанавливается на основании следующих критериев:

- Соблюдение мероприятий по изменению образа жизни и лечение с использованием оптимальных (или максимально переносимых) доз трех и более лекарственных препаратов, включая иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)
- блокаторы кальциевых каналов и диуретик, не приводят к снижению систолического и диастолического АД до значений <140 мм рт.ст. и/или менее 90 мм рт.ст. соответственно;
- неадекватность контроля АД, подтвержденная с помощью суточного или домашнего мониторингирования уровня АД;
- подтверждена приверженность пациента к лечению;
- исключены причины псевдорезистентности и причины вторичной АГ.

Всем пациентам с резистентной АГ рекомендовано усиление мероприятий по изменению образа жизни, особенно употребления соли и добавление к проводимой терапии спиронолактона 25-50 мг/сут для достижения уровня АД, или бета-адреноблокатора, или моксонидина или альфа-адреноблокатора.

Важно отметить, что резистентная АГ тесно связана с ХБП [46]. Так, ее распространенность в 2-3 раза выше у пациентов с ХБП средней и тяжелой степени, чем в общей популяции. Однако доступные терапевтические возможности для этой подгруппы пациентов мало применимы [52-54]. Согласно метаанализу, выполненному по данным Cochrane Collaboration, у пациентов с альбуминурической ХБП применение спиронолактона в комбинации с иАПФ или БРА (или с обоими типами препаратов) связа-

но с 2,17-кратным увеличением частоты гиперкалиемии и 5,14-кратным повышением риска гинекомастии [55].

Альтернативным терапевтическим вмешательством может быть назначение хлорталидона. Подгрупповой анализ исследования CLICK, включавший данные 113 пациентов с резистентной АГ, показал, что по сравнению с плацебо хлорталидон снижал среднесуточное амбулаторное систолическое АД на 13,9 мм рт.ст. через 3 месяца лечения [56]. В отличие от спиронолактона, риск гиперкалиемии при приеме хлорталидона практически отсутствует. Однако его применение также связано с нежелательными явлениями и требует тщательного контроля АД, электролитов сыворотки и функции почек.

Применение бета-адреноблокаторов не рекомендовано для использования в монотерапии или в качестве препаратов первой линии в фармакотерапии неосложненной АГ [57, 58]. Однако эффективность этих препаратов доказана, в связи с чем их следует рассматривать для лечения АГ у пациентов с особыми показаниями, в частности у пациентов с резистентной АГ, когда спиронолактон либо противопоказан, либо не переносится [59].

В таких сложных клинических случаях можно рассмотреть применение моксонидина. Действительно, в исследовании с участием пожилых пациентов с резистентной АГ моксонидин показал свою эффективность в качестве дополнительной терапии: снижение дневного систолического АД составило $15,4 \pm 8,9$ мм рт.ст., дневного диастолического АД — $7,4 \pm 5,9$ мм рт.ст. с хорошей переносимостью препарата [44]. В другом исследовании с участием пациентов с резистентной АГ без выявленных коморбидных состояний, применение моксонидина и бисопролола также приводило к статистически значимому снижению показателей АД, начиная с 3 месяца лечения, при этом моксонидин превосходил по своей эффективности бисопролол [60].

В Российских клинических рекомендациях отмечается целесообразность добавления группы агонистов имидазолиновых рецепторов к терапии ряда пациентов при недостаточной эффективности классических комбинаций. Как показал опрос врачей, при неэффективности стандартной терапии в России чаще, чем в других странах, при лечении пациентов с гипертонической болезнью добавляется моксонидин в качестве резерва [61-62].

Ситуационное применение при неконтролируемой АГ

Уникальность оригинального моксонидина состоит в том, что он не только используется в плановой терапии пациентов с АГ, но и широко применяется для снижения избыточно повышенного артериального давления при неконтролируемой АГ.

При недостаточном контроле АД течение АГ может сопровождаться внезапно выраженным индивидуальным повышением уровня АД. Так, общее число вызовов скорой медицинской помощи в Москве за год в связи с АГ превышает 400 тыс., при этом каждый пятый из них связан с внезапным повышением уровня АД [63, 64]. При этом частота повторных вызовов, то есть вызовов к одному и тому же пациенту в течение 24 часов с момента первого вызова, к пациентам с АГ может составлять до 33%, а основную долю составляют пожилые люди (в возрасте 61–80 лет).

При лечении таких пациентов необходимо учитывать фармакологические особенности препаратов. Известно, что моксонидин обладает быстрым началом действия с достижением максимальной концентрации в сыворотке крови примерно через час, коротким периодом полувыведения в 2,5 часа, отсутствием метаболизма при первом прохождении через печень, что обеспечивает высокую биодоступность. Кроме того, при приеме внутрь всасывается около 90% дозы препарата, а прием пищи не влияет на его фармакокинетику. В то же время, важно отметить, что моксонидин снижает АД плавно, без резкого снижения [65].

Основная цель врача в ситуации неконтролируемой АГ состоит в том, чтобы определить, у каких пациентов проявляются симптомы поражения органов-мишеней и требуется немедленное лечение. Резкого снижения АД, как правило, следует избегать ввиду риска значимого снижения перфузии органов-мишеней [66]. Согласно клиническим рекомендациям, необходимо обеспечить быстрое, но не более чем на 25% от исходных значений снижение АД в течение первого часа. Согласно данным исследования 2011 г., моксонидин эффективно снижал АД при умеренном и выраженном повышении и высокой симпатической активности, при этом степень снижения АД не превышала 25% от исходного уровня через 60 минут после начала терапии [67]. Таким образом, моксонидин плавно снижает АД уже в течение 30 минут и эффективен в том числе при кризах с высокой симпатической активностью [68].

Оригинальный моксонидин и дженерические препараты

Помимо оригинального препарата физиотенза, в Российской Федерации зарегистрировано несколько дженериков моксонидина. Такие препараты могут различаться по терапевтической эффективности, по

времени достижения достаточного эффекта и по развитию нежелательных явлений [68].

К числу наиболее популярных дженериков относятся тензотран и моксарел. Сравнительный анализ оригинального моксонидина (физиотенза) и указанных дженериков подтвердил одинаковую эффективность и безопасность препаратов [69].

Нежелательные явления при применении как оригинального моксонидина (физиотенза,) так и дженериков (тензотрана и моксарела) встречаются редко и выражены умеренно [69]. Вместе с тем, по сравнению с дженериками, оригинальный моксонидин имеет преимущество по эффективности и скорости снижения АД.

Заключение

Применение препарата центрального действия моксонидина у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями, женщин в пери- и постменопаузе, возможно на любом этапе терапии АГ, в том числе в комбинации с блокатором РААС и антагонистом кальция; или в комбинации с блокатором РААС и тиазидоподобным/тиазидным диуретиком. Моксонидин обладает положительным влиянием на чувствительность клеток к инсулину, показатели липидного спектра, а также имеет органопротективное, нефропротективное действие и способствует снижению массы тела, что является дополнительным фактором, позволяющим контролировать АД и способствует снижению сердечно-сосудистого риска. При неконтролируемой АГ, в случае резкого внезапного подъема АД, сопровождающегося клиническими симптомами и без острого поражения органов-мишеней, возможен прием моксонидина в качестве "ситуационной" терапии для купирования данного состояния, поскольку антигипертензивный эффект наступает в течение 30 минут после приема, при этом не связан с резким снижением АД.

Имеются дополнительные показания для применения моксонидина. При наличии у пациентов сопутствующей патологии — ХОБЛ, ХБП, деменции у пожилых пациентов, применение моксонидина наряду с антигипертензивным действием приводит к улучшению качества жизни.

Отношения и Деятельность. Публикация статьи поддержана компанией Эбботт, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities. The publication of the article was supported by Abbott, which did not influence the authors' own opinions.

References / Литература

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
2. Egan BM, Li J, Sutherland SE, et al. Hypertension Control in the United States 2009 to 2018: Factors Underlying Falling Control Rates During 2015 to 2018 Across Age- and Race-Ethnicity Groups. *Hypertension*. 2021;78(3):578–87. DOI:10.1161/Hypertensionaha.120.16418.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
4. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899–911. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
5. Lin X, Qi Q, Zheng Y, et al. Neuropeptide Y genotype, central obesity, and abdominal fat distribution: the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(2):514–9. DOI:10.3945/ajcn.115.107276.
6. Karlafti EF, Hatzitolios AI, Karlaftis AF, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: an update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Bioallied Sci*. 2013;5(4):253–6. DOI:10.4103/0975-7406.120067.
7. Edwards LP, Brown-Bryan TA, Mclean L, Ernsberger P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(4):199–208. DOI:10.1111/j.1755-5922.2011.00268.x.
8. Jordan J, Engeli S, Redon J, Nilsson PM, et al; European Society of Hypertension Working Group on Obesity. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives. *J Hypertens*. 2007;25(4):897–900. DOI:10.1097/HJH.0b013e328051b510.
9. Comerma-Steffensen S, Grann M, Andersen CU, et al. Cardiovascular effects of current and future anti-obesity drugs. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(3):493–504. DOI:10.2174/1570161112666140423223529.
10. Lim S, Quon MJ, Koh KK. Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):721–8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.051.
11. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):531–8. DOI:10.1016/J.jacc.2006.08.061.
12. Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991–1006. DOI:10.1161/Circresaha.116.305697.
13. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33(5):386–93. DOI:10.1038/hr.2010.9.
14. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(4):567–84. DOI:10.1152/ajpendo.00315.2011.
15. Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension*. 1991;17(5):669–77. DOI:10.1161/01.hyp.17.5.669.
16. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;25 (4 Pt 1):560–3. DOI:10.1161/01.hyp.25.4.560.
17. Scherrer U, Randin D, Tappy L, et al. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994;89(6):2634–40. DOI:10.1161/01.cir.89.6.2634.
18. Sanjuliani AF, De Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract*. 2006;60(5):621–629. DOI:10.1111/j.1368-5031.2006.00951.x.
19. Almazov V, Shlyakhto E, Blagosklonnaya Y et al. Insulin resistance and arterial hypertension. The influence of moxonidine and metformin therapy. *J Hypertens*. 2000;18:S12. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5195.
20. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(4):456–65. DOI:10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x.
21. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):359–67. DOI:10.1185/030079904125002991.
22. Hiremath SB, Gandigawad P. Effects of selective imidazolin-1 receptor agonists' vs Dihydropyridine calcium channel blockers on insulin resistance in patients of hypertension with metabolic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2016;5(2):394–401. DOI:10.18203/2319-2003.IJBCP20160751.
23. Gapon LI, Petelina TI, Zhevagina IA, Alexandrovich E. Moxonidine in treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome. *Medical alphabet*. 2019;1(3):17–22. (In Russ.) [Гapon Л.И., Петелина Т.И., Жевагина И.А., Александрович Е.Л. Моксонидин в терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом. Медицинский алфавит. 2019;1(3):17–22.]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-17-22.
24. Chubenko EA, Belyaeva OD, Bazhenova EA, et al. Moxonidine in metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2014;20(2):128–35. (In Russ.) [Чубенко Е.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А., и др. Опыт применения моксонидина у больных метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2014;20(2):128–35]. DOI: 10.18705/1607-419X-2014-20-2-128-135.
25. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967–84. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa1044.
26. Ryzkowska K, Adach W, Janikowski K, et al. Menopause and women's cardiovascular health: is it really an obvious relationship? *Arch Med Sci*. 2023;19(2):458–66. DOI:10.5114/aoms/157308.
27. Robinson JG, Wallace R, Limacher M, et al. Cardiovascular Risk in Women With Non-Specific Chest Pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *Am J Cardiol*. 2008;102(6):693–9. DOI:10.1016/j.amjcard.2007.12.044.
28. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):843–50. DOI:10.1001/archinternmed.2009.50.
29. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017;23(3):300–21. DOI:10.1093/humupd/dmw045.
30. Polyakova EA, Konradi AO, Baranova EI, et al. Hypertension in peri- and postmenopausal women: mechanisms, management, observation. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5729. (In Russ.) [Полякова Е.А., Конради А.О., Баранова Е.И., и др. Артериальная гипертензия у женщин в пери- и постменопаузальный период: особенности патогенеза, лечения, наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2024;29(1):5729.]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5729.
31. Bakhshaliev AB, Sabzalieva GM, Dzhakhangirov TS. An imidazoline receptor agonist, moxonidine, in optimization of arterial hypertension treatment among postmenopausal women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(1):37–44. (In Russ.) [Бахшалиев А.Б., Сабзалиева Г.М., Джухангиров Т.Ш. Оптимизация терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с использованием агониста имидазолиновых рецепторов — моксонидина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(1):37–44].
32. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:541689. DOI:10.1155/2013/541689.
33. Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Bazaeva EV, et al. New possibilities of using moxonidin for blood pressure control in female patients with osteopenia. *Kardiologia*. 2018;58(75):36–45. (In Russ.) [Дудинская Е.Н., Ткачёва О.Н., Базаева Е.В., и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. Кардиология. 2018;58(75):36–45]. DOI:10.18187/cardio.2508.
34. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*. 1998;338(3):171–9. DOI:10.1056/NEJM199801153380307.
35. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet*. 2007;370(9592):1089–1100. DOI:10.1016/S0140-6736 (07)61305-1.
36. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215–29. DOI:10.1038/nrcardio.2017.189.
37. Perski O, Theodoraki M, Cox S, et al. Associations between smoking to relieve stress, motivation to stop and quit attempts across the social spectrum: A population survey in England. *PLoS One*. 2022;17(5):e0268447. DOI:10.1371/journal.pone.0268447.
38. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Non-fixed combination perindopril+moxonidine for blood pressure control in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(2):208–14. (In Russ.) [Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., и др. Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(2):208–14]. DOI:10.17116/kardio202114021208.
39. Guo X, Zheng L, Wang J, et al. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2013;14(4):324–32. DOI:10.1016/j.sleep.2012.12.001.
40. Kulshreshtha A, Alonso A, McClure LA, et al. Association of Stress With Cognitive Function Among Older Black and White US Adults. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e231860. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2023.1860.
41. Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. *Front Neurol*. 2022;13:821135. DOI:10.3389/fneur.2022.821135.
42. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217–25. DOI:10.1161/Hypertensionaha.120.14993.

43. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61-70. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30393-X.
44. Ostroumova OD, Mamayev VI, Nesterova MV, et al. The usage of physiotense in elderly patients with essential hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2001;(3):38-42 (In Russ.). [Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., и др. Применение физиотенза у пожилых больных с эссенциальной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2001;(3):38-42].
45. Pugh D, Gallacher PJ, Dhaun N. Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs* 2019;79(4):36579. DOI:10.1007/s40265-019-1064-1.
46. Krespi P, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, trombomodulin and plasminogen activator inhibitor1 levels in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998;12(5):463-7. DOI:10.1023/a:1007702132210.
47. Littlewood KJ, Greiner W, Baum D, et al. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis. *BMC Nephrol*. 2007;24:8-9. DOI:10.1186/1471-2369-8-9.
48. Kazakova IA, Ilevlev EN. Features of moxonidine (Physiotens) effect on dialysis stage patients' with chronic kidney disease cardiovascular system and life quality. *Profilakticheskaya Meditsina* 2020;23:91-8. (In Russ.) [Казакова И.А., Иевлев Е.Н. Особенности влияния моксонидина (физиотенза) на качество жизни и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек диализной стадии. *Профилактическая медицина*. 2020;23(6-2):91-8]. DOI:10.17116/profmed20202306291.
49. Tolkachev IM, Kopylov VY, Shevel VA, et al. Efficacy of moxonidine in patients with diabetic nephropathy undergoing peritoneal dialysis. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(1):87. (In Russ.) [Толкачев И.М., Копылов В.Ю., Шевель В.А., и др. Эффективность применения моксонидина у пациентов с диабетической нефропатией, находящихся на перитонеальном диализе. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(1):87.] DOI:10.17513/spno.31507.
50. Adasheva TV, Zadionchenko VS, Matsievich MV, et al. Arterial hypertension and COPD are a rational choice of therapy. *RMJ* 2006;14(10):795-800 (In Russ.) [Адашева Т.В., Задюченко В.С., Матиевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ — рациональный выбор терапии. *РМЖ* 2006;14(10):795-800].
51. Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(10):84. DOI:10.1007/s11906-020-01081-x.
52. 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.
53. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1583-90. DOI:10.2215/CJN.00550113.
54. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al; CRIC Study Investigators. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension*. 2016;67(2):387-96. DOI:10.1161/Hypertensionaha.115.06487.
55. Chung E, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD007004. DOI:10.1002/14651858.CD007004.pub4.
56. Agarwal R, Sinha AD, Tu W. Chlorthalidone for Resistant Hypertension in Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2022;146(9):718-20. DOI:10.1161/circulationaha.122.060167.
57. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(3):1956-2041. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
58. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(6):e127-e248. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
59. Martin U, Hill C, O'Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(5):433-7. DOI:10.1111/j.1365-2710.2005.00672.x.
60. Moiseeva A, Caraus A, Moscalu V, et al. The impact of long-term treatment with sympathetic nervous system blockers on blood pressure values in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*. 2019;37:e107. DOI:10.1097/01.HJH.0000571380.51438.D1.
61. Shlyakhto EV, Konradi AO, Zvartau NE, et al. Influence on the autonomic cardiovascular system regulation in the treatment of hypertension, arrhythmias and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27:51-95 (In Russ.) [Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., и др. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(9):5195]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5195.
62. Konradi AO, Zvartau NE, Chazova IE, et al. Features of antihypertensive therapy and real-world prescription of selective imidazoline receptor agonists in Russia vs other countries: STRAIGHT study data analysis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(4):440-8 (In Russ.) [Конради А.О., Звартау Н.Э., Чазова И.Е., и др. Особенности антигипертензивной терапии и практика назначения селективных агонистов имидазолиновых рецепторов в России по сравнению с другими странами: анализ данных исследования STRAIGHT. *Терапевтический архив*. 2021;93(4):440-8]. DOI:10.26442/00403660.2021.04.200818.
63. Plavunov NF, Gaponova NI, Kadyshchev VA, et al. Analysis of emergency ambulance recalls among patients with high blood pressure in Moscow. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(5):358-63 (In Russ.) [Плавун Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А., и др. Анализ повторных вызовов бригад скорой медицинской помощи к пациентам с повышением артериального давления в городе Москва. *Архив внутренней медицины*. 2017;7(5):358-63]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363.
64. Tereshchenko SN, Gaponova NI, Abdrakhmanov VR. Randomized comparative study of the moxonidine effectiveness in patients with uncomplicated hypertensive crisis (AVES). 'Arterial'naya Gipertenziya' (Arterial Hypertension) 2011;17(4):316-24 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (ABEC, AVES). *Артериальная гипертензия*. 2011;17(4):316-24]. DOI:10.18705/1607-419X-2011-17-4-316-324.
65. Ipek E, Oktay AA, Krim SR. Hypertensive crisis: An update on clinical approach and management. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(4):397-406. DOI:10.1097/HCO.0000000000000398.
66. Ruksin V, Grishin O. Emergency help in high blood pressure with no threat to life. *Kardiologiya*. 2011;51(2):45-51 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;51(2):45-51.]
67. Tereshchenko SN, Ruksin VV, Gaponova NI, et al. Approaches to the treatment of uncontrolled hypertension. Place of the Physiotens. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4535 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Руксин В.В., Гапонова Н.И., и др. Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз®. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4535]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4535.
68. Ruksin V, Grishin O, Syamtomov A. Hypertension emergencies. Brands or generics? *Emergency medical care*. 2015;16(3):16-20 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В., Сямтомов А.С. Скорая медицинская помощь при повышении артериального давления — оригинальный препарат или дженерик? *Скорая медицинская помощь*. 2015;16(3):16-20]. DOI:10.24884/2072-6716-2015-16-3-16-20.
69. Ruksin VV, Grishin OV, Onuchin MV. Comparison of the effectiveness of preparations containing moxonidine during emergency antihypertensive therapy. *Systemic Hypertension*. 2015; 12(2):8-12 (In Russ.) [Руксин В.В., Гришин О.В., Онучин М.В. Сравнение эффективности препаратов, содержащих моксонидин, при проведении неотложной антигипертензивной терапии. *Системные гипертензии*. 2015;12(2):8-12].

Сведения об Авторах/About the Authors

Гапонова Надежда Ильинична [Nadezhda I. Gaponova]
eLibrary SPIN 8596-4500 ORCID 0000-0003-4274-6401

Абдрахманов Васил Рауфович [Vasil R. Abdrakhmanov]
eLibrary SPIN 2483-9053 ORCID 0000-0002-4965-5679

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Выраженная гипертрофия и фиброз миокарда у пациента с акромегалией: нужна ли профилактика внезапной сердечной смерти?

Алмасханова А. А.* , Мелкозёров К. В., Пржиялковская Е. Г., Тарбаева Н. В., Кошарная Р. С., Гомова И. С., Алфёрова П. А., Рожинская Л. Я., Калашников В. Ю., Белая Ж. Е., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г.

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

Анализ наиболее частых причин смертности при акромегалии указывает, что подавляющее большинство (около 60%) больных погибают от сердечно-сосудистых заболеваний, к которым также относятся нарушения ритма и проводимости сердца и развитие внезапной сердечной смерти (ВСС). В статье представлено клиническое наблюдение, посвященное вопросу профилактики ВСС у пациента с акромегалией. У больного при обследовании были выявлены предикторы ВСС: выраженная гипертрофия левого желудочка, отсроченное накопление контраста по данным магнитно-резонансной томографии сердца, снижение систолической функции миокарда левого желудочка по эхокардиографии, желудочковые нарушения ритма, зарегистрированные при холтеровском мониторировании электрокардиограммы, сердечная недостаточность. Пациенты с акромегалией подвержены более высокому риску развития нарушений ритма и проводимости сердца за счет формирования акромегалической кардиомиопатии: гипертрофии левого желудочка, диастолической и систолической дисфункции, миокардиальному фиброзу и как следствие электрической нестабильности миокарда. Основной сложностью является отсутствие клинических рекомендаций для ведения такой группы пациентов. Существующие рекомендации не отображают возможность применения стандартного алгоритма для пациентов с акромегалией, не учитывают выраженную гипертрофию левого желудочка, как фактор риска ВСС у больных без генетически детерминированной гипертрофической кардиомиопатии.

Ключевые слова: акромегалия, аритмия, нарушение ритма и проводимости сердца, акромегалическая кардиомиопатия, магнитно-резонансная томография сердца, диффузный фиброз миокарда, отсроченное накопление контраста.



Для цитирования: Алмасханова А. А., Мелкозёров К. В., Пржиялковская Е. Г., Тарбаева Н. В., Кошарная Р. С., Гомова И. С., Алфёрова П. А., Рожинская Л. Я., Калашников В. Ю., Белая Ж. Е., Мельниченко Г. А., Мокрышева Н. Г. Выраженная гипертрофия и фиброз миокарда у пациента с акромегалией: нужна ли профилактика внезапной сердечной смерти? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):349-356. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3063. EDN XOJKNT

Severe myocardial hypertrophy and fibrosis in a patient with acromegaly: is the prevention of sudden cardiac death needed?

Almaskhanova A. A.* , Melkozerv K. V., Przhialkovskaya E. G., Tarbaeva N. V., Kosharnaia R. S., Gomova I. S., Alferova P. A., Rozhinskaya L. Ya., Kalashnikov V. Y., Belaya Z. E., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G. Severe myocardial hypertrophy and fibrosis in a patient with acromegaly: is the prevention of sudden cardiac death needed? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):349-356. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3063. EDN XOJKNT

The most common causes of death in acromegaly are cardiovascular diseases (about 60%). Heart arrhythmias and conduction disorders lead to sudden cardiac death (SCD). In this article, we described a clinical case about preventing SCD in a patient with acromegaly. We identified in this patient predictors of SCD: severe left ventricular hypertrophy, the signs of myocardial fibrosis, decreased systolic function of the left ventricular myocardium, ventricular rhythm disturbances, and heart failure. Patients with acromegaly have higher risk of heart arrhythmias due to development acromegalic cardiomyopathy with includes: left ventricular hypertrophy, diastolic and systolic dysfunction, myocardial fibrosis and electrical disturbances of the myocardium. The main limitation is the lack of special clinical recommendations for the management of this group of patients. Current recommendations based on a standard algorithm and do not consider specificity of acromegalic cardiomyopathy.

Keywords: acromegaly, heart arrhythmia and conduction disorder, cardiac magnetic resonance imaging, acromegalic cardiomyopathy, myocardial fibrosis, myocardial hypertrophy.

For citation: Almaskhanova A. A., Melkozerv K. V., Przhialkovskaya E. G., Tarbaeva N. V., Kosharnaia R. S., Gomova I. S., Alferova P. A., Rozhinskaya L. Ya., Kalashnikov V. Y., Belaya Z. E., Melnichenko G. A., Mokrysheva N. G. Severe myocardial hypertrophy and fibrosis in a patient with acromegaly: is the prevention of sudden cardiac death needed? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):349-356. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3063. EDN XOJKNT

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alina-almaskhanova@yandex.ru

Received/Поступила: 14.05.2024

Review received/Рецензия получена: 27.05.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Развитие внезапной сердечной смерти (ВСС) в результате злокачественного течения аритмий — серьезная проблема здравоохранения, на ВСС приходится половина всех случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире [1]. Профилактика ВСС чрезвычайно ограничена из-за невозможности в настоящее время убедительно предсказать риск ее развития, а также множества сопутствующих факторов, которые этот риск могут увеличивать.

Акромегалия — редкое нейроэндокринное заболевание, которое сопровождается гиперсекрецией гормона роста (соматотропный гормон, СТГ) и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). В 95% случаев заболевание связано с аденомой гипофиза чистой или смешанной секреции, но очень редко может возникать из-за эктопической продукции СТГ [2]. Для акромегалии характерны специфические изменения черт лица, увеличение кистей, стоп и утолщение мягких тканей.

Хирургическое лечение остается методом выбора для большинства пациентов с акромегалией, поскольку приводит к немедленной ремиссии заболевания, однако эффективность оперативного вмешательства составляет около 50%, поэтому половина пациентов нуждается в последующем проведении консервативного лечения [3]. В случае отсутствия ремиссии на фоне медикаментозного лечения может применяться лучевая терапия, обладающая меньшей эффективностью и сопровождающаяся развитием целого ряда побочных эффектов, включая гипопитуитаризм, цереброваскулярные заболевания и вторичные злокачественные новообразования головного мозга.

Из-за медленного прогрессирования акромегалия часто диагностируется не ранее, чем через 4-10 лет после начала заболевания. Так как от начала заболевания до момента постановки диагноза акромегалии проходит длительное время, за этот период пациенты чаще всего уже приобретают ряд сопутствующих осложнений (сердечно-сосудистых, респираторных, метаболических ревматологических), совокупность которых помимо основного механизма, связанного с гиперпродукцией СТГ является дополнительным фактором риска развития нарушений ритма и проводимости сердца (НРПС) [3].

Гиперсекреция СТГ и ИФР-1 инициирует сложный сигнальный каскад и вызывает изменения кардиомиоцитов, что приводит к развитию акромегалической кардиомиопатии, которая сопровождается концентрической бивентрикулярной гипертрофией за счет увеличения ширины сердечных миоцитов и близкого расположения саркомеров [4].

Наиболее значимыми гистологическими изменениями являются повышенное отложение внеклеточного коллагена, миофибриллярные нарушения,

участки некроза моноцитарных клеток и лимфононуклеарной инфильтрации; каждый компонент постепенно нарушает архитектуру всего миокарда и приводит к диастолической и систолической дисфункции, клапанной регургитации [1, 4].

Анализ наиболее частых причин смертности указывает, что подавляющее большинство (около 60%) больных акромегалией погибают от сердечно-сосудистых заболеваний, к которым также относятся НРПС и развитие ВСС, 25% — от болезней органов дыхания и 15% — от злокачественных новообразований [5].

У пациентов с акромегалией преобладают гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и нарушение диастолической функции, особенно у пожилых пациентов с длительно существующим заболеванием [2]. Миокардиальный интерстициальный диффузный фиброз, развившийся на фоне акромегалии, является важным фактором в формировании электрической нестабильности миокарда и как следствие развития НРПС. Аритмии могут выявляться у 20-40% больных акромегалией и являться основной причиной ВСС. НРПС наиболее часто проявляется желудочковой экстрасистолией, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, пароксизмальной наджелудочковой тахикардией, синдромом слабости синусового узла, желудочковой тахикардией и блокадой ножки пучка Гиса. Злокачественная желудочковая тахикардия может быть причиной обмороков и ВСС у пациентов с акромегалией [6].

Желудочковые нарушения ритма являются основной причиной ВСС и представляют наибольшую опасность и сложность выявления [7]. Число случаев ВСС варьируется от 1,4 на 100 тыс. человеко-лет (95% доверительный интервал (ДИ) 0,95-1,98) у женщин и до 6,68 на 100 тыс. человеко-лет (95% ДИ 6,24-7,14) у мужчин. Оценка точной распространенности ВСС в России затруднена, примерная доля во всех возрастных группах составляет 49,1% (123,3 на 100 тыс. населения в год) [7].

В данной публикации представлено описание клинического наблюдения пациента с акромегалией, выраженной гипертрофией, фиброзом миокарда и желудочковыми нарушениями ритма сердца.

Описание клинического случая

Пациент Н., 54 лет был госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии".

При поступлении у пациента имелись жалобы на повышение артериального давления (АД) до 220/160 мм рт.ст., наблюдаемые более 10 лет,

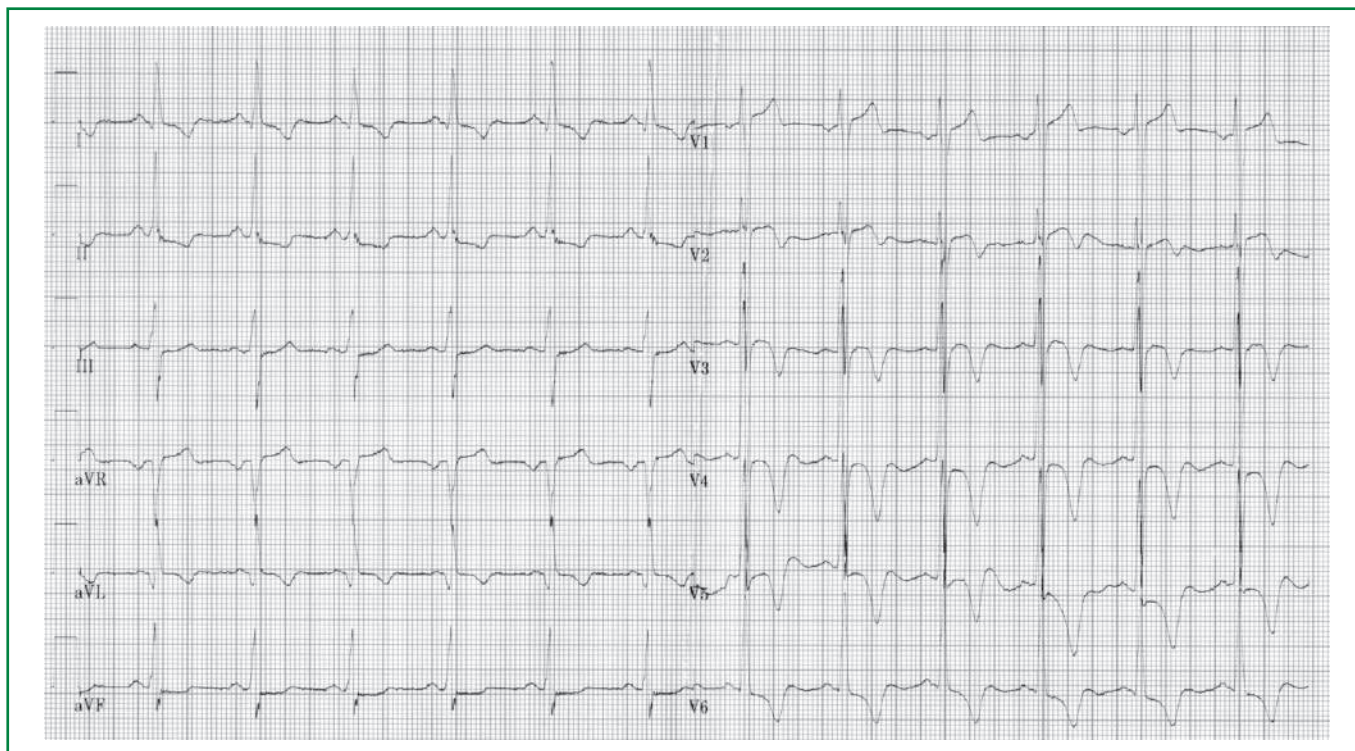


Рисунок 1. Электрокардиограмма, признаки гипертрофии миокарда ЛЖ

одышку при физической нагрузке, эпизоды остановки дыхания во сне, храп, изменение внешности, боль в коленных суставах, потливость, общую слабость.

Приблизительно с возраста 43 лет у пациента появились первые признаки болезни в виде изменения внешности: укрупнение носа, губ, ушей, языка, увеличение размера стоп и кистей. Впервые акромегалия заподозрена терапевтом почти через 10 лет после первых признаков проявления заболевания. Далее пациент был направлен в областную клиническую больницу по месту жительства, где при обследовании диагностирована активная стадия акромегалии — ИФР-1 711 нг/мл (норма до 280 нг/мл), СТГ в ходе глюкозотолерантного теста (0 мин — 20,9 нг/мл, 30 мин — 13,3 нг/мл, 60 мин — 11,7 нг/мл, 120 мин — 22,8 нг/мл). Учитывая данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием (гипофиз 11×9×15 мм, неоднородной структуры за счет гипоинтенсивного участка округлой формы диаметром 7-8 мм, воронка гипофиза умеренно смещена вправо, хиазма не изменена), рекомендовано оперативное лечение.

У пациента длительный анамнез артериальной гипертензии (АГ), более 10 лет повышение АД до 220/160 мм. рт.ст. Отмечались изменения на электрокардиограмме (ЭКГ): признаки выраженной гипертрофии миокарда, отрицательные зубцы Т, предположительно, на основании зарегистрированной ЭКГ был поставлен диагноз постинфарктного кардиосклероза. Эхокардиографическое (ЭхоКГ)

исследование не проводилось, контроль АД не осуществлялся. Регулярно принимал антигипертензивную терапию: периндоприл 8 мг утром, бисопролол 2,5 мг утром, лерканидипин 10 мг вечером, ацетилсалициловая кислота 50 мг вечером, аторвастатин 20 мг вечером.

При госпитализации в Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии на момент поступления обращали на себя внимание акромегалоидные черты лица: укрупненный нос, уши, губы, надбровные дуги, макроглоссия, диастема, выраженная складчатость кожи волосистой части головы, увеличенные стоп и кистей. Периферических отеков не наблюдалось. При антропометрическом измерении: вес 103 кг, рост 180 см, индекс массы тела — 31,8 кг/м². Уровень АД был повышен до 170/100 мм рт.ст. Аускультативная картина сердца без особенностей, частота сердечных сокращений 75 в минуту. Частота дыхания и сатурация были в норме, хрипы в лёгких не выслушивались. При осмотре живота выявлено увеличение размеров печени. При тесте с 6 минутной ходьбой, пациентом пройдено 410 метров.

За период госпитализации подтверждена активная стадия акромегалии: ИФР 1 825,9 нг/мл (норма до 280), СТГ 5,74 нг/мл (норма до 1,23). Данных за нарушение углеводного обмена и функции щитовидной железы, а также за иные гормональные нарушения выявлено не было.

При МРТ головного мозга выявлено ассиметричное расположение гипофиза со следующими раз-

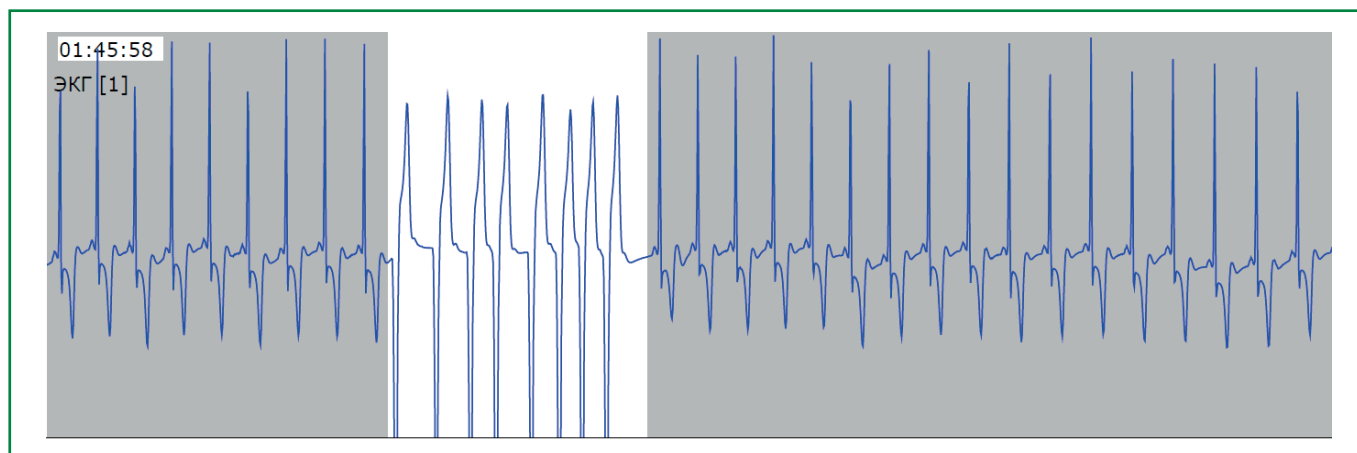


Рисунок 2. Фрагмент желудочковой тахикардии при холтеровском мониторинге ЭКГ



Рисунок 3. Признаки выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ, толщина межжелудочковой перегородки 39 мм (белыми стрелками указана гипертрофированная межжелудочковая перегородка)

мерами (вертикальный — права 5 мм, слева 9,5 мм, поперечный 17 мм, переднезадний — 12 мм). Расположение воронки по средней линии. В левой части гипофиза имелось объемное образование неоднородной структуры, размерами 7×9×8 мм, образование деформировало медиальную стенку левого кавернозного синуса. Таким образом подтверждена эндоселлярная аденома гипофиза с тенденцией к инфра- и параселлярному распространению. Пациент консультирован нейрохирургом — рекомендовано выполнение трансназального трансфеноидального удаления аденомы гипофиза.

В ходе предоперационной подготовки на ЭКГ выявлены признаки ГЛЖ (SV1 26 мм, R V6 36 мм (индекс Соколова-Лайона = 62 мм), R I более 100 мм, отрицательные зубцы TV2-V6, RI + SIII > 20 мм; снижение сегмента ST1 > 0,5 мм при RI > SI) (рис. 1), в тоже время не исключалось наличие очаговых изменений в миокарде ЛЖ.

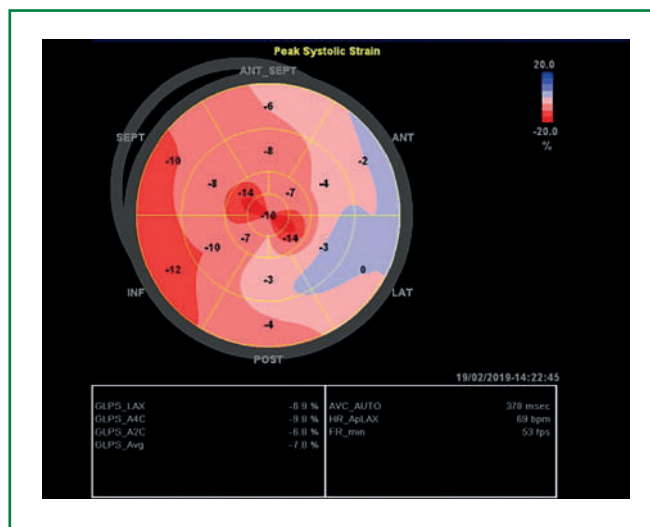


Рисунок 4. ЭхоКГ. Показатель глобальной продольной деформации ЛЖ снижен

Во время суточного мониторингирования ЭКГ на фоне синусового ритма в ночные и утренние часы зарегистрировано 6 эпизодов желудочковой тахикардии (рис. 2), длительностью до 8 комплексов. Признаков дисфункции синусового узла и предсердно-желудочкового узла не выявлено, средняя частота сердечных сокращений составила 72 уд./мин.

При ЭхоКГ подтверждена выраженная ГЛЖ (рис. 3), преимущественно за счет межжелудочковой перегородки, верхушки и боковой стенки ЛЖ — толщина межжелудочковой перегородки составила 39 мм. Масса миокарда 720 г. Признаков обструкции выносящего тракта не обнаружено — средний градиент давления составил 17 мм рт.ст. (норма до 25 мм рт.ст.). Объем левого предсердия 87 мл (до 52 мл). Правые камеры сердца не расширены. Нарушения локальной сократимости не выявлено, глобальная систолическая функция незначительно снижена: фракция выброса (ФВ) составила 48%. Вместе с тем, глобальная продольная деформация миокарда ЛЖ была существенно снижена до — 7% (рис. 4), наблюдалось нарушение диастолической функции 2 степени. Определялась умеренная недостаточность аортального клапана, митральная и трикуспидальная регургитация от умеренной до средней степени.

Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) был повышен до 291 пг/мл (норма 0-125 пг/мл).

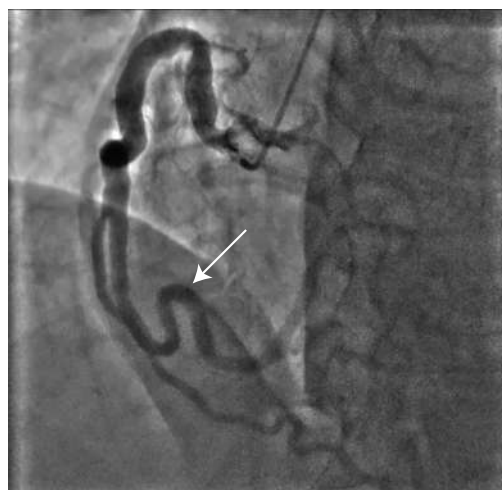
При коронароангиографии выявлено увеличение диаметра левой коронарной артерии до 6 мм и правой коронарной артерии до 8 мм, признаки атеросклероза без значимого сужения коронарных артерий (рис. 5). Проведена МРТ сердца, выявлено утолщение миокарда ЛЖ до 40 мм, очаговое и диффузное отсроченное накопление контраста миокардом ЛЖ (рис. 6).

Для исключения наличия генетически-детерминированной гипертрофии миокарда пациенту проведено генетическое тестирование — были исследованы таргетные области генов *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*, мутаций в которых не выявлено.

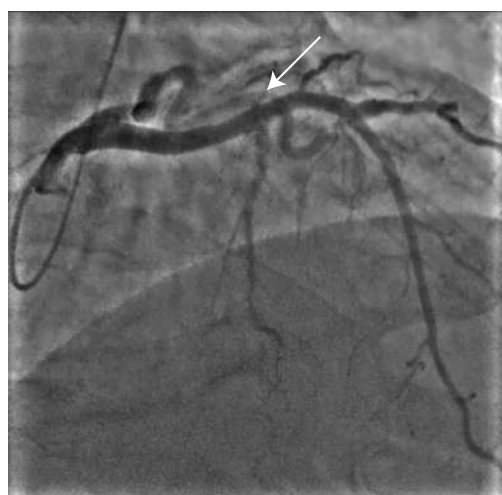
Таким образом, в ходе обследования диагноз ишемической болезни сердца исключен. Было установлено, что изменения миокарда наиболее вероятно обусловлены акромегалической кардиомиопатией.

Назначена медикаментозная терапия с целью нормализации показателей АД и гиперлипидемии: периндоприл 10 мг утром, торасемид 5 мг утром, нифедипин, таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг утром и 30 мг вечером, бисопролол 2,5 мг утром, аторвастатин 40 мг вечером. На фоне проводимой терапии уровень АД нормализовался, несколько увеличилась толерантность к физической нагрузке. После чего пациенту проведена транска-

Проекция правой коронарной артерии



Проекция передней межжелудочковой артерии



Проекция огибающей артерии



Рисунок 5. Коронароангиография. Признаки атеросклероза без гемодинамически значимого сужения коронарных артерий

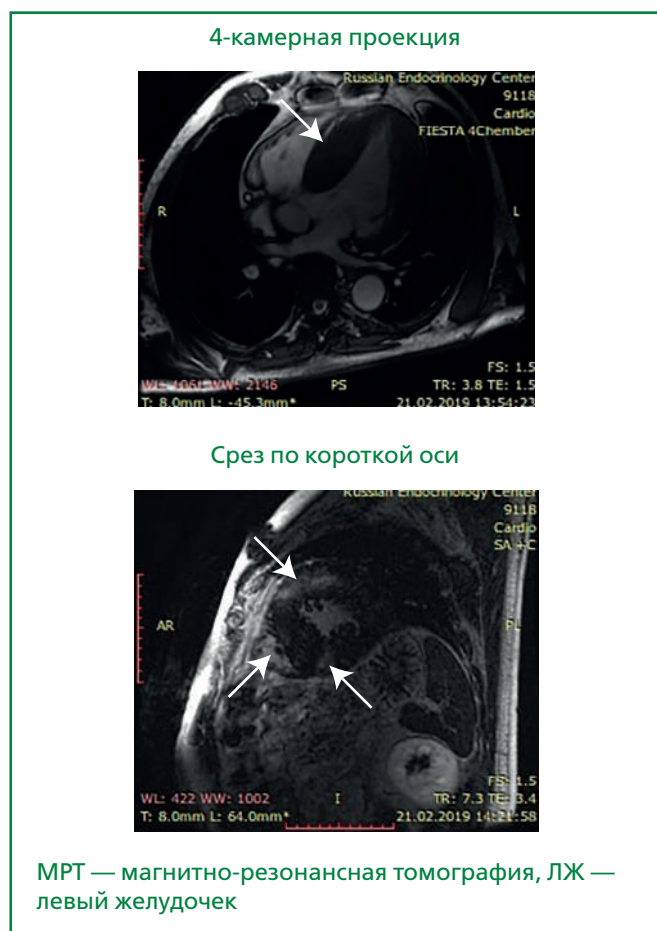


Рисунок 6. МРТ сердца. Гипертрофия миокарда и признаки миокардиального фиброза ЛЖ

зальная, трансфеноидальная аденомэктомия. После хирургического лечения отмечалась ремиссия акромегалии: уровень ИФР-1 248 нг/мл (норма до 280 нг/мл) и СТГ в ходе глюкозотолерантного теста (подавление менее 1 нг/мл во всех 5 точках), признаков гипопитуитаризма в послеоперационном периоде отмечено не было.

Пациент выписан с рекомендациями продолжить приём лекарственных препаратов, наблюдаться у кардиолога и эндокринолога, провести полисомнографию, холтеровское мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ через 1 месяц.

Известно, что через четыре года после выписки из стационара (при телефонном контакте) пациент был жив, госпитализаций не было. От предложенного осмотра и обследования пациент отказался.

Обсуждение

Основа лечения и профилактики осложнений акромегалии — удаление аденомы гипофиза и нормализации уровня СТГ и ИРФ-1 [3]. В то же время, имеются литературные данные, что несмотря на нормализацию уровня СТГ и ИРФ-1, у больных с акроме-

галией существует высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, в том числе фатальных нарушений ритма и ВСС [8, 9].

В литературе встречаемость НРПС у пациентов с акромегалией составляет от 7 до 40%. Такая широкая вариабельность выявления аритмий, вероятно, связана с небольшой статистической мощностью проводимых исследований и коротким периодом наблюдения [10]. Несмотря на большое количество литературных обзоров, посвященных оценке риска развития НРПС при акромегалии, остаются открытыми вопросы, связанные с распространенностью аритмий и предикторами риска ВСС. Е. А. Rodrigues и соавт. удалось провести анализ 34 больных акромегалией [11]. У 14 из 34 пациентов имелись аритмии, однако у одного пациента была диагностирована ишемическая болезнь сердца, что и могло послужить причиной развития нескольких эпизодов симптоматической желудочковой тахикардии. У 13 пациентов наблюдались частые желудочковые экстрасистолы и у 1 пациента продолжительный период регистрировалась асимптоматическая желудочковая бигеминия. Авторы выявили закономерность более частого выявления аритмий у больных с ГЛЖ и перегрузкой ЛЖ при наличии неизменённых коронарных артерий.

В одно из исследований G. Kahaly и соавт. было включено тридцать два пациента с акромегалией. Выявлено, что распространенность желудочковых аритмий была значительно выше у больных акромегалией по сравнению с контрольной группой (15/32 (48%) и 6/50 (12%), соответственно, $p < 0,01$) [12].

Наше исследование, посвященное НРПС у пациентов с акромегалией, предварительные данные которого были опубликованы в 2020 г, продемонстрировало высокую встречаемость аритмий у пациентов данной группы — более 40% [13]. Кроме того, у 61% больных с НРПС выявлялось отсроченное накопление контраста по данным МРТ сердца, ввиду чего можно предположить связь между наличием диффузного фиброза и риском развития НРПС у пациентов с акромегалией.

В представленном наблюдении наличие у больного выраженной гипертрофии миокарда, устойчивой желудочковой тахикардии и отсроченного накопления контраста миокардом по данным МРТ, согласно действующим на то время клиническим рекомендациям, было недостаточно для проведения первичной профилактики ВСС — имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [7, 14]. В то же время, при оценке риска ВСС по шкале, разработанной для больных с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) (HCM Risk-SCD) результат составил 4,17% в течение пяти лет, в связи с чем следовало бы рассмотреть ИКД¹. Однако, мы не получили данных за ГКМП по результатам генетического типирования, а влияние на прогноз жиз-

¹ <https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/hcm-risk-calculator>

ни толщины миокарда ЛЖ у больных акромегалией не определено.

У данного больного при обследовании были выявлены специфические предикторы ВСС: выраженная ГЛЖ, отсроченное накопление контраста по данным МРТ сердца, снижение систолической функции миокарда ЛЖ по ЭхоКГ, желудочковые нарушения ритма, зарегистрированные на холтеровском мониторе ЭКГ, сердечная недостаточность. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) был повышен, однако интерпретация его у больных с акромегалией может быть затруднена, т.к. по результатам описания различных клинических наблюдений данные о его уровне у пациентов с акромегалией расходятся. Выраженность ГЛЖ нашего пациента не позволяла рассматривать АГ в качестве основной причины её развития. В литературных источниках имеются сведения о том, что ГЛЖ может развиваться у больных акромегалией независимо от наличия АГ [15]. По результатам метаанализа, проведенного Х. Guo и соавт., было отмечено, что гипертрофия желудочков встречается у 90% больных акромегалией с длительным течением заболевания и может достигать 70% у пациентов без АГ [15]. Возникновение гипертрофии миокарда у больных без АГ и метаболических нарушений свидетельствует о специфической акромегалической кардиомиопатии, обусловленной прямым влиянием избытка СТГ на сердце.

ИКД может быть использован для первичной профилактики ВСС при ишемической и неишемической кардиомиопатии. С целью определения критериев для ИКД широко используется показатель фракции выброса ЛЖ, однако применение только этого параметра имеет низкую специфичность в отношении выбора группы пациентов для профилактической ИКД. Кроме того, подавляющее большинство ВСС происходит у пациентов с сохранной ФВ [7, 14].

В 2022 г. были опубликованы новые рекомендации по профилактике ВСС с гипокинетической недилатационной кардиомиопатией [14]. Так, при снижении ФВ <50% и при 2 и более факторах риска (синкопы, отсроченное накопление контраста при МРТ, индуцированная устойчивая мономорфная желудочковая тахикардия при внутрисердечном электрофизиологическом исследовании, мутации в генах *LMNA*, *PLN*, *FLNC* и *RBM* следует рассмотреть ИКД [14].

Данные рекомендации по профилактике ВСС не отображают возможность применения такого алгоритма у больных акромегалией, не учитывают выраженную ГЛЖ, как фактор риска ВСС у больных без ГКМП, и требуют проведения нерутинных обследований, таких как МРТ сердца и внутрисердечного электрофизиологического исследования.

Закключение

Клинический случай демонстрирует выраженную ГЛЖ, что встречается достаточно редко, в том числе у больных акромегалией. Представленная структурная патология сердца потенциально может увеличивать риск ВСС. В тоже время, влияние таких изменений миокарда на прогноз не определено. Исключением является ГКМП, данных за наличие которой у пациента в клиническом случае не получено. Учитывая сложность проведения профилактики ВСС, перспективой является определение критериев стратификации высокого и низкого риска развития ВСС для больных акромегалией, в том числе со значимой ГЛЖ, что требует проспективных исследований и длительного наблюдения.

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

References / Литература

1. Zaman S, Goldberger JJ, Kovoor P. Sudden Death Risk-Stratification in 2018-2019: The Old and the New. *Heart Lung Circ.* 2019;28(1):57-64. DOI:10.1016/j.hlc.2018.08.027.
2. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist Debakey Cardiovascular J.* 2017;13(2):64-7. DOI:10.14797/mdcj-13-2-64.
3. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DS, Fleseriu M. Systemic complications of acromegaly and the impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev.* 2019;40(1):268-332. DOI:10.1210/er.2018-00115.
4. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol.* 2018;41(3):419-25. DOI:10.1002/clc.22867.
5. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25(1):102-52. DOI:10.1210/er.2002-0022.
6. Arias MA, Pachón M, Rodríguez-Padial L. Ventricular tachycardia in acromegaly. *Rev Port Cardiol.* 2011;30(2):223-6.
7. Lebedev DS, Mikhailov EN, Neminschiy NM, et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4600 (In Russ.) [Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4600]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4600.
8. Yokota F, Arima H, Hirano M, et al. Normalisation of plasma growth hormone levels improved cardiac dysfunction due to acromegalic cardiomyopathy with severe fibrosis. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr.1220092559. DOI:10.1136/bcr.12.2009.2559.
9. An Z, He YQ, Liu GH, et al. Malignant ventricular tachycardia in acromegaly: a case report. *Sao Paulo Med J.* 2015;133(1):55-9. DOI:10.1590/1516-3180.2012.6410005.
10. Parolin M, Dassié F, Vettor R, et al. Electrophysiological features in acromegaly: re-thinking the arrhythmic risk? *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):209-21. DOI:10.1007/s40618-020-01343-0.
11. Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, et al. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J.* 1989;62(3):185-94. DOI:10.1136/hrt.62.3.185.
12. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J.* 1992;13(1):51-6. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060047.
13. Melkozervov KV, Przhivalkovskaya EG, Tarbaeva NV, et al. Heart arrhythmias and conduction disorders in patients with acromegaly: the role of cardiac magnetic resonance imaging. *Ter Arkh.* 2020;92(10):70-7 (In Russ.) [Мелкозёров К.В., Пржиалковская Е.Г., Тарбаева Н.В. и др. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных акромегалией: роль магнитно-резонансной томо-

- графии сердца. Терапевтический Архив. 2020;92(10):70-7]. DOI:10.26442/0403660.2020.10.000787.
14. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. DOI:10.1093/eurheartj/ehac262.
15. Guo X, Fu H, Pang H, Xing B. Risk of left ventricular hypertrophy and diastolic and systolic dysfunction in Acromegaly: A meta-analysis. J Clin Neurosci. 2018;48:28-33. DOI:10.1016/j.jocn.2017.10.067.

Сведения об Авторах/About the Authors

Алмасханова Алина Анатольевна [Alina A. Almaskhanova]

eLibrary SPIN 8944-0460, ORCID 0000-0002-2320-2532

Мелкозёров Константин Владимирович [Konstantin V. Melkozerov]

eLibrary SPIN 5307-9820, ORCID 0000-0002-7328-6316

Пржиалковская Елена Георгиевна [Elena G. Przhialkovskaya]

eLibrary SPIN 9309-3256, ORCID 0000-0001-9119-2447

Тарбаева Наталья Викторовна [Natalia V. Tarbaeva]

eLibrary SPIN 5808-8065, ORCID 0000-0001-7965-9454

Кошарная Раиса Станиславовна [Raissa S. Kosharnaia]

eLibrary SPIN 9349-6790, ORCID 0000-0003-1387-683X

Гомова Ирина Сергеевна [Irina S. Gomova]

eLibrary SPIN 7707-6891, ORCID 0000-0001-6318-1345

Алфёрова Полина Андреевна [Polina A. Alferova]

eLibrary SPIN 1621-8921, ORCID 0000-0002-8679-2859

Рожинская Людмила Яковлевна [Liudmila Ya. Rozhinskaya]

eLibrary SPIN 5691-7775, ORCID 0000-0001-7041-0732

Калашников Виктор Юрьевич [Victor Y. Kalashnikov]

eLibrary SPIN 5342-7253, ORCID 0000-0001-5573-0754

Белая Жанна Евгеньевна [Zhanna E. Belaya]

eLibrary SPIN 4746-7173, ORCID 0000-0002-6674-6441

Мельниченко Галина Афанасьевна [Galina A. Melnichenko]

eLibrary SPIN 8615-0038, ORCID 0000-0002-5634-7877

Мокрышева Наталья Георгиевна [Natalia G. Mokrysheva]

eLibrary SPIN 5624-3875, ORCID 0000-0003-2604-8347

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Ранняя идентификация ATTR-амилоидоза сердца: клинический случай

Ведерников А. А.^{1*}, Межонов Е. М.^{1,2}, Широков Н. Е.³, Балина В. А.¹, Рейтблат О. М.¹,
Тэффенберг Д. В.⁴, Шалаев С. В.^{1,2}

¹Областная клиническая больница №1, Тюмень, Россия

²Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, Тюмень, Россия

³Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень, Россия

⁴Многопрофильный клинический медицинский центр "Медицинский город", Тюмень, Россия

Прогресс в инструментальной диагностике, а также повышение осведомленности врачей о редких заболеваниях неуклонно приводят к росту числа пациентов с выявленным амилоидозом сердца. Вне зависимости от пути формирования амилоида, именно поражение сердца является главной причиной смертности при системном амилоидозе. В статье представлено уникальное клиническое наблюдение выявления смешанного фенотипа наследственного транстретинового (ATTR) амилоидоза при проведении скintiграфии скелета. У пациентки с выраженной одышкой, преобладающей в клинической картине, по результатам лучевых методов исследования был заподозрен онкологический процесс в лёгких. Больной была проведена скintiграфия скелета с целью исключения метастатического поражения, во время проведения которой выявлена скintiграфическая картина, характерная для ATTR-амилоидоза (Grade 3). В дальнейшем онкологический диагноз был снят. Было исключено самостоятельное заболевание системы кроветворения, а также дополнительно была подтверждена мутация в гене TTR. Данный клинический случай иллюстрирует возможность постановки диагноза амилоидоза сердца, не прибегая к биопсии миокарда, когда пациент имеет ещё небольшие ограничения физической активности (функциональный класс II по NYHA), а по данным магнитно-резонансной терапии не выявляется отсроченное контрастирование гадолинием.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, транстретиновый амилоидоз, скintiграфия, диагностика, клинический случай.



Для цитирования: Ведерников А. А., Межонов Е. М., Широков Н. Е., Балина В. А., Рейтблат О. М., Тэффенберг Д. В., Шалаев С. В. Ранняя идентификация ATTR-амилоидоза сердца: клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):357-366. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3031. EDN VTYULM

Early identification of cardiac ATTR amyloidosis: a clinical case

Vedernikov A. A.^{1*}, Mezhanov E. M.^{1,2}, Shirokov N. E.³, Balina V. A.¹, Reitblat O. M.¹, Tefenberg D. V.⁴, Shalaev S. V.^{1,2}

¹Regional Clinical Hospital No.1, Tyumen, Russia

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

⁴Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Progress in instrumental diagnostics, as well as increased awareness among doctors about rare diseases, is steadily leading to an increased number of patients diagnosed with cardiac amyloidosis. Regardless of amyloid formation route, cardiac damage is the main cause of mortality in systemic amyloidosis. The article presents a unique clinical observation of hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis mixed phenotype detection during skeletal scintiography. In the patient with severe shortness of breath, based on the results of radiological research, an oncological process in the lungs was suspected. The patient underwent skeletal scintiography to exclude metastatic lesions, during which a scintiography pattern characteristic of ATTR amyloidosis (Grade 3) was revealed. Subsequently, the oncological diagnosis was removed. An independent disease of hematopoietic system was excluded, and mutation in TTR gene was additionally confirmed. This clinical case illustrates the possibility of making a diagnosis of cardiac amyloidosis without resorting to myocardial biopsy, when the patient still has slight limitations in physical activity (NYHA class II) and there is no late gadolinium enhancement on magnetic resonance imaging.

Keywords: cardiac amyloidosis, transthyretin amyloidosis, scintiography, diagnosis, clinical case.

For citation: Vedernikov A. A., Mezhanov E. M., Shirokov N. E., Balina V. A., Reitblat O. M., Tefenberg D. V., Shalaev S. V. Early identification of cardiac ATTR amyloidosis: a clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):357-366. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3031. EDN VTYULM

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): barterer55@yandex.ru

Received/Поступила: 18.03.2024

Review received/Рецензия получена: 27.05.2024

Accepted/Принята в печать: 19.06.2024

Введение

Амилоидоз — это группа инфильтративных системных заболеваний, для которых характерно неправильное скручивание ранее растворимых белков-предшественников и отложение их в тканях. Такое депонирование гликопротеида (амилоида) нарушает структуру и функцию органов и систем. Транс-тиретиновый амилоидоз (ATTR) можно разделить на дикий тип (wild type), более характерный для лиц пожилого возраста (ATTRwt) и наследственную форму (variant) из-за различных мутаций в молекуле транс-тиретина (ATTRv). Белок ATTRwt спорадически вызывает кардиальный амилоидоз, при этом от 25 до 36% населения старше 80 лет подвергаются риску развития медленно прогрессирующей инфильтративной амилоидной кардиомиопатии [1]. ATTRv представляет собой аутосомно-доминантное наследственное заболевание с неполной пенетрантностью, связанное с более чем 100 точечными мутациями в гене транс-тиретина и имеющее тенденцию поражать сердце и нервную систему [1]. К сожалению, информация по заболеваемости системным амилоидозом в России отсутствовала до последнего времени [2]. Совсем недавно появились данные, что среди российских пациентов в возрасте старше 65 лет с гипертрофией межжелудочковой перегородки ≥ 14 мм амилоидная кардиомиопатия выявлена в 20% случаев, при этом 11,7% случаев это именно ATTR кардиомиопатия [3]. По данным иностранной литературы, до 4% афроамериканцев являются носителями мутации Val122Ile в гене транс-тиретина, что является наиболее распространенной причиной наследственного амилоидоза сердца в США [1]. Клиническая картина ATTRv сравнима с ATTRwt с дополнительным поражением периферической или вегетативной нервной системы, медиана выживаемости оценивается в 5-8 лет [4].

Верификация системного амилоидоза занимает достаточное количество времени, средний интервал от появления симптомов до постановки диагноза составляет 4 года для ATTRv с полинейропатией и до 8 лет у пациентов с кардиомиопатией [5]. Необъяснимая сенсомоторная нейропатия или вегетативные симптомы, такие как ортостаз, эректильная дисфункция, нарушения потоотделения и диарея, могут привести к множеству длительных и нецеленаправленных медицинских обследований, прежде чем будет обнаружен амилоид. Выявление амилоидоза на ранней стадии позволяет как можно раньше начать специфическую терапию, что дает возможность существенно замедлить процесс отложения депозитов амилоида в органах-мишенях и улучшить прогноз пациентов [6]. Согласно данным исследования M. S. Maurer и соавт. 31,9% включенных пациентов имели уже хроническую сердечную недостаточность (ХСН) III функционального класса (ФК) (NYHA) [7]. В исследовании ATTR-ACT прием тафамидиса был связан с более низкой смертностью от всех причин

(относительный риск (ОР) 0,70; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51-0,96) и более низкой частотой госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,6, 95% ДИ 0,56-0,81) [7].

В работе Н. Vogelsberg и соавт. в серии из 33 пациентов, из них 15 с подтвержденным амилоидозом сердца, магнитно-резонансная терапия (МРТ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием (late gadolinium enhancement, LGE) показала чувствительность 80% и специфичность 94% [8]. По данным метаанализа L. Zhao и соавт., включавшем результаты пяти исследований (257 пациентов), суммарная чувствительность и специфичность МРТ сердца с LGE в диагностике амилоидоза миокарда составили 85% (95% ДИ: 77-91%) и 92% (95% ДИ: 83-97%), соответственно [9].

Кардиальный ATTR амилоидоз можно диагностировать и без гистологического подтверждения при типичных результатах эхокардиографии (Эхо-КГ)/МРТ и при наличии сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пирофосфатом. Сцинтиграфия показывает степень поглощения миокардом радиофармпрепарата 2 или 3 степени, а гематологическое заболевание исключается следующими тестами: анализ свободных легких цепей в сыворотке, электрофорез белков с иммунофиксацией мочи и сыворотки [10].

В данной публикации представлен клинический случай раннего выявления пациентки с ATTRv с низким функциональным классом сердечной недостаточности, а также некоторым расхождением между данными МРТ сердца с результатами ЭхоКГ и сцинтиграфии миокарда.

Описание клинического случая

Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

Женщина 70 лет, пенсионер, сельский житель, в прошлом ветеринарный врач, поступила в клинику в плановом порядке в июле 2023 г. в кардиологическое отделение после проведенной сцинтиграфии костей (Пирфотех ^{99m}Tc) с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) в многопрофильном клиническом медицинском центре "Медицинский город", г. Тюмень.

В многочисленных жалобах у пациентки при поступлении: одышка смешанного характера, возникающая при ходьбе в медленном темпе свыше 200 м. или при ускорении шага, эпизоды озноба и повышения температуры (с максимумом до 37,3 °C), периодический зуд кожных покровов правой половины спины, преходящая тошнота, изжога, отрыжка, склонность к запорам, периодическое недержание мочи, симметричное онемение пальцев обеих ступней, онемение 2-3 пальцев обеих кистей, а также не-

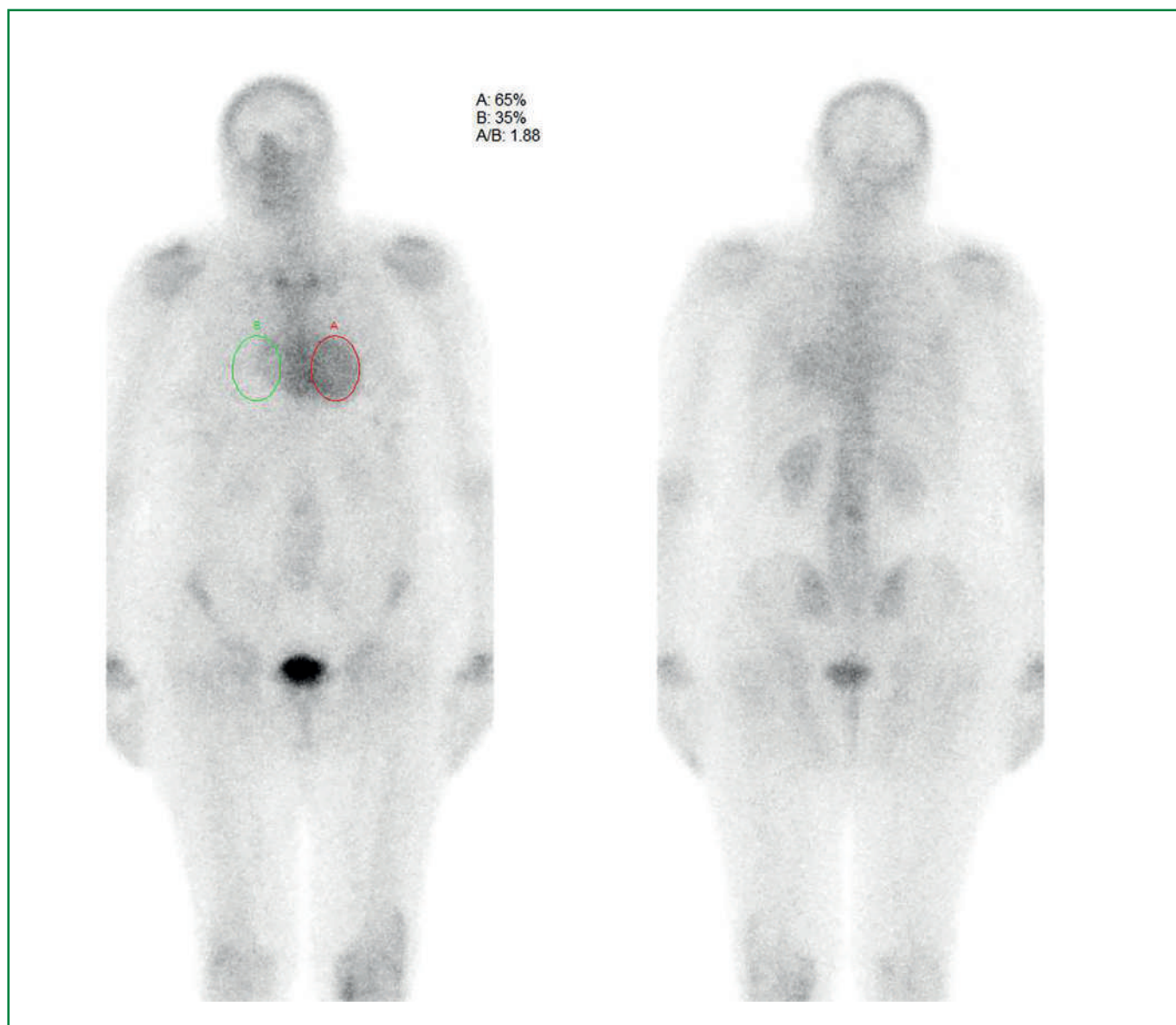


Рисунок 1. Прицельная планарная сцинтиграфия органов грудной клетки.

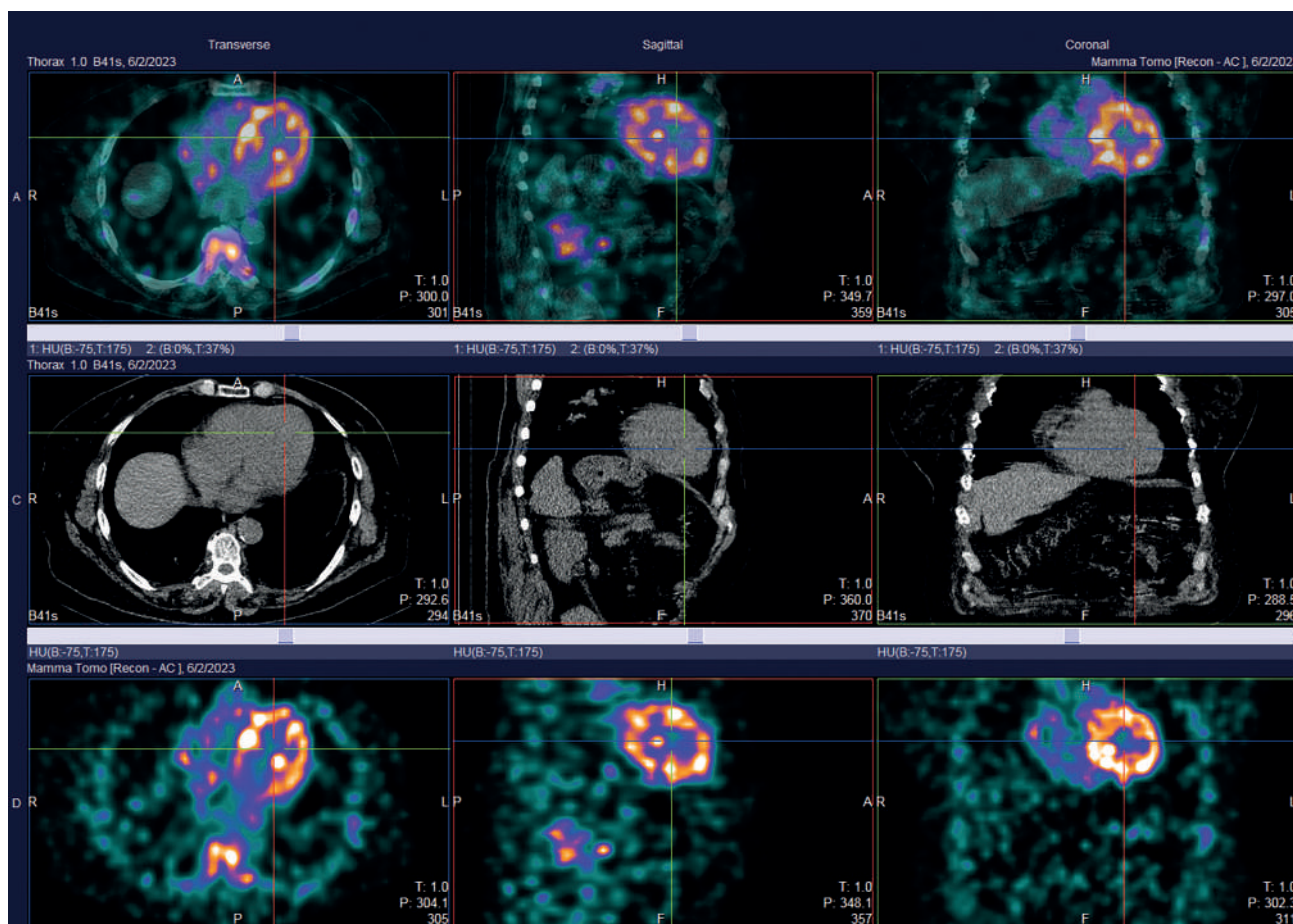
На сцинтиграмме определяется очаговое накопление радиофармпрепарата в проекции миокарда. Соотношение количества импульсов миокард/контралатеральная область 1,88 (соотношение более 1,45 является характерным для ATTR-амилоидоза). В данном случае Grade 3.

продолжительная легкая шаткость при ходьбе и при переходе в ортостаз (примерно через минуту от начала вертикализации).

Из анамнеза болезни: перенесенный инфаркт миокард и острое нарушение мозгового кровообращения ранее отрицает. Типичную стенокардию напряжения не описывает. О нарушении проведения сердца в виде полной блокады левой ножки пучка Гиса знает с 2017 г. С 35-летнего возраста отмечает повышение артериального давления (АД) максимум до 160 и 100 мм рт.ст., в связи с чем регулярно принимает: лозартан 25 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг в сутки. Эпизодически — бисопролол 2,5 мг (со слов, ранее чувствовала положительный эффект от данного пре-

парата, купировала им одышку, в течение последнего года бисопролол перестал уменьшать интенсивность диспноэ), панкреатин, а также антацидные средства.

Одышка беспокоит пациентку около 5 лет, прогрессирующая в течение 6 месяцев, в связи с чем в январе 2023 г. выполнена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) — выявлено образование нижней доли правого легкого (в S9 11x14 мм). В связи с подозрением на онкологическое заболевание была повторно проведена КТ ОГК в апреле 2023 г., а также в мае 2023 г. фибробронхоскопия и КТ ОГК с контрастным усилением, по результатам которых рекомендовано проведение сцинтиграфии (в S9 12x16 мм).



ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией, ЛЖ — левый желудочек

Рисунок 2. ОФЭКТ/КТ.

На совмещённых ОФЭКТ/КТ изображениях чётко определяется накопление радиофармпрепарата в миокарде ЛЖ, превосходящее по интенсивности накопление в костных элементах скелета.

Сцинтиграфия выполнялась на двухдетекторной ротационной гибридной гамма-камере Symbia Intevo Bold (Siemens) с коллиматорами высокого разрешения для низких энергий (LEHR). В качестве радиофармпрепарата (РФП), вводимого внутривенно, использовался препарат "Пирфотех, 99 mTc" (отечественный аналог пирофосфата), активность которого составляла 700-740 МБк (19–20 мКи) в объеме 1 мл. Исследование проводилось через 3 часа после внутривенной инъекции. Первым этапом обследования было проведение прицельной планарной сцинтиграфии с набором 2 млн. импульсов. Соотношение счета сердце/контралатеральная зона составило 1,88 (рис. 1), что соответствует по шкале Perugini Grade 3 и может свидетельствовать об ATTR-амилоидозе. Вторым этапом было проведение ОФЭКТ/КТ (гибридная технология визуализации), которая чётко подтвердила накопление РФП именно в миокарде левого желудочка (рис. 2). Интерпретация результатов проводилась на основании рекомендаций международной ассоциации по

мультиmodalной визуализации при сердечном амилоидозе (2019) [10]. **Заключение:** Сцинтиграфическая картина характерна для ATTR-амилоидоза. Пациентка направлена на плановую госпитализацию в кардиологическое отделение с целью дальнейшего обследования и верификации диагноза.

В динамике по КТ ОГК от декабря 2023 г. образование нижней доли правого легкого отсутствовало, мультидисциплинарным консилиумом онкологический диагноз снят.

Из анамнеза жизни: в анамнезе — хронический панкреатит, хронический геморрой, дислипидемия, гиперурикемия (терапию не получает), токсикароз, висцеральная форма. Выполнялась декомпрессия срединного нерва в запястном канале под эндоскопическим и нейронавигационным контролем слева в 2019 г. и справа в 2020 г., превалирующая симптоматика в виде снижения двигательной активности верхних конечностей наблюдалась пациенткой в течение 5 лет. Курение, употребление алкоголя и пси-

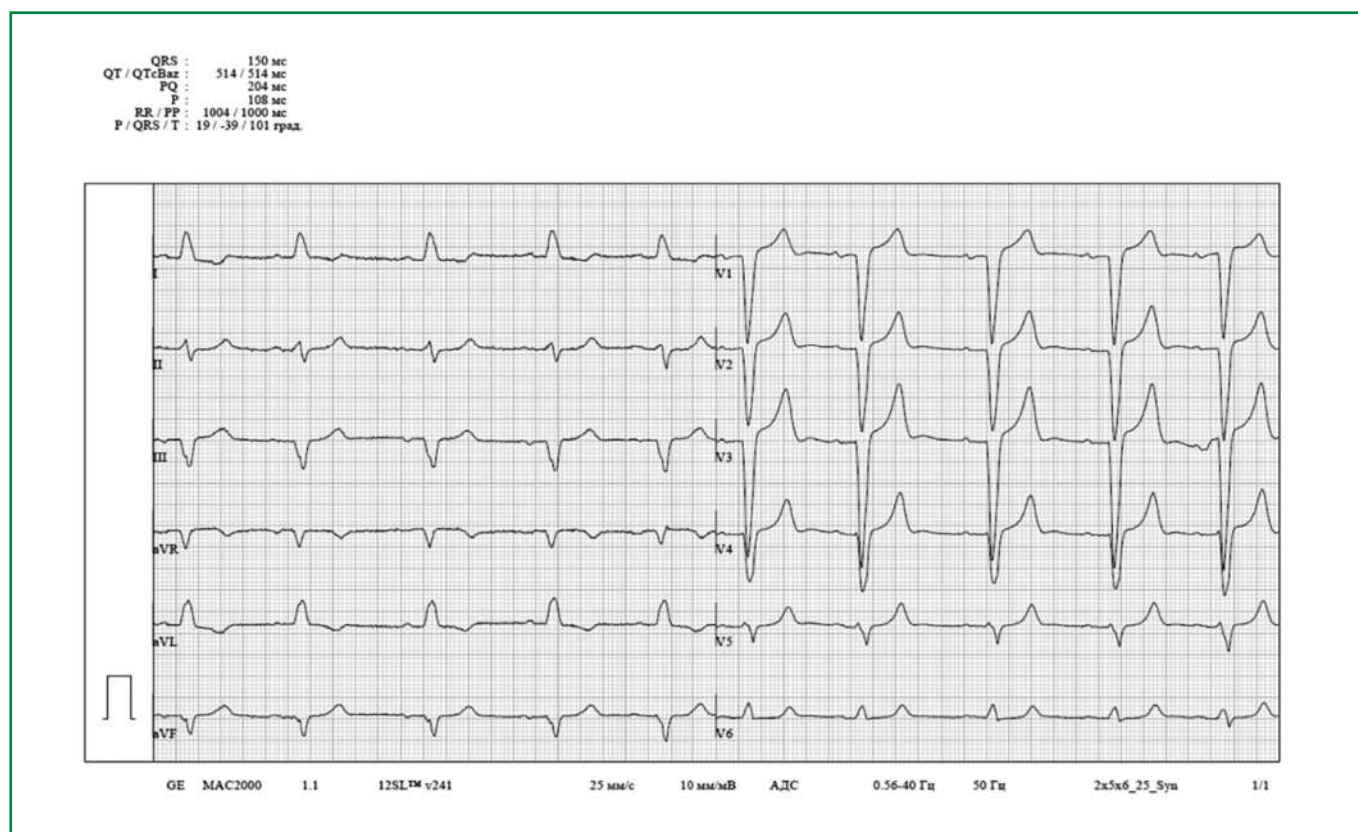


Рисунок 3. ЭКГ пациентки от 06.07.2023.

Ритм синусовый 60 в минуту. АВ-блокада 1 степени. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.

хоактивных веществ отрицает. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям неотягощена, отмечает, что у сына в подростковом возрасте длительно фиксировалась выраженная протеинурия, был установлен первичный диагноз – гломерулонефрит, в дальнейшем нормальные анализы мочи, во взрослом возрасте не обследовался.

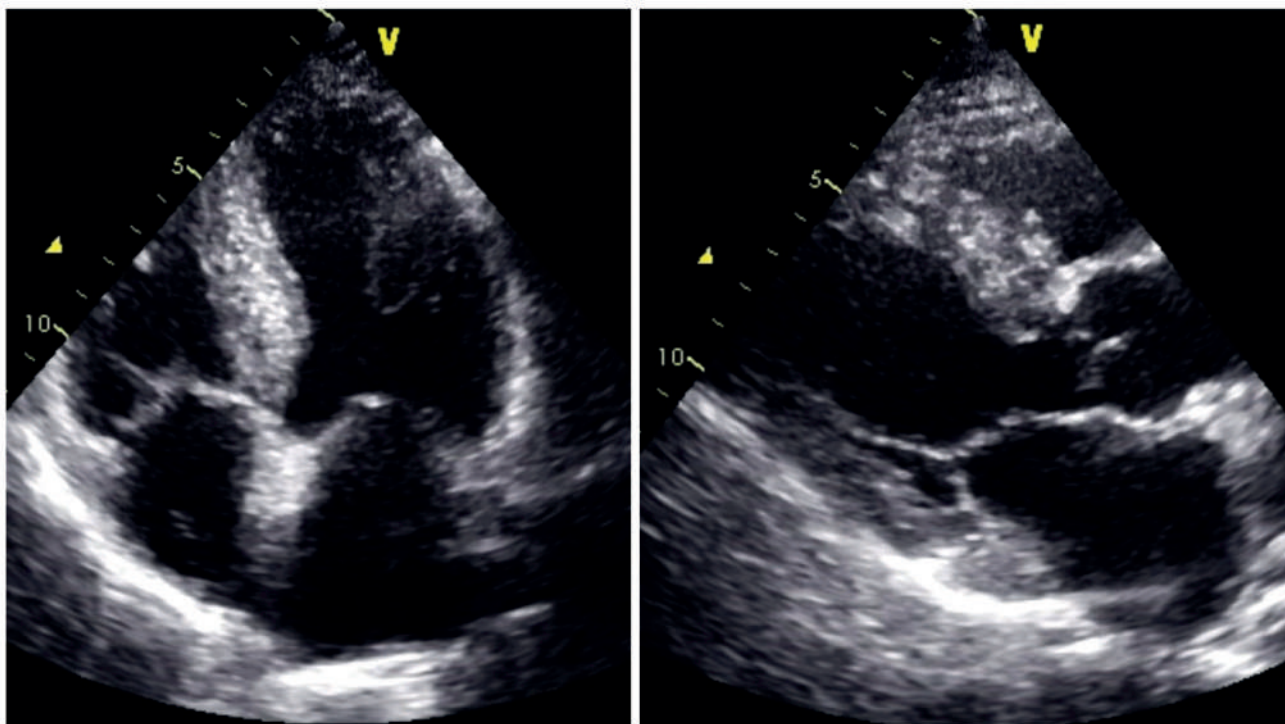
При физикальном осмотре: общее состояние удовлетворительное. Ожирение первой степени. Рост 166 см, вес 90 кг, индекс массы тела 32,7 кг/м². Температура тела: 36,7 °C. Кожные покровы физиологической окраски, высыпаний нет. Периферические отеки отсутствуют, варикозные изменения нижних конечностей. Число дыханий 16 в мин. Сатурация 96% без инсuffляции кислорода. Дыхание везикулярное по всем полям, хрипов нет. Пульс ритмичный 63 в минуту. АД на левой руке 136/86 мм рт.ст. АД на правой руке 140/90 мм рт.ст. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Верхушечный толчок пальпируется в 5-м межреберье на 1 см кнутри от левой срединно-ключичной линии. Шумы сердца не выслушиваются. Язык влажный, равномерно обложен белесоватым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, увеличен в размере за счёт подкожной жировой клетчатки. Печень по краю рёберной дуги, мягкой консистенции.

В лабораторных исследованиях: в клиническом анализе крови без особенностей. Общий анализ

мочи в рамках нормы. Белок Бенс-Джонса в моче не обнаружен. Микроальбуминурия не выявлена. В развернутом биохимическом анализе крови: холестерин 6,92 ммоль/л, липопротеины высокой плотности 1,72 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 4,61 ммоль/л, триглицериды 1,29 ммоль/л, мочевая кислота 472,8 мкмоль/л, NT-proBNP 53,6 пг/мл, тропонин I 3,6 нг/л, креатинин 90,2 мкмоль/л. Коагулограмма и концентрация электролитов без особенностей. Ревматоидный фактор 3,9 МЕ/мл, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду <7,00 ЕД/мл, бета-2-микроглобулин 2 400 нг/мл в пределах референсных значений.

С целью исключения AL-амилоидоза исследованы сыворотка и моча пациентки на наличие легких цепей иммуноглобулинов, по рекомендации гематолога проведена трепанобиопсия для исключения миеломной болезни. Учитывая отсутствие изменений в проведенных исследованиях, убедительных данных за наличие самостоятельного заболевания системы кроветворения не выявлено.

При регистрации электрокардиограммы ритм синусовый, 60 в минуту, полная блокада левой ножки пучка Гиса (рис. 3). При проведении суточного мониторинга электрокардиограммы: синусовый ритм, синусовая аритмия. Минимальная ЧСС 50 уд./мин., максимальная ЧСС 83 уд./мин. Постоянно регистрировалась полная блокада левой



ЗС — задняя стенка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография

Рисунок 4. Традиционная ЭхоКГ (В-модальный режим).

Слева: 4-камерная позиция апикального доступа (период изоволюметрического сокращения); справа: длинная ось ЛЖ парастернального доступа. Обращает на себя внимание асимметричная гипертрофия ЛЖ, преимущественно — МЖП (толщина стенки МЖП — до 19 мм, ЗС ЛЖ — до 14 мм, свободной стенки ПЖ — до 6 мм).

ножки пучка Гиса, 2458 суправентрикулярных экстрасистол. Зафиксирована переходящая АВ-блокада 1 степени. Пауз ритма (более 2,0 сек) не зарегистрировано.

Выполнена ЭхоКГ, по данным которой выявлена гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), толщина стенки межжелудочковой перегородки (МЖП) — до 19 мм, задней стенки ЛЖ — до 14 мм, свободной стенки правого желудочка (ПЖ) — до 6 мм. (рис. 4). Дисфункция митрального клапана, гемодинамически значимая. Дилатация полостей обоих предсердий. Глобальная систолическая функция ЛЖ удовлетворительная. Диастолическая дисфункция. Фракция выброса ЛЖ 67%. GLS — 16,3% (контракtilная дисфункция ЛЖ). Данные спектрекинга представлены на рис. 5.

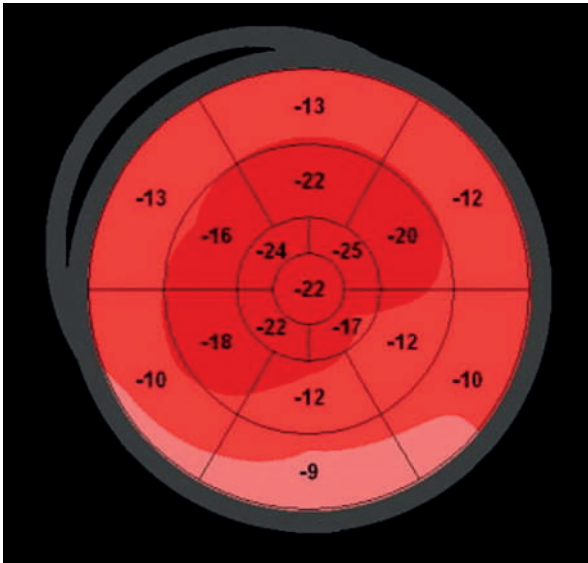
Характерный паттерн деформации миокарда ЛЖ, опорная точка алгоритма фенотипирования гипертрофии ЛЖ — mass-to-strain ratio (MSR) $\geq 5,3$ [10,2 по нашим данным], LV ejection fraction-to-strain ratio (EFSR) $>4,1$ [4,1 согласно нашим данным] позволили сделать заключение о высокой вероятности поражения сердца при амилоидозе в представленном клиническом случае.

Выполнена МРТ сердца с контрастным усилением: МР картина гипертрофии миокарда ЛЖ (толщина стенок ЛЖ в диастолу: перегородка до 21 мм, боковая стенка 12 мм. Конечный диастолический размер ЛЖ 38 мм, конечный систолический размер ЛЖ 23 мм, продольный размер ЛЖ 87 мм. Поперечный размер ПЖ в диастолу 93x45 мм. Продольный размер ПЖ 68 мм. Конечный диастолический объем ЛЖ 165 мл, конечный систолический объем ЛЖ 65 мл, масса миокарда ЛЖ 232 г. Убедительных данных за амилоидную кардиомиопатию на момент исследования не получено (рис. 6-9).

Проведен тест с 6 минутной ходьбой, пройдено 330 метров, что соответствует II ФК, тяжесть симптомов по шкале Борга 6-7 баллов.

При проведении активной ортостатической пробы отмечается нерезкое снижение систолического АД и диагностически значимое (более 10 мм рт.ст.) снижение диастолического АД, сопровождающееся недостаточным приростом ЧСС. Нарушений ритма и проводимости не индуцировано.

Пациентка была осмотрена врачом-неврологом на догоспитальном этапе, ранее специфическая терапия не назначалась. В динамике неврологом установ-



GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), LS — longitudinal strain (продольная деформация), STE — speckle tracking echo (метод отслеживания движения пятен)

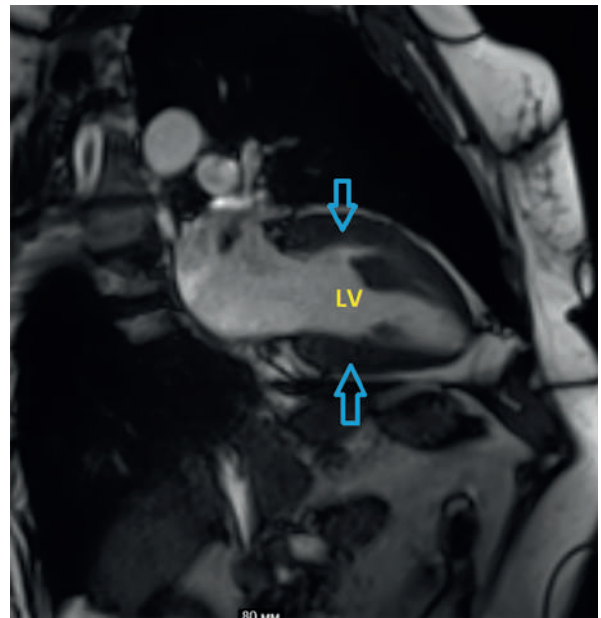
Рисунок 5. Использование метода STE.

Выявление паттерна 'cherry on top'/'cherry-like' ('вишня на торте'), характерного для поражения сердца при амилоидозе. GLS — 16,3%; LS базального уровня — 11,2%, LS среднего уровня — 16,7%, LS апикального уровня — 22,0%.

лен диагноз: "Симметричная дистальная сенсорная полиневропатия нижних конечностей. Двусторонний синдром карпальных каналов. Ортостатическая гипотензия". Клинические проявления согласуются с ATTR амилоидозом, рекомендована инициация терапии тафамидисом.

Так как коронарная ангиография рекомендуется для определения состояния коронарного русла у больных со слабовыраженными симптомами на фоне медикаментозной терапии, у которых данные неинвазивных методов исследования указывают на высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, нашей пациентке было проведено инвазивное исследование коронарных артерий. В проксимальном сегменте передней нисходящей артерии выявлен стеноз до 70%, проведена реваскуляризация для улучшения прогноза (имплантирован 1 стент с лекарственным покрытием).

Методом прямого секвенирования проведено исследование всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена *TTR*, ответственного за развитие наследственного амилоидоза. В результате анализа в экзоне 2 гена *TTR* выявлен патогенный вариант с. 148G>A (p.(Val50Met), p.(V50M); устаревшее название мутации — Val30Met) в гетерозиготном состоянии. При последующем гене-



LV — левый желудочек, ЛЖ — левый желудочек

Рисунок 6. T2 изображение сердца пациентки в коронарной плоскости.

Толщина стенок левого желудочка в диастолу: перегородка до 21 мм, боковая стенка 12 мм, масса миокарда ЛЖ 232 г. (стрелками показан миокард левого желудочка).

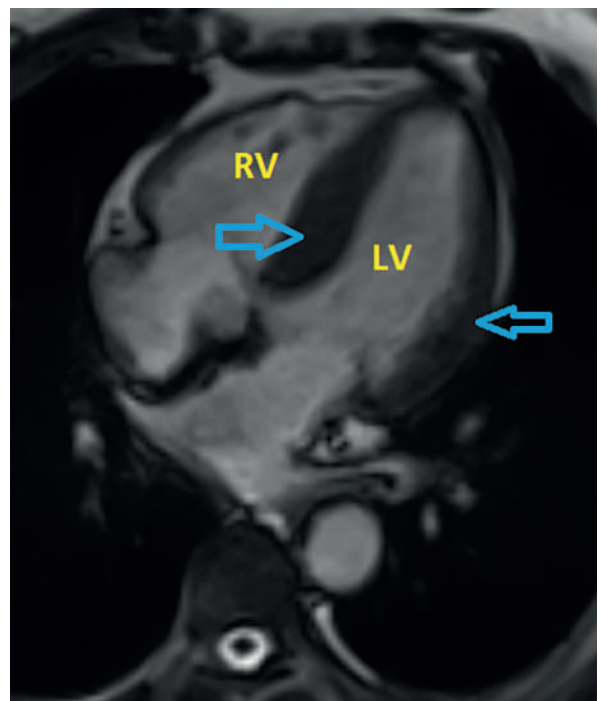


Рисунок 7. Четырехкамерная проекция сердца, гипертрофия миокарда в аксиальной плоскости. Стрелками показан миокард левого желудочка

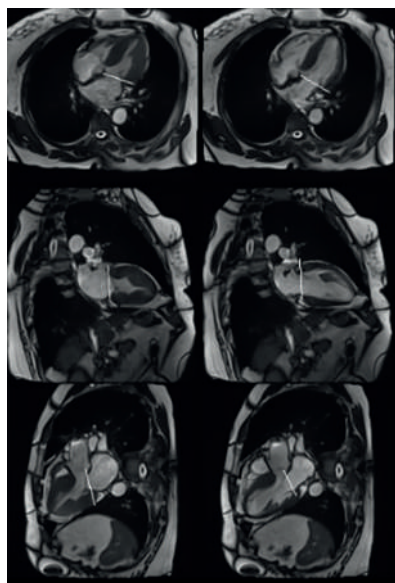


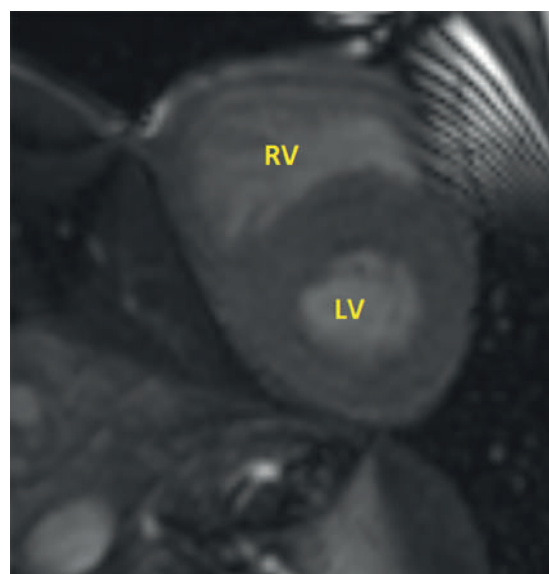
Рисунок 8. T2 изображения сердца в трех взаимно перпендикулярных плоскостях

тическом тестировании выявлено бессимптомное носительство такой же мутации у дочери, сына и внука пациентки.

В стационаре пациентка получала клопидогрел 75 мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловую кислоту 100 мг 1 раз в сутки, лозартан 50 мг 2 раза в сутки, гидрохлоротиазид 25 мг 1 раз в сутки, спиронолактон 50 мг 1 раз в сутки, atorvastatin 40 мг 1 раз в сутки, аллопуринол 100 мг 1 раз в сутки, пантопразол 20 мг 1 раз в сутки. Бета-адреноблокаторы не назначены в связи с неудовлетворительной переносимостью препаратов данной группы. От блокаторов рецепторов ангиотензина II не удалось отказаться в связи трудностью контроля течения гипертонической болезни.

В динамике через 3 недели интенсивность одышки снизилась, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, типичной ангинозной боли не описывала, что отчасти может быть объяснено выполненным стентированием, тем не менее большая часть жалоб была разрешена симптоматической терапией. Пациентка выписана и маршрутизирована в экспертный центр по амилоидозу сердца на базе ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России.

Установлен диагноз: "Транстриретиновый амилоидоз (ATTR) с преимущественным поражением сердца, периферической нервной системы (симметричная дистальная сенсорная полиневропатия нижних конечностей, двусторонний синдром карпальных каналов), вегетативной нервной системы. Нарушение проведения сердца: полная блокада левой ножки пучка Гиса, преходящая АВ-блокада 1 степени. Недостаточность митрального клапана 2 степени. ХСН с сохраненной ФВ (61%), IIA стадии, ФК II".



LV — левый желудочек, RV — правый желудочек

Рисунок 9. Отсроченное контрастирование. При проведении МРТ отсутствовало отсроченное контрастирование гадолинием.

Обсуждение

Стоит отметить, что у нашей пациентки постепенно появлялись так называемые "красные флаги", диспепсический синдром сопровождал её длительно, в 2014 г. манифестировали симптомы карпального синдрома обеих верхних конечностей, клиника сердечной недостаточности в виде диспноэ стала очевидна с 2018 г., плохая переносимость бета-адреноблокаторов отмечена с 2022 г., ортостатическая гипотензия диагностирована при настоящей госпитализации. Таким образом заподозрить при должной осведомленности системный амилоидоз было возможно около 10 лет назад на этапе подготовки к нейрохирургическому вмешательству на конечностях.

ЭхоКГ — малозатратное, доступное, относительно быстрое по времени выполнения исследование, в сравнении с большинством других методов визуализации. В тоже время диагностика поражения сердца с применением традиционной ЭхоКГ при амилоидозе представляет собой достаточно сложную задачу: заболевание может подражать различным более распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям (гипертоническая болезнь с увеличением массы миокарда и гипертрофией ЛЖ, гипертрофическая кардиомиопатия, гемодинамически значимый аортальный стеноз) [11]. На современном этапе развития визуализирующих техник возможно применение метода отслеживания движения пятен (speckle tracking echo, STE) с поиском паттерна 'cherry on top'/'cherry-like' ('вишня на торте') [11]. С другой стороны, только его использования может быть недостаточно. А. Ferkh и соавт. предложили алгоритм дифференциальной диагностики фенотипов гипертрофии ЛЖ по данным экспертной ЭхоКГ (шаг 1 — MSR, шаг 2 — amyloidosis index, AMYLI) [12].

По данным М. Fontana и соавт. у 13% пациентов с ATTR при проведении МРТ отсутствовало LGE, в связи с чем авторы предположили этапы прогрессирования амилоидоза миокарда с течением времени, выделив 3 этапа: отсутствие признаков LGE, но увеличение нативного T1 и внеклеточного объема (extracellular volume, ECV), дальнейшее увеличение T1 и ECV и появление субэндокардиального LGE, дальнейшее увеличение нативного T1 и ECV и прогрессирование до трансмуральной LGE. Переход на каждый следующий этап ассоциируется с утяжелением клинических проявлений и ухудшением прогноза пациентов. 39% пациентов без LGE имели ECV в диапазоне от 0,32 до 0,4, особенно у пациентов с AL-амилоидозом. Пациенты с ATTR предположительно также проходят через эти этапы, но данный факт не подтвержден клинически [13].

Сцинтиграфия костей, проводимая по некардиологическим причинам, может идентифицировать ATTR. S. Longhi с соавт. ретроспективно проанализи-

ровали 12400 сканирований костей с ^{99m}Tc-пирофосфатом, выполненных по онкологическим (95%) или ревматологическим (5%) показаниям у людей в возрасте >65 лет. Неожданное поглощение РФП миокардом наблюдалось у 0,36% (n=45) пациентов, достигнув 1,4% среди мужчин в возрасте старше 80 лет. Пяти пациентам в конечном итоге был поставлен диагноз ATTRwt, а у 1 пациента был обнаружен ATTRv [14]. В нашем клиническом случае в результате генетического тестирования выявлена мутация с. 148G>A (p.(Val50Met), p. (V50M), выявленный вариант неоднократно описан при ATTRv [15].

Биопсия миокарда — методика, называемая ранее "золотым стандартом", но сопряженная с возможными осложнениями, постепенно уступает лидирующие позиции неинвазивным методам диагностики.

Заключение

Представляется, что системный амилоидоз — проблема многих врачебных специальностей, он требует мультидисциплинарного подхода и преемственности. Данный клинический случай демонстрирует, что, несмотря на многообразные клинические проявления, которые могут стать поводом для обращения к врачам различных специальностей, клиническая настороженность и знание "красных флагов" амилоидоза имеют большое значение для своевременной диагностики данного заболевания. Кроме того, правильный вектор диагностического поиска может задать не обязательно врач-клиницист. Улучшение диагностики у пациентов данной группы позволит не только повысить выявляемость амилоидной кардиомиопатии, но и уменьшит сроки постановки правильного диагноза, что приведет к раннему назначению патогенетической терапии, когда она максимально эффективна.

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

References / Литература

1. Mankad AK, Shah KB. Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Curr Cardiol Rep. 2017;19(10):97. DOI:10.1007/s11886-017-0911-5.
2. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). Terapevticheskiy arkhiv. 2022;94(4):584-95 (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жилов И.В., Моисеева О.М., и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретинового амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). Терапевтический архив. 2022;94(4):584-95]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.2014653.
3. Nikiforova TV, Charaya KV, Shchekochikhin DYU, et al. Primary Data on ATTR-Amyloidosis Prevalence Among Elderly Patients With Left Ventricular Hypertrophy in Russia. Kardiologiya. 2024;64(4):54-60 (In Russ.) [Никифорова Т.В., Чарая К.В., Щечкохихин Д.Ю., и др. Первые данные о распространенности транстиретинового амилоидоза при гипертрофии левого желудочка в России. Кардиология. 2024;64(4):54-60]. DOI:10.18087/cardio.2024.4.n2611.
4. Dzung JN, Anderson LJ, Whelan CJ, et al. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012;98(21):1546-54. DOI:10.1136/heartjnl-2012-301924.
5. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, et al. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. Ann Med. 2015;47(8):625-38. DOI:10.3109/07853890.2015.1068949.
6. Nasonova SN, Zhirov IV, Magomedov MM, et al. Experience with tafamidis in a patient with transthyretin amyloidosis. Kardiologiya. 2020;60(3):155-60 (In Russ.) [Насонова С.Н., Жилов И.В., Магомедов М.М., и др. Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом. Кардиология. 2020;60(3):155-60]. DOI:10.18087/cardio.2020.3.n824.
7. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-16. DOI:10.1056/NEJMoa1805689.
8. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. J Am Coll Cardiol. 2008;51(10):1022-30. DOI:10.1016/j.jacc.2007.10.049.
9. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16(1):129. DOI:10.1186/s12872-016-0311-6.

10. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. DOI:10.1093/eurheartj/ehab072.
11. Kiotsekoglou A, Saha SK, Nanda NC, et al. Echocardiographic diagnosis of cardiac amyloidosis: Does the masquerader require only a 'cherry on top'? *Echocardiography*. 2020;37(11):1713-5. DOI:10.1111/echo.14952.
12. Ferkh A, Tjahjadi C, Stefani L, et al. Cardiac "hypertrophy" phenotyping: differentiating aetiologies with increased left ventricular wall thickness on echocardiography. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1183485. DOI:10.3389/fcvm.2023.1183485.
13. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2015;132(16):1570-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
14. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-Related Subclinical Amyloidosis With ^{99m}Tc-DPD Scintigraphy. *JACC: Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):531-2. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.03.004.
15. Gudkova AY, Amelin AV, Krutikov AN, et al. Val30Met-transferrin amyloid polyneuropathy and cardiomyopathy (review of literature and case report). *Consilium Medicum*. 2017;19(12):109-16 (In Russ.) [Гудкова А.Я., Амелин А.В., Крутиков А.Н., и др. Val30Met-трансфериновая амилоидная полиневропатия и кардиомиопатия (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Consilium Medicum*. 2017; 19(12):109-16]. DOI:10.26442/2075-1753_19.12.109-116.

Сведения об Авторах/About the Authors

Ведерников Артем Андреевич [Artyom A. Vedernikov]
ORCID 0009-0002-1297-5035

Межонов Евгений Михайлович [Evgeny M. Mezhonov]
eLibrary SPIN 2935-9617, ORCID 0000-0002-6086-4578

Шишков Никита Евгеньевич [Nikita E. Shirokov]

eLibrary SPIN 7866-2505, ORCID 0000-0002-4325-2633

Балина Валентина Александровна [Valentina A. Balina]

eLibrary SPIN 5578-6762, ORCID 0009-0005-2586-9217

Рейтблат Олег Маркович [Oleg M. Reitblat]

eLibrary SPIN 7436-8578, ORCID 0000-0002-9407-5497

Тэффенберг Дмитрий Вадимович [Dmitry V. Teffenberg]

eLibrary SPIN 5054-5118, ORCID 0000-0001-5193-5218

Шалаев Сергей Васильевич [Sergey V. Shalaev]

eLibrary SPIN 5285-0082, ORCID 0000-0003-2724-4016

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

BRASH синдром: клинический случай

Шалаева Д. Д.¹, Переверзева К. Г.^{1*}, Фомина О. А.², Якушин С. С.¹

¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, Россия

²Областной клинический кардиологический диспансер, Рязань, Россия

В статье описан клинический случай развития BRASH (Bradycardia, Renal Failure, AV nodal blockade, Shock, and Hyperkalemia) синдрома у пациентки М., 1938 года рождения, страдающей артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Пациентка ежедневно принимала бисопролол, эплеренон, азилсартана медоксомил, лерканидипина гидрохлорид. Поступила в стационар с жалобами на общую слабость, потемнение в глазах, тошноту, кратковременную потерю сознания, редкий пульс, диарею накануне. При обследовании выявлены выраженная синусовая брадикардия (38 уд./мин) и преходящая атриовентрикулярная (АВ) блокада 1 степени, хроническая болезнь почек (ХБП) 4 стадии с гиперкалиемией (калий 5,53-6,12 ммоль/л). Пациентке были отменены пульсурежающие препараты, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, назначены 0,9% раствор натрия хлорида и фуросемид. Выписана в удовлетворительном состоянии. Данный клинический случай соответствует критериям BRASH синдрома, так как на фоне приема блокатора АВ-узла в небольшой дозе у пациентки с хронической болезнью почек с легкой и умеренной гиперкалиемией развились выраженная синусовая брадикардия и преходящая АВ-блокада 1 степени. Пусковыми факторами развития BRASH синдрома послужили прием азилсартана медоксомила и эплеренона, а также гиповolemия вследствие диареи.

Ключевые слова: BRASH синдром, брадикардия, почечная недостаточность, хроническая болезнь почек, блокада атриовентрикулярного узла, блокатор атриовентрикулярного узла, шок, гиперкалиемия.



Для цитирования: Шалаева Д. Д., Переверзева К. Г., Фомина О. А., Якушин С. С. BRASH синдром: клинический случай. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(3):367-373. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3028. EDN YSAYOM

BRASH syndrome: a clinical case

Shalaeva D. D.¹, Pereverzeva K. G.^{1*}, Fomina O. A.², Yakushin S. S.¹

¹Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

²Regional Clinical Cardiology Dispensary, Ryazan, Russia

The article describes a clinical case of BRASH syndrome in patient M., born in 1938, suffering from hypertension and diabetes mellitus. The patient took bisoprolol, eplerenone, azilsartan medoxomil, lercanidipine hydrochloride daily. She was admitted to the hospital complaining of weakness, eyes darkening, nausea, short-term loss of consciousness, rare pulse, diarrhea the day before. During the examination, she was diagnosed with severe sinus bradycardia (38 beats/min) and transient first-degree atrioventricular (AV) block, stage 4 chronic kidney disease with hyperkalemia (potassium 5.53-6.12 mmol/l). Pulse-reducing drugs, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system were canceled for the patient, 0.9% sodium chloride solution and furosemide were prescribed. The patient was discharged in a satisfactory condition. This clinical example meets the criteria of BRASH syndrome, since against the background of taking an AV node blocker in a small dose, a patient with chronic kidney disease with mild to moderate hyperkalemia developed severe sinus bradycardia and transient grade 1 AV block. The trigger factors for BRASH syndrome development were azilsartan medoxomil and eplerenone intake, as well as hypovolemia due to diarrhea.

Keywords: BRASH syndrome, bradycardia, renal failure, chronic kidney disease, atrioventricular block, atrioventricular node blocker, shock, hyperkalemia.

For citation: Shalaeva D. D., Pereverzeva K. G., Fomina O. A., Yakushin S. S. BRASH-syndrome: a clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(3):367-373. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3028. EDN YSAYOM

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

Received/Поступила: 04.03.2024

Review received/Рецензия получена: 19.03.2023

Accepted/Принята в печать: 17.06.2023

Введение

В настоящее время терапию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) невозможно представить без группы лекарственных препаратов, замедляющих проведение импульса по атриовентрикулярному (АВ) узлу (блокаторы АВ-узла), основными представителями которой яв-

ляются β -адреноблокаторы (β -АБ) и блокаторы медленных кальциевых каналов. Хорошо известно, что одним из возможных побочных эффектов этой группы лекарственных препаратов является брадикардия [1]. Однако обычно её удается избежать, назначая блокаторы АВ-узла в терапевтических дозах, с учетом сопутствующей патологии и в рациональной комбинации [2].

В работах R. F. Bonvini и соавт. [3] и М. О. Hegazi и соавт. [4] описано, что высокий риск развития синусовой брадикардии и/или АВ-блокады при приеме блокаторов АВ-узла имеют пациенты с гиперкалиемией, причиной развития которой может служить хроническая болезнь почек (ХБП). В 2016 г. J. Farkas в блоге автора на ресурсе PulmCrit, а затем в научной статье назвал такой феномен BRASH синдром и впервые описал его патофизиологический механизм [5]. Данная аббревиатура включает комплекс состояний: В — Bradycardia (брадикардия), R — Renal failure (почечная недостаточность/ХБП), А — AV node blocker (блокада [5-6]/блокатор АВ-узла [7-9]), S — Shock (шок), H — Hyperkalemia (гиперкалиемия). Брадикардия — результат сочетанного эффекта применения блокаторов АВ-узла и гиперкалиемии, возникающей из-за ХБП, что приводит к снижению сердечного выброса, вызывая гипоперфузию органов, в том числе почек и, в свою очередь, определяет клиническую картину шока и усугубляет ХБП, провоцируя прогрессирование гиперкалиемии [5].

Таким образом, патогенез BRASH синдрома представляет собой "порочный круг" замыкания патофизиологических механизмов и нарастания неблагоприятных клинических синдромов [5]. При отсутствии своевременных диагностики и лечения, данное состояние может служить причиной развития полиорганной недостаточности и летального исхода [5].

Цель статьи — продемонстрировать клинический случай развития BRASH синдрома у пациентки с ХБП, принимающей блокаторы АВ-узла для лечения гипертонической болезни.

Описание клинического случая

Пациентка М., 1938 года рождения, поступила в кардиологический стационар 15.08.2023 в 02:55 с жалобами на общую слабость, ощущение потемнения в глазах, тошноту, кратковременную потерю сознания, редкий пульс при пальпации и измерении артериального давления автоматическим прибором. Из анамнеза известно, что с 1993 г. страдает артериальной гипертензией, с 2022 г. — сахарным диабетом (СД) 2 типа. Ежедневно принимает биспролол 2,5 мг однократно утром, эплеренон 25 мг однократно утром, азилсартана медоксомил 40 мг, хлорталидон 12,5 мг в виде фиксированной комбинации однократно утром, клопидогрел 75 мг однократно утром, лерканидипина гидрохлорид 10 мг однократно вечером, розувастатин 10 мг однократно вечером, метформин 500 мг однократно утром. Настоящее ухудшение с 14.08.2023, когда утром возникла диарея, а к вечеру появились вышеописанные жалобы. Бригадой скорой медицинской помощи по данным объективного осмотра зафиксирована, но не зарегистрирована на электрокардиограмме (ЭКГ) частота сердечных сокращений (ЧСС) = 38 в мину-

ту. Пациентка доставлена в стационар с подозрением на синдром слабости синусового узла, на зарегистрированной ЭКГ — синусовая брадикардия (рис. 1). Госпитализирована в отделение анестезиологии и реанимации (АиР).

При поступлении в АиР состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Тоны сердца ослаблены, ритм правильный. ЧСС — 56 в минуту. Артериальное давление (АД) — 140/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. Индекс массы тела = 31,6 кг/м².

Установлен предварительный диагноз: Основной: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая. СД 2 типа. Риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Целевое АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

Осложнения: Синусовая брадикардия на фоне передозировки пульсурежающих препаратов с эквивалентами приступов Морганьи-Адамса-Стокса от 15.08.2023. Хроническая сердечная недостаточность I стадия, функциональный класс не определен.

Сопутствующий: Хронический холецистопанкреатит, ремиссия. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга II стадии.

15.08.2023 выполнены клинический и биохимический анализы крови, показатели, выходящие за пределы референсных значений, представлены в табл. 1.

На ЭКГ при поступлении от 15.08.2023 зарегистрированы: синусовая брадикардия с ЧСС 55 в минуту; миграция водителя ритма по предсердиям; отклонение электрической оси сердца влево; изменения в верхушечно-боковой стенке левого желудочка (ЛЖ).

15.08.2023 пациентке выполнено эхокардиографическое исследование, выявлены дилатация полости левого предсердия (максимальный передне-задний размер — 5,0 см), нарушение диастолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ по Тейхольцу — 52%). Недостаточность митрального клапана (2 степени), аортального клапана (2 степени). Умеренный стеноз устья аорты (систолический градиент давления ЛЖ-аорта 36 мм рт.ст.). Легочная гипертензия (систолический градиент давления на трикуспидальном клапане 36 мм рт.ст.).

15.08.2023 пациентка осмотрена эндокринологом, установлен диагноз: СД 2 типа, диабетическая ангиоретинопатия, нефропатия, ХБП С4 (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКD-EPI — 19 мл/мин/1,73 м²), энцефалопатия. Ожирение 1 степени. Узловой зоб 1 степени. Целевой уровень гликированного гемоглобина ≤8,5%. Рекомендована отмена метформина из-за снижения СКФ.

16.08.2023 проведено лабораторное исследование крови в динамике (см. табл. 1). Была отмечена положительная динамика. Пациентка была переведена из АиР в общую палату.



Рисунок 1. ЭКГ, зарегистрированная бригадой скорой медицинской помощи 15.08.2023. Синусовая аритмия с ЧСС 48 уд./мин. Высокие, заостренные зубцы Т в отведениях V2, V3

Таблица 1. Показатели лабораторного исследования крови

Показатель	15.08.2023	15.08.2023	16.08.2023
Гемоглобин, г/л	112	104	124
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,73	3,61	4,27
Цветовой показатель, %	34,3	31,9	40,0
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	10,56	8,36	8,63
Глюкоза, ммоль/л	8,9	7,21	6,81
Калий, ммоль/л	5,53	6,12	4,64
Кальций, ммоль/л	–	–	2,74
Креатинин, мкмоль/л	202	174,45	117,67
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	19	23	37
Мочевина, ммоль/л	17,4	15,17	12,57
Триглицериды, ммоль/л	–	–	3,12
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	–	–	3,03
Креатинфосфокиназа, Ед/л	164	127,61	164
Мочевая кислота, мкмоль/л	–	–	525
СКФ – скорость клубочковой фильтрации, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula			

21.08.2023 при Холтеровском мониторинге ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 57-88 уд./мин. Одиночные желудочковые экстрасистолы – 6, одиночные наджелудочковые экстрасистолы – 85, эпизоды би-тригеминии, одиночная блокированная наджелудочковая экстрасистолия с максимальной длительностью интервала R-R 2308 мс. Парная желудочковая экстрасистолия – 2. Увеличение интервала PQ до 0,22 с.

Пациентке было назначено внутривенное капельное введение 0,9% раствора хлорида натрия с добавлением фуросемида в дозировке 60 мг 1 раз в день в течение первых дней лечения. Также пациентка ежедневно принимала амлодипин 5 мг, аторвастатин 20 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, железа III гидроксид полимальтозат 100 мг, леспеплан 100 мл, после коррекции гиперкалиемии – лизиноприл 5 мг. На фоне лечения состояние улучшилось, головокружения и слабость не беспокоили.

На ЭКГ 24.08.2023 ритм синусовый, ЧСС 64 уд./мин.

Заключительный диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая. Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень гликированного гемоглобина $\leq 8,5\%$. Ожирение 1 степени. Дислипидемия. Гиперурикемия. Риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий. Целевое АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

Осложнение: Диабетическая ангиоретинопатия, нефропатия, ХБП СЗБ (СКФ по CKD-EPI – 37 мл/мин/1,73 м²). Гиперкалиемия. Синусовая брадикардия на фоне передозировки пульсурежающих препаратов. Синкопальное состояние (15.08.2023). Редкая наджелудочковая экстрасистолия, би-тригеминия, парная, редкая желудочковая экстрасистолия, переходящая АВ-блокада 1 степени (Холтеровское мониторирование ЭКГ 21.08.2023). Недостаточность митрального клапана, аортального клапана (регургитация 2 степени). Легочная гипертензия (систолический

градиент давления на трикуспидальном клапане 36 мм рт.ст.). Хроническая сердечная недостаточность I стадии, функциональный класс II.

Сопутствующий: Умеренный стеноз устья аорты (систолический градиент давления ЛЖ – аорта 36 мм рт.ст.). Хронический холецистопанкреатит, ремиссия. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Цереброваскулярная болезнь. Хроническая ишемия головного мозга II стадии. Узловой зоб 1 степени. Хроническая железодефицитная анемия.

Выписана на 10-й день в удовлетворительном состоянии под амбулаторное наблюдение. Рекомендована терапия препаратами: аторвастатин 20 мг, ацетилсалициловая кислота 100 мг, фелодипин 2,5-5 мг и фозиноприл 2,5-5 мг (коррекция по уровню АД), аллопуринол 50 мг, железа III гидроксид полимальтозат 100 мг.

Обсуждение

Пациенты со сниженной функцией почек, имеющие в анамнезе ССЗ, принимающие блокаторы АВ-узла, имеют высокий риск BRASH синдрома [6, 8, 9]. Развитие брадикардии в этом случае обусловлено синергическим действием гиперкалиемии и блокаторов АВ-узла [5]. Однако, гиперкалиемия и прием блокаторов АВ-узла могут независимо друг от друга вызывать брадиаритмии. Основная сложность дифференциальной диагностики BRASH синдрома заключается в том, чтобы отличить его от изолированной гиперкалиемии или интоксикации блокаторами АВ-узла [5, 8].

Механизм действия блокаторов АВ-узла основан на уменьшении тока ионов кальция внутрь кардиомиоцитов проводящей системы сердца, главным образом синоатриального и АВ-узлов, что приводит к урежению ЧСС и замедлению проводимости по этим структурам [10]. Терапевтические дозы этих препаратов обычно не приводят к нарушению про-

Таблица 2. Схема дифференциальной диагностики брадикардии

Критерий	Брадикардия		
	Изолированная гиперкалиемия	BRASH синдром	Передозировка блокаторами АВ-узла
Гиперкалиемия	Тяжёлая	Лёгкая или умеренная (редко тяжёлая)	В большинстве случаев нехарактерна (может возникать при передозировке неселективными β -АБ)
Изменения на ЭКГ	Признаки гиперкалиемии и брадиаритмии	Брадиаритмия, могут регистрироваться признаки гиперкалиемии	Брадиаритмия без признаков гиперкалиемии
Терапия блокаторами АВ-узла	Необязательна	Обязательна (в терапевтической дозировке и/или рациональной комбинации)	Обязательна (в дозах, превышающих терапевтические и/или в нерациональной комбинации)

АВ — атриовентрикулярный, β -АБ — бета-адреноблокаторы

водимости с развитием выраженной брадикардии [2]. Пациенты, поступающие в лечебные учреждения с брадикардией на фоне передозировки блокаторами АВ-узла, отмечают, что либо принимали высокие дозы ("абсолютная передозировка"), либо принимали их нерациональную комбинацию ("относительная передозировка") или пациенты страдают ХБП [11]. Пациенты с BRASH синдромом, как правило, принимают лекарственные препараты по назначению и в подобранной дозе, используя рациональные комбинации [5]. Пусковым моментом в развитии BRASH синдрома может служить гиповолемия [9], возникающая в результате обезвоживания и последующего преренального острого повреждения почек [12]. Гиповолемия часто провоцируется желудочно-кишечными заболеваниями, такими как гастроэнтерит, или уменьшением потребления жидкости [12]. В работе P. Palmisano и соавт. описывается взаимосвязь между обезвоживанием, наблюдающемся у пожилых пациентов в жаркую погоду, и риском возникновения брадиаритмии [13]. Гиповолемия способствует усугублению почечной дисфункции и снижению СКФ, что приводит к нарушению выведения блокаторов АВ-узла, вследствие чего их концентрация в крови остается высокой на протяжении длительного периода времени, что усиливает воздействие на структуры проводящей системы сердца и приводит к выраженной брадикардии [8, 14]. Еще одним триггером развития BRASH синдрома может быть прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов альдостерона, которые способствуют увеличению уровня калия в крови, что в свою очередь тоже приводит к брадикардии [14-16]. Неселективные β -АБ за счет их ингибирующего действия на симпатическую нервную систему уменьшают высвобождение ренина, снижают образование ангиотензина II и альдостерона и вызывают гиперкалиемию [17]. Риск гиперкалиемии у пациентов при использовании препаратов этих групп существенно возрастает при наличии ХБП и СД [15, 16].

Описана роль дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов в замедлении проведения по АВ-узлу и развитии брадикардии у пациента с СД, что возможно связано с развитием у них автономной нейропатии [18]. В исследованиях на животных с поражением симпатических нервов дополнительные дозы нифедипина приводили к АВ-блокаде, которая была сопоставима с эффектами верапамила и дилтиазема, демонстрируя дозозависимый эффект подавления АВ-узла [19]. Было высказано предположение, что в условиях, когда компенсаторная симпатическая активность нарушена, как при СД, нифедипин может вызывать брадикардию [20]. Возможность амлодипина изолированно, а чаще — в комбинации с β -АБ, вызывать BRASH синдром описана рядом авторов [5, 21].

В демонстрируемом случае гиповолемия, возникшая в результате появления у пациентки диареи накануне госпитализации, а также прием азилсартана медоксомила и эплеренона, послужили причиной ухудшения функции почек и накопления в крови калия, на фоне чего прием бисопролола в минимальной дозировке привел к развитию синусовой брадикардии и АВ-блокады I степени.

По мнению ряда авторов, в том числе J. D. Farkas и соавт. [5], отличия BRASH синдрома от изолированной гиперкалиемии — относительно невысокий уровень калия в сыворотке крови (до 6,5-7 ммоль/л) и отсутствие при BRASH синдроме ЭКГ-изменений, свойственных гиперкалиемии: увеличения зубца Т, расширения, снижения амплитуды или отсутствия зубца Р, расширения комплекса QRS, синусоидального типа QRS, тахикардии и фибрилляции желудочков [22]. Действительно, во многих публикациях клинических случаев фиксируется выраженная брадикардия, связанная с легкой гиперкалиемией. В одной публикации описан пациент, принимавший верапамил, у которого развился BRASH синдром при уровне калия в сыворотке крови 5,1 ммоль/л [23], а E. F. Aziz и соавт. [24] описывают возникновение АВ-блокады 3 степени у пациента с легкой

гиперкалиемией. Однако уровни калия в пределах 5,5-7,0 ммоль/л документируются чаще, также описаны случаи развития BRASH синдрома при выраженной гиперкалиемии [23], в том числе более 8 ммоль/л [25].

При изолированной гиперкалиемии выраженная клиническая картина наблюдается при повышении калия в крови более 7 ммоль/л, а на ЭКГ регистрируются изменения, описанные выше [5, 8]. Однако, в исследовании P. Aheel и соавт. [26] указывается, что только у 62% пациентов с уровнем калия в крови более 6,5 ммоль/л наблюдаются типичные изменения на ЭКГ, то есть данный признак — наличие/отсутствие типичных ЭКГ-изменений при изолированной гиперкалиемии и BRASH синдроме нельзя считать специфичным.

В данном клиническом случае уровень калия при поступлении составил 5,53 ммоль/л, на ЭКГ регистрировалась синусовая брадикардия с ЧСС 48-55 уд./мин, а также высокие зубцы Т в отведениях V2, V3.

Независимо от степени гиперкалиемии избыток калия является кардиотоксичным и приводит к снижению возбудимости мембран кардиомиоцитов, что приводит к усугублению брадикардии. При этом у пациентов может регистрироваться синусовая брадикардия, АВ-узловой замещающий ритм, АВ-блокады различной степени, в т.ч. полная АВ-блокада [20]. В самом полном в настоящее время обзоре Н. Мажеед и соавт. приводятся следующие данные о брадиаритмиях при BRASH синдроме: "ЧСС у пациентов в среднем составляла 36 ударов в минуту; на ЭКГ обычно наблюдались узловой ритм (50%), синусовая брадикардия (17,1%) и полная АВ-блокада (12,9%)" [27].

Клинические проявления BRASH синдрома у пациентов могут варьировать от бессимптомного течения до развития явлений шока [5]. В работе Y. Sattar и соавт. описано, что только у 2 из 9 пациентов с BRASH синдромом развился шок [9]. Есть обоснованное мнение, что в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы однозначно утверждать, что при BRASH синдроме должны быть все пять его компонентов [28]. При этом самым дискуссионным компонентом является шок. Так, у некоторых пациентов АД остается нормальным, несмотря на выраженную брадикардию. Брадикардия компенсируется выраженной вазоконстриктивной реакцией, которая позволяет поддерживать АД на нормальном уровне. К сожалению, несмотря на нормальное АД, эти пациенты продолжают страдать от гипоперфузии, поскольку сердечный выброс прямо пропорционален ЧСС. Таким образом, лечение брадикардии остается важным направлением для восстановления системной перфузии и функции почек [5]. В таких случаях целью лечения должно быть предотвращение развития шока [28].

Более того, отдельные авторы признают существование не только BRASH синдрома (с шоком),

но и BRAHH-синдрома, когда у пациента вместо шока наблюдается артериальная гипертензия (H — hypertensive manifestation) [25].

В описанном случае у пациентки не наблюдалось проявлений шока, АД при поступлении составляло 140/80 мм рт.ст.

Ведущие симптомы также могут различаться. У одних пациентов на первое место будет выходить выраженная брадикардия, в то время как уровень калия будет соответствовать легкой степени гиперкалиемии [5], как в случае с нашей пациенткой. У других пациентов с тяжелой гиперкалиемией ЧСС будет снижена незначительно [5]. Об этом необходимо помнить при проведении дифференциальной диагностики.

Проанализировав данные литературы и наш клинических случай, предлагаем модифицированную схему дифференциальной диагностики брадикардии при изолированной гиперкалиемии, брадикардии при BRASH синдроме и брадикардии при передозировке блокаторами АВ-узла (табл. 2).

Полагаем, что данное клиническое наблюдение соответствует критериям BRASH синдрома, так как на фоне приема блокатора АВ-узла в небольшой дозе (биспролол 2,5 мг/сутки) у пациентки с ХБП (4-3Б стадии) с легкой и умеренной гиперкалиемией (калий 5,53-6,12 ммоль/л) развилась выраженная синусовая брадикардия и преходящая АВ-блокада 1 степени. Пусковыми факторами развития BRASH-синдрома послужили прием азилсартана медоксомила и эплеренона, а также гиповолемия вследствие диареи.

Во время госпитализации и при выписке с целью предотвращения повторных эпизодов гиперкалиемии и брадикардии пациентке была изменена лекарственная терапия: отменены эплеренон и биспролол, а азилсартана медоксомил после коррекции гиперкалиемии заменен первоначально на лизиноприл, а затем на фозиноприл. Решение о продолжении терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента на фоне разрешившейся гиперкалиемии было обусловлено наличием у пациентки гипертонической болезни и гипертрофии ЛЖ, СД 2 типа и диабетической нефропатии, хронической сердечной недостаточности, при которых назначение данной группы лекарственных препаратов имеет положительное влияние на прогноз, а также — современными литературными данными о том, что сохранение терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при поддержании нормокалиемии, в т.ч. у пациентов с предшествующей гиперкалиемией и/или на фоне лечения имеющейся гиперкалиемии, новыми препаратами, связывающими ионы калия, ассоциируется с лучшими исходами [29, 30]. Первоначальный выбор лизиноприла объясняется его наличием в стационаре, последующее назначение фозиноприла — двойным путем выведения, так как действующее вещество —

фозиноприлат выводится из организма в равной степени печенью и почками [31].

Заключение

Представленный клинический случай свидетельствует о возможности выявления в клинической практике BRASH синдрома, как потенциально-го осложнения терапии ССЗ. Понимание патофи-

зиологических аспектов развития этого состояния поможет не только предотвратить его развитие, но и своевременно распознавать и успешно лечить пациентов.

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

Пациентом было подписано добровольное информированное согласие на публикацию

References / Литература

- Kawabata M, Yokoyama Y, Sasaki T, et al. Severe iatrogenic bradycardia related to the combined use of beta-blocking agents and sodium channel blockers. Clin Pharmacol. 2015;7:29-36. DOI:10.2147/CPAA.S77021.
- Shin J, Pletcher MJ. Risk of emergent bradycardia associated with the use of carvedilol and metoprolol in routine clinical practice. Am J Med. 2013;126(9):805-10.e5. DOI:10.1016/j.amjmed.2013.02.030.
- Bonvini RF, Hendiri T, Anwar A. Sinus arrest and moderate hyperkalemia. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2006;55(3):161-3. DOI:10.1016/j.ancard.2005.10.001.
- Hegazi MO, Aldabie G, Al-Mutairi S, El Sayed A. Junctional bradycardia with verapamil in renal failure--care required even with mild hyperkalaemia. J Clin Pharm Ther. 2012;37(6):726-8. DOI:10.1111/j.1365-2710.2012.01352.x.
- Farkas JD, Long B, Koyfman A, Menon K. BRASH Syndrome: Bradycardia, Renal Failure, AV Blockade, Shock, and Hyperkalemia. J Emerg Med. 2020;59(2):216-23. DOI:10.1016/j.jemermed.2020.05.001.
- Bailuni Neto JJ, Siqueira BL, Machado FC, et al. BRASH Syndrome: A Case Report. Am J Case Rep. 2022;23:e934600. DOI:10.12659/AJCR.934600.
- Wong CK, Jaafar MJ. Bradycardia, renal failure, atrioventricular nodal blockade, shock, and hyperkalemia: An important syndrome to recognize. Turk J Emerg Med. 2021;21(2):86-89. DOI:10.4103/2452-2473.309138.
- Gebray HM, Abeje AE, Boye AT. BRASH syndrome with a complete heart block — a case report. BMC Cardiovasc Disord. 2024;24(1):114. DOI:10.1186/s12872-024-03782-6.
- Sattar Y, Bareeqa SB, Rauf H, et al. Bradycardia, Renal Failure, Atrioventricular-nodal Blocker, Shock, and Hyperkalemia Syndrome Diagnosis and Literature Review. Cureus. 2020;12(2):e6985. DOI:10.7759/cureus.6985.
- Perepetch NB, Mihajlova IE. Bisoprolol: pharmacological properties and clinical application. RMeJ. 2004;(4):225-32. (In Russ.) [Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Бисопролол: фармакологические свойства и клиническое применение. РМЖ. 2004;(4):225-32].
- Yakushin CC, Nikulina NN, Filippov EV, et al. Results of the pilot part of the cardiac drug overdoses hospital registry (storm): focus on drug-induced bradycardia. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(2):153-63. (In Russ.) [Якушин С.С., Никулина Н.Н., Филиппов Е.В., и др. Результаты пилотной части госпитального регистра передозировок кардиологических лекарственных препаратов (ГРОЗА): фокус на медикаментозно обусловленную брадикардию. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020;28(2):153-63]. DOI:10.23888/PAV-LOVJ2020282153-163.
- Lizyess K, Dewald O. BRASH Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570643/>
- Palmisano P, Accogli M, Zaccaria M, et al. Relationship between seasonal weather changes, risk of dehydration, and incidence of severe bradyarrhythmias requiring urgent temporary transvenous cardiac pacing in an elderly population. Int J Biometeorol. 2014;58(7):1513-20. DOI:10.1007/s00484-013-0755-7.
- Fomina OA, Pereverzeva KG. The development of hyperkalemia in a comorbid patient against the background of uncontrolled combined use of renin-angiotensin system blockers and mineralocorticoid receptor antagonists. Effective Pharmacotherapy. 2023;(19):24-8. (In Russ.) [Фомина О.А., Переверзева К.Г. Развитие гиперкалиемии у коморбидного пациента на фоне бесконтрольного совместного применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и антагонистов минералокортикоидных рецепторов. Эффективная фармакотерапия. 2023;(19):24-8]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-53-24-28.
- Poselyugina OB, Mikhailova MI. Prognostic value of hyperkalemia: treatment options. International Research Journal. 2021;(1-3):57-60. (In Russ.) [Поселюгина О.Б., Михайлова М.И. Прогностическое значение гиперкалиемии. пути коррекции. Международный научно-исследовательский журнал. 2021;(1-3):57-60]. DOI:10.23670/IRJ.2021.103.1.064.
- Vishneva EM, Dyadyakina AA, Poteryaeva NE. The problem of hyperkalemia in patients with chronic heart failure. Universum: Medicine and Pharmacology. 2021;(5):8-11 (In Russ.) [Вишнева Е.М., Дядякина А.А., Потеряева Н.Э. Проблема гиперкалиемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Universum: медицина и фармакология. 2021;(5):8-11]. DOI:10.32743/UniMed.2021.77.5.11615.
- Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. Cleve Clin J Med. 2017;84(12):934-942. DOI:10.3949/ccjm.84a.17056.
- al-Khafaji M, al-Salem IH. Nifedipine induced bradycardia in a patient with autonomic neuropathy. Jpn Heart J. 1989;30(5):679-683. DOI:10.1536/ihj.30.679.
- Taira N, Narimatsu A. Effects of nifedipine, a potent calcium antagonistic coronary vasodilator on atrioventricular conduction and blood flow in the isolated atrioventricular node preparation of the dog. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 1975;290(1):107-112. DOI:10.1007/BF00499993.
- Sarkar S, Rapista N, Rout A, Chaudhary R. BRASH: Case Report and Review of Literature. Hearts. 2021;2(3):302-306. DOI:10.3390/hearts2030025.
- Imburgio S, Johal A, Udongwo N, et al. BRASH Syndrome: A Case Report and Literature Review. Journal of Integrative Cardiology Open Access. 2022;10.31487/j.jicoa.2022.03.05. DOI:10.31487/j.jicoa.2022.03.05.
- Gromov MI, Fedorov AV, Mihalchuk MA, Zaev OE. Hyperkalemia in the emergency diseases: practical guidelines. Emergency Medical Care. 2015;16(2):38-43 (In Russ.) [Громов М.И., Федоров А.В., Михальчук М.А., Заев О.Э. Гиперкалиемия экстренных состояний: рекомендации по диагностике и лечению. Скорая медицинская помощь. 2015;16(2):38-43]. DOI:10.24884/2072-6716-2015-16-2-38-43.
- Shah P, Gozun M, Keitoku K, et al. Clinical characteristics of BRASH syndrome: Systematic scoping review. Eur J Intern Med. 2022;103:57-61. DOI:10.1016/j.ejim.2022.06.002.
- Aziz EF, Javed F, Korniyenko A, et al. Mild hyperkalemia and low eGFR a tedious recipe for cardiac disaster in the elderly: an unusual reversible cause of syncope and heart block. Heart Int. 2011;6(2):e12. DOI:10.4081/hi.2011.e12.
- Saeed S, Rajani R, Solheim E. A BRASH Diagnosis With a Timely Intervention. Curr Probl Cardiol. 2023;48(11):101984. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.101984.
- Ahee P, Crowe AV. The management of hyperkalaemia in the emergency department. J Accid Emerg Med. 2000;17(3):188-91. DOI:10.1136/emj.17.3.188.
- Majeed H, Khan U, Khan AM, et al. BRASH Syndrome: A Systematic Review of Reported Cases. Curr Probl Cardiol. 2023;48(6):101663. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2023.101663.
- Vishnu VK, Jamshed N, Amrithanand VT, Thandar S. BRASH Syndrome: A Case Report. J Emerg Med. 2021;60(6):818-22. DOI:10.1016/j.jemermed.2021.01.033.
- Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(22):2836-50. DOI:10.1016/j.jacc.2020.04.021.
- Kovesdy CP. Outcomes Associated With Potassium Abnormalities in CKD: It Is Time to Move to Clinical Trials. Am J Kidney Dis. 2023;82(3):251-3. DOI:10.1053/j.ajkd.2023.05.002.
- Shionoiri H, Naruse M, Minamisawa K, et al. Fosinopril. Clinical pharmacokinetics and clinical potential. Clin Pharmacokinet. 1997;32(6):460-80. doi:10.2165/00003088-199732060-00003.

Сведения об Авторах/About the Authors

Шалаева Дарья Дмитриевна [Darya D. Shalaeva]

ORCID 0009-0005-5491-9228

Переверзева Кристина Геннадьевна [Kristina G. Pereverzeva]

eLibrary SPIN 4995-1465, ORCID 0000-0001-6141-8994

Фомина Ольга Анатольевна [Olga A. Fomina]

eLibrary SPIN 5497-7231, ORCID 0000-0002-2570-7737

Якушин Сергей Степанович [Sergey S. Yakushin]

eLibrary SPIN 7726-7198, ORCID 0000-0002-1394-3791

Анатолий Иванович Мартынов (22 октября 1937 г. — 19 мая 2024 г.)



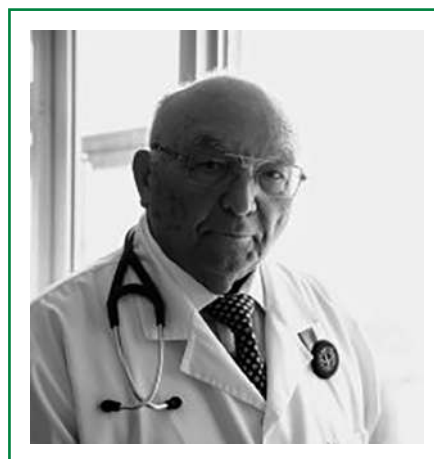
Президиум Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) с глубоким прискорбием сообщает о кончине после тяжелой продолжительной болезни президента РНМОТ, академика РАН, профессора, д.м.н. Анатолия Ивановича Мартынова.

Анатолий Иванович родился 22 октября 1937 года в Москве. В 1964 г. окончил 2-й Московский медицинский институт. Он является ярчайшим представителем терапевтической школы академика П.Е. Лукомского, пройдя путь от ординатора кафедры до академика РАН, руководителя Центральной клинической больницы, начальника медицинского центра управления делами Президента Российской Федерации (РФ), лечащего врача первых лиц государства.

С 2012 г. и до последних дней жизни А.И. Мартынов возглавлял РНМОТ. Под руководством Анатолия Ивановича активизируется работа общества, создаются региональные отделения во всех субъектах РФ, резко повышается статус РНМОТ как внутри страны, так и за ее пределами. В 2015 г. впервые в истории отечественной медицины под председательством Анатолия Ивановича в Москве с большим успехом проводится Европейский конгресс терапевтов, выигрывается конкурс на проведение в России Всемирного конгресса терапевтов. А.И. Мартынов стал инициатором создания и бессменным главным редактором официального журнала РНМОТ "Терапия".

Научная деятельность А.И. Мартынова включала в себя изучение дисплазии соединительной ткани сердца, безболевой ишемии миокарда, нарушений сна при артериальной гипертензии, метаболических эффектов антигипертензивной терапии, диастолической функции сердца. Он — один из ведущих специалистов по изучению функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией.

А.И. Мартынов предложил систему первичной, вторичной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, участвовал в разработке комплекса мероприятий по наблюдению пациентов после операций на сердце, лечению и реабилитации больных после перенесенного инфаркта миокарда, а также пациентов со сложными нарушениями ритма и проводимости. А.И. Мартынов — автор более 400 статей, монографий, руководств, книг, учебников, справочников, методических рекомендаций и учебных пособий, соавтор (с академиками РАН В.С. Моисеевым и Н.А. Мухиным) двухтомника



"Внутренние болезни", признанного лучшим учебником по терапии для медицинских вузов. Под его руководством подготовлены 7 докторских и 26 кандидатских диссертаций.

А.И. Мартынов являлся почетным членом Европейской федерации внутренней медицины (EFIM), членом президиума Всероссийского научного общества кардиологов, заместителем академика-секретаря отделения клинической медицины РАМН, главным редактором журнала "Медицина критических состояний", членом редколлегий журналов "Рациональная фармакотерапия в кардиологии", "Кардиоваскулярная терапия и профилактика", "Артериальная гипертензия", членом и председателем экспертного совета по терапии ВАК.

Выдающийся вклад Анатолия Ивановича в отечественную медицину был по достоинству оценен государством: он награжден орденом "За заслуги перед Отечеством" 2 степени, медалями "Отличнику здравоохранения СССР" и "Ветеран труда", орденом Русской Православной Церкви "Святого благоверного князя Даниила Московского" 3 степени, многими другими орденами и медалями. А.И. Мартынов являлся заслуженным деятелем науки РФ, заслуженным врачом РФ, лауреатом премии Правительства СССР, экспертом Совета при Президенте РФ по науке и высоким технологиям.

РНМОТ понесло невосполнимую утрату. Президиум РНМОТ, редакция и редакционная коллегия журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" скорбят вместе с родными и близкими А.И. Мартынова. Память о выдающемся ученом, враче, педагоге и организаторе здравоохранения навсегда сохранится в наших сердцах.

