

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

20(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

2024



**Вклад холестерина, не входящего в состав липопротеинов
высокой плотности, в смертность и сердечно-сосудистые
события**

**Влияние полиморфизма M235T гена ангиотензиногена
на артериальное давление на фоне терапии**

**Прямые оральные антикоагулянты у пациентов
с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек**

**Артериальная жесткость и полиморфизм генов
ренин-ангиотензиновой системы при COVID-19**

**Внутривенное введение β -блокаторов при инфаркте миокарда
(регистр РЕГИОН-ИМ)**

Гендерные различия выживаемости после инфаркта миокарда

**Противовоспалительная терапия у пациентов
с ишемической болезнью сердца**

Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск

Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии

Постмиокардиальный синдром

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (включен в ядро РИНЦ) Science Index (9%)



www.rpcardio.online

РФК

ЗНАЮ. ВИЖУ. СНИЖАЮ?

~75% пациентов с АССЗ
не достигают целевого
уровня ХС ЛНП
на текущей* терапии¹

Снижение уровня ХС ЛНП
на **1 ммоль/л** снижает
риск сердечно-сосудистых
катастроф** на **22%²**

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Подготовлено при поддержке ООО «Новartis Фарма». 11318274/SYB/210x290/1124/0

Группа компаний «Новartis» в России. Ленинградский проспект, д.70, г. Москва, 125315, Россия. Тел: +7 (495) 967-12-70. Факс: +7 (495) 967-12-68. russia.novartis_group@novartis.com Новartis в России (novartis.ru)

ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности. АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. * липидснижающей, ** инфаркта миокарда и ишемического инсульта
1. Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966.
2. Baigent C, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681. Гипотетический пациент

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, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2024; v.20, N 5

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 (9%)

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 25 ноября 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 (Эль-Кувейт, 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)

Шостаков Н.А. (Москва, Россия)

Якушевич 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 City, 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

Влияние холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, на смертность и сердечно-сосудистые события у российских мужчин среднего возраста: 40 лет назад и в настоящее время

Шальнова С. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Куценко В. А., Капустина А. В., Метельская В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М., Ивлев О. Е., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. 496

Влияние полиморфизма *M235T* гена ангиотензиногена на офисное артериальное давление на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II
Реброва Е. В., Ших Е. В. 506

Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: систематический обзор и метаанализ клинических исследований
Межонов Е. М., Сафиуллина З. М., Вялкина Ю. А., Шалаев С. В. 514

Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19
Подзолков В. И., Брагина А. Е., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Комелькова А. Р. 525

Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты российского регистра РЕГИОН-ИМ
Сухинина Т. С., Тереничева М. А., Гулян Р. Г., Шахнович Р. М., Стукалова О. В., Сайгина О. А., Явелов И. С., Певзнер Д. В. 532

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Гендерные различия в выживаемости и ее предикторах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: анализ данных регистра РИМИС
Афонина О. С., Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Сичинава Д. П., Драпкина О. М. 541

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Impact of non-high-density lipoprotein cholesterol in mortality and cardiovascular events among middle-aged Russian men: 40 years ago and now

Shalnova S. A., Imaeva A. E., Balanova Y. A., Kutsenko V. A., Kapustina A. V., Metelskaya V. A., Imaeva N. A., Nazarov B. M., Ivlev O. E., Yarovaya E. B., Drapkina O. M. 496

The effect of the *M235T* polymorphism of the angiotensinogen gene on the office blood pressure during therapy with angiotensin II receptor blockers
Rebrova E. V., Shikh E. V. 506

Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of clinical trials
Mezhonov E. M., Safiullina Z. M., Vyalkina Y. A., Shalaev S. V. 514

Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and cardio-ankle vascular index in patients with COVID-19
Podzolkov V. I., Bragina A. E., Ogibenina E. S., Shvedov I. I., Komelkova A. R. 525

Early intravenous beta-blockers injection in patients with acuteSTEMI: the results of the Russian registry REGION-IM
Sukhinina T. S., Terenicheva M. A., Gulyan R. G., Shakhnovich R. M., Stukalova O. V., Saygina O. A., Yavelov I. S., Pevsner D. V. 532

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

Gender differences in survival and its predictors in patients after myocardial infarction: data analysis from the RIMIS registry
Afonina O. S., Martsevich S. Yu., Zagrebelsky A. V., Sichinava D. P., Drapkina O. M. 541

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Перспективы применения противовоспалительной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Абдузамалова Н. М., Мамедов М. Н. 550

Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск

Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М. 559

Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии (РЭГГИ): призыв к действию

Чубыкина У. В., Ежов М. В., Соколов А. А., Васильев П. А., Иванова О. Н., Захарова Е. Ю. 566

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Основные стереотипные убеждения в кардиологической практике относительно ожирения

Елиашевич С. О., Игнатиади А. С., Мишарова А. П., Драпкина О. М. 574

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Постмиокардиальный синдром после перенесенного инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства

Клименко А. А., Демидова Н. А., Веселкин В. В., Кирдяшкина Т. А., Чинова А. А., Шандановина Ю. А. 581

ЮБИЛЕЙ

К юбилею профессора

Светланы Анатольевны Шальной..... 588

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Prospects for the use of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease

Abduzhamalova N. M., Mamedov M. N. 550

Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk

Polyakova E. A., Khalimov Iu. S., Bazhenova E. A., Bakher T. M. 559

Russian extreme hypertriglyceridemia registry (REGGI): a call to action

Chubykina U. V., Ezhov M. V., Sokolov A. A., Vasiluev P. A., Ivanova O. N., Zakharova E. Y. 566

POINT OF VIEW

The main misconceptions in cardiology concerning obesity

Eliashevich S. O., Ignatiadi A. S., Misharova A. P., Drapkina O. M. 574

CLINICAL CASE

Postmyocardial syndrome after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention

Klimenko A. A., Demidova N. A., Veselkin V. V., Kirdyashkina T. A., Chinova A. A., Shandanovina Yu. A. 581

ANNIVERSARY

On the anniversary of Professor

Svetlana A. Shalnova 588

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, на смертность и сердечно-сосудистые события у российских мужчин среднего возраста: 40 лет назад и в настоящее время

Шальнова С. А.¹, Имаева А. Э.^{1*}, Баланова Ю. А.¹, Куценко В. А.¹, Капустина А. В.¹, Метельская В. А.¹, Имаева Н. А.¹, Назаров Б. М.², Ивлев О. Е.¹, Яровая Е. Б.^{1,3}, Драпкина О. М.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²ООО "Здоровая семья", Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Цель. Оценить прогностическую способность холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС нЛВП) в отношении сердечно-сосудистых (СС) событий и смертности от различных причин у российских мужчин среднего возраста в настоящее время и 40 лет назад.

Материал и методы. В исследовании использованы данные 9507 мужчин в возрасте 35-64 лет без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), не получавших липидснижающую терапию, участников двух популяционных проспективных когортных исследований – 40-летней давности (Russian LRC) и проводимого в настоящее время (ЭССЕ-РФ). Оценивалась смертность от всех причин, злокачественных новообразований (ЗНО) и ССЗ, а также нефатальные ССЗ (инфаркт миокарда и инсульт). Период наблюдения в исследовании LRC составил 10 лет, а в исследовании ЭССЕ-РФ – 7,8 лет.

Результаты. Средний уровень ХС нЛВП у участников исследования Russian LRC был на 0,3 ммоль/л выше, чем у мужчин из когорты ЭССЕ-РФ. Низкий уровень ХС нЛВП ассоциировался с повышенным риском смерти от всех причин. В обеих когортах также была выявлена тесная связь между высоким уровнем ХС нЛВП и развитием фатальных и нефатальных СС событий. У мужчин с уровнем ХС нЛВП $\geq 4,5$ ммоль/л в исследовании Russian LRC и $\geq 4,2$ ммоль/л в исследовании ЭССЕ-РФ выявлен высокий риск развития смертельных и несмертельных ССЗ (63% и 27% соответственно), а также низкий риск смерти от ЗНО (28% и 50%, соответственно).

Закключение. Выявлено снижение общепопуляционного уровня ХС нЛВП, начиная с 70-х годов 20-го века. До настоящего времени сохраняется нелинейная связь между уровнем ХС нЛВП и общей смертностью, которую можно объяснить наличием разнонаправленных ассоциаций между данным показателем, смертностью от ЗНО и развитием фатальных и нефатальных ССЗ.

Ключевые слова: холестерина, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, мужчины, дислипидемия, смертность от всех причин, смертность от злокачественных новообразований, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые события.



Для цитирования: Шальнова С. А., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Куценко В. А., Капустина А. В., Метельская В. А., Имаева Н. А., Назаров Б. М., Ивлев О. Е., Яровая Е. Б., Драпкина О. М. Влияние холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, на смертность и сердечно-сосудистые события у российских мужчин среднего возраста: 40 лет назад и в настоящее время. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):496-505. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3101. EDN CHBGM

Impact of non-high-density lipoprotein cholesterol in mortality and cardiovascular events among middle-aged Russian men: 40 years ago and now

Shalnova S. A.¹, Imaeva A. E.^{1*}, Balanova Y. A.¹, Kutsenko V. A.¹, Kapustina A. V.¹, Metelskaya V. A.¹, Imaeva N. A.¹, Nazarov B. M.², Ivlev O. E.¹, Yarovaya E. B.^{1,3}, Drapkina O. M.¹

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

²LLC "Healthy Family", Moscow, Russia

³M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) predictive ability in relation to cardiovascular events, all-cause and cause-specific mortality and among middle-aged Russian men now and 40- years ago.

Material and methods. For analysis data from 9507 men aged 35-64 without cardiovascular disease (CVD) who did not receive lipid-lowering therapy, participants of two independent population prospective cohort studies – 40-year retrospective (Russian LRC) and conducted at the present time (ESSE-RF) – were used. In the analysis, all-cause mortality, cancer and CVD mortality, and non-fatal CVD (myocardial infarction and STEMI stroke) were assessed. The follow-up period for the LRC study was 10 years, and for the ESSE-RF study, it was 7.8 years.

Results. The mean value of non-HDL-C was 0.3 mmol/L higher among participants from the Russian LRC cohort than among men from the ESSE-RF cohort. Low non-HDL-C levels were associated with an increased risk of all-cause mortality. A strong link between high levels of non-HDL-C and the development of fatal and non-fatal CVD events was also found in both cohorts. Men with non-HDL-C levels ≥ 4.5 mmol/L in the LRC study and ≥ 4.2 mmol/L in the ESSE-RF study had a significantly increased risk of fatal and non-fatal CVDs (63% and 27%, respectively) and decreased risk of cancer mortality (28% and 50%, respectively).

Conclusion. Downwards trends in non-HDL-C levels over the past 40 years were indicated. The study identified a decline of non-HDL-C in the general population level since the 1970s of the 20th century. Up to the present time, there is still a non-linear relationship between the level of non-HDL-C and total mortality, that could be explained by the presence of differently directed associations between this parameter, cancer mortality and the development of fatal and non-fatal CVDs.

Keywords: non-high-density lipoprotein cholesterol, men, dyslipidemia, all-cause mortality, cancer mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular diseases, cardiovascular events.

For citation: Shalnova S.A., Imaeva A.E., Balanova Y.A., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Metelskaya V.A., Imaeva N.A., Nazarov B.M., Ivlev O.E., Yarovaya E.B., Drapkina O.M. Impact of non-high-density lipoprotein cholesterol in mortality and cardiovascular events among middle-aged Russian men: 40 years ago and now. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):496-505. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3101. EDN CHBBGM

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

Received/Поступила: 27.08.2024

Review received/Рецензия получена: 12.09.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

Дислипидемия — один из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом. До недавнего времени уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) считался одним из основных показателей липидного спектра, который использовался для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий [1]. В результате в исследованиях, изучавших исключительно вклад ХС ЛНП, не учитывались другие потенциально атерогенные липопротеины, такие как метаболические остатки ХС ЛНП, липопротеины промежуточной плотности, липопротеин (а) и липопротеины очень низкой плотности. В результате холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП), представляющий собой сумму всех потенциально атерогенных липопротеинов, был предложен в качестве нового показателя риска ССЗ [2].

До настоящего времени потенциальная связь ХС неЛВП с злокачественными новообразованиями (ЗНО) плохо изучена, тогда как целый ряд исследований выявил статистически значимые ассоциации между данным показателем и ССЗ [3, 4]. Более того, по некоторым данным, ХС неЛВП может несколько лучше предсказывать смерть от ССЗ, по сравнению с ХС ЛНП, и может более точно предсказать развитие повторного ишемического инсульта и смерти от всех причин в течение 1 года у пациентов с острым ишемическим инсультом [5, 6]. Р. Liao и соавт. сообщили о том, что уровень ХС неЛВП может использоваться в практике в качестве прогностического показателя в долгосрочном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [7]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике, именно уровень ХС неЛВП должен использоваться в алгоритмах системной оценки сердечно-сосудистого (СС) риска для лиц среднего (Systematic COronary Risk Evaluation 2) и пожилого возраста (SCORE2-Older Persons) [1].

Однако не все результаты были столь однозначными. Метаанализ, оценивающий прогностическую способность ХС ЛНП, ХС неЛВП и аполипопротеина В, не выявил существенных различий в прогностической точности этих трех маркеров [8]. В исследовании, проведенном среди жителей Средиземноморского региона, уровень ХС неЛВП не влиял на смертность от всех причин [9]. По другим данным, не только повышенный, но и пониженный уровень ХС неЛВП предсказывает возникновение неблагоприятных событий. Н. Ни и соавт. показали, что как высокий, так и низкий уровни ХС неЛВП ассоциируются с значительным риском развития инсульта и его подтипов [10]. В другом исследовании сообщалось о U-образной связи ХС неЛВП со смертностью [11]. Таким образом, большинство исследователей сходятся во мнении, что необходимы дополнительные исследования, посвященные детальному изучению ХС неЛВП.

Пол является важным фактором риска, влияющим на заболеваемость и исходы ССЗ. Профиль факторов риска и их влияние на фатальные и нефатальные события различаются у мужчин и женщин. Дислипидемия является важным фактором СС риска для обоих полов, но у мужчин с повышенным уровнем ХС ЛНП чаще выявляются ассоциации между и ССЗ по сравнению с женщинами [12]. Как правило, ИБС у мужчин возникает в более молодом возрасте, а риск развития ИБС выше, чем у женщин того же возраста. Кроме того, смертность от инсульта и ИБС у мужчин среднего возраста выше, чем у женщин среднего возраста, и эти различия могут сохраняться на протяжении всей жизни [13]. Аналогичные результаты были получены в отношении заболеваемости и смертности от рака. По данным различных метаанализов, показатели заболеваемости и смертности среди мужчин выше, чем среди женщин [14]. В Российской Федерации (РФ) смертность мужчин среднего возраста более чем в 4 раза превышает смертность женщин, поэтому изучение факторов, влияющих на смертность мужчин и заболеваемость ССЗ, является весьма актуальным.

Здоровье часто рассматривается как индивидуальная характеристика, которая меняется с течением времени под влиянием различных факторов, таких как поведенческие, социальные и экологические факторы риска, а также медицинское обслуживание [15]. Предполагается, что состояние здоровья мужчин в настоящее время и 40 лет назад значительно различается, в том числе из-за большей распространенности различных факторов риска и худшей диагностики и лечения ССЗ. Цель настоящего исследования — оценка прогностической способности уровня ХС неЛВП в отношении смертности от всех причин и конкретных патологий, а также заболеваемости ССЗ среди мужчин среднего возраста. Основное преимущество данного исследования — анализ уровня ХС неЛВП проводился для двух репрезентативных мужских когорт, проживавших в РФ 40 лет назад и проживающих в настоящее время.

Материал и методы

Проведение исследования одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ПМ" Минздрава России (выписка из протокола 04-08/20 от 02.07.2020). Перед включением в исследование участниками подписывалось информированное согласие.

В настоящем анализе использовались данные двух популяционных проспективных когортных исследований: исследование Липидные Исследовательские Клиники в РФ (Russian Lipid Research Clinics, LRC) и Эпидемиологии ССЗ в РФ (ЭССЕ-РФ-1, ЭССЕ-РФ-2). Дизайн и методы каждого исследования были описаны в предыдущих публикациях [16, 17].

В проспективном когортном исследовании Russian LRC, выполненном в 1975-1977 годах, обследовано 3 809 мужчин в возрасте от 40 до 59 лет, проживающих в Москве. В исследование ЭССЕ-РФ с 2013 (ЭССЕ-РФ-1) по 2017 год (ЭССЕ-РФ-2) было включено 20232 человека в возрасте от 35 до 64 лет из 15 регионов РФ. В каждом регионе проводили опрос по стандартной анкете, инструментальные измерения, а также взятие образцов крови для лабораторного анализа в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России (ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России).

После исключения всех участников женского пола, пациентов, страдающих ССЗ или получающих гиполлипидемическую терапию на момент включения в исследование, не имеющих результатов анализа крови по определению уровня общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП, а также данных, касающихся конечных точек, всего в настоящий анализ было включено 9 507 мужчин в возрасте 35-64 лет.

Все участники были опрошены с помощью стандартных вопросников, содержащих социально-демографические данные, информацию о статусе курения, наличии заболеваний и другие показатели. Физикальное обследование включало измерение артериального давления (АД) по стандартной методике на правой руке. В исследовании Russian LRC АД измерялось четыре раза, сначала с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра, затем с помощью прибора со случайным нулем, с повторением обоих измерений. Уровень АД, использованный в данном исследовании, представлял собой среднее значение измерений АД. В исследовании ЭССЕ-РФ измерение проводилось три раза с интервалом не менее двух минут между измерениями с помощью калиброванного электронного сфигмоманометра, и в расчетах использовалось среднее значение.

Сбор образцов крови производился после 12-14 часов голодания. В ЭССЕ-РФ все образцы были собраны в соответствии с протоколом исследования и подготовлены для отправки в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Анализы выполнялись в центральной лаборатории из свежих образцов крови (Russian LRC) или замороженных сразу после взятия крови и хранившихся при -80°C. Уровень общего холестерина (ОХС), ХС ЛПН, ХС ЛВП и триглицеридов определяли по стандартным методикам на автоанализаторах Technicon AAll (Russian LRC) и Abbott Architect c8000 с наборами "Abbott Diagnostic" (США) (в ЭССЕ-РФ). Уровень ХС неЛВП в сыворотке крови рассчитывали как разницу между ОХС и ХС ЛВП.

Последующее наблюдение проводилось в каждом исследовании. В исследовании Russian LRC первый контакт с участниками или их родственниками для сбора конечных точек состоялся через год после включения в исследование. Для тех, кто сменил место жительства, использовались данные адресного бюро. Для участников, которые умерли, были получены свидетельства о смерти. Если в качестве причины смерти указывались рак или ССЗ, или инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), как нефатальные события, документы собирались в больнице или у родственников. Данные о нефатальных событиях были получены только в течение первых 10 лет наблюдения. Таким образом, мы включили в анализ только записи о смерти в течение первых 10 лет наблюдения. В ЭССЕ-РФ жизненный статус каждого участника проверялся каждые 2 года. Данные собирались в каждом регионе и передавались в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Информация о нефатальных случаях собиралась в поликлиниках, больницах или при личном (телефонном) контакте. Причины смерти определялись по данным официальных учреждений, медицинских центров и при личном (телефонном) контакте с родственниками участников. Медиана периода наблюдения в исследовании ЭССЕ-РФ составила 7,8 лет.

Таблица 1. Исходные характеристики участников исследований Russian LRC и ЭССЕ-РФ в зависимости от квинтиля ХС неЛВП

Уровень ХС неЛВП	<3,4 ммоль/л	3,4–4,1 ммоль/л	4,2–4,7 ммоль/л	4,8–5,4 ммоль/л	>5,4 ммоль/л	Всего
Russian LRC						
n (%)	527 (16)	798 (24)	669 (20)	657 (20)	663 (20)	3314 (100)
Возраст, лет	48,4±5,2	48,9±5,1	49,0±5,1	49,3±5,2	48,9±5,1	48,9±5,1
Курение, n (%)	321 (60,9)	437 (54,8)	320 (47,8)	311 (47,3)	305 (46,0)	1694 (51,1)
САД, мм рт.ст.	133,7±20,8	131,9±20,0	133,0±20,0	133,7±21,4	135,2±21,2	133,4±20,7
ХС неЛВП, ммоль/л	2,9±0,4	3,8±0,2	4,4±0,2	5,0±0,2	6,1±0,7	4,5±1,1
Общий холестерин, ммоль/л	4,5±0,6	5,2±0,5	5,7±0,4	6,2±0,4	7,3±0,7	5,8±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6±0,5	1,4±0,4	1,3±0,3	1,3±0,3	1,2±0,3	1,3±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,5	3,3±0,3	3,8±0,3	4,3±0,4	5,2±0,8	3,8±1,0
Триглицериды, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,1]	1,0 [0,8; 1,3]	1,1 [0,9; 1,5]	1,4 [1,0; 1,8]	1,65 [1,3; 2,3]	0,80 [0,6; 1,1]
ЭССЕ-РФ						
N (%)	1430 (23)	1047 (17)	1239 (20)	1251 (20)	1226 (20)	6193 (100)
Возраст, лет	47,9±8,9	49,1±8,4	49,6±8,4	49,8±8,2	49,9±8,0	49,2±8,4
Курение, n (%)	560 (39,2)	337 (32,2)	436 (35,2)	441 (35,3)	450 (36,7)	2224 (35,9)
САД, мм рт.ст.	134,5±18,5	137,2±18,8	138,6±19,2	138,8±18,9	141,2±19,4	138,0±19,1
ХС неЛВП, ммоль/л	2,8±0,4	3,6±0,1	4,1±0,2	4,7±0,2	5,8±0,7	4,2±1,1
Общий холестерин, ммоль/л	4,2±0,6	4,9±0,3	5,4±0,4	6,0±0,3	7,1±0,8	5,5±1,1
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,4	1,3±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3	1,3±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,4±0,5	3,1±0,4	3,5±0,4	4,0±0,4	4,8±0,8	3,5±1,0
Триглицериды, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,6]	0,9 [0,7; 1,1]	1,1 [0,8; 1,5]	1,3 [1,0; 1,8]	1,6 [1,2; 2,1]	2,0 [1,4; 3,0]
Значения представлены в виде %, среднее ± стандартное отклонение или медиана [Q1; Q3]. САД – систолическое артериальное давление, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС неЛВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности						

В настоящем исследовании смертность от всех причин, от конкретных заболеваний (ЗНО или ССЗ), а также нефатальные ССЗ (ИМ и ОНМК) анализировались, как отдельные конечные точки, а смертность от ССЗ, добавленная к несмертельным ССЗ, рассматривалась как комбинированная конечная точка.

Статистический анализ проводился с помощью программы R (версия 4.2). Непрерывные переменные были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) или в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные переменные представлены в виде n (%). Для сравнения распределений непрерывных переменных использовался U-тест Манна-Уитни, а для сравнения распределений категориальных переменных – двусторонний точный тест Фишера.

Ассоциации между уровнем ХС неЛВП и конечными точками оценивались с помощью регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса с 95% доверительными интервалами. Анализ проводился в соответствии с перцентилями ХС неЛВП. 1-я точка отсечения соответствовала целевому значению ХС неЛВП (3,4 ммоль/л), согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [9], а 2-я, 3-я, 4-я и 5-я соответствовали 20%, 40%, 60% и 80% перцентилем, соответственно.

Многофакторная регрессия Кокса в качестве ковариат включала возраст, пол, курение в настоящий момент, систолическое АД (САД) и регион проживания.

Анализ только нефатальных конечных точек проводился на выборке, из которой были исключены участники с фатальными конечными точками.

Ассоциации между уровнем ХС неЛВП и конечными точками также оценивались с помощью обобщенной аддитивной регрессии Кокса с thin-plate сплайнами с использованием пакета mgcv [18]. В качестве ковариат модели включали возраст, пол, курение, САД и регион проживания. Результат считался статистически значимым при значении $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики участников исследований Russian LRC и ЭССЕ-РФ

В течение 10-летнего периода наблюдения в исследовании Russian LRC умерли 418 мужчин, в том числе 184 от ССЗ и 156 от ЗНО; было зарегистрировано 225 случаев ИМ и ОНМК. Комбинированная конечная точка была зарегистрирована у 409 участников. За период наблюдения в исследовании ЭССЕ-РФ 278 человек умерли от всех причин, 106 – от ССЗ и 80 – от ЗНО; 217 мужчин перенесли ИМ и ОНМК. Комбинированная конечная точка была зарегистрирована в 623 случаях. Исходные характеристики участников по когортам в зависимости от уровня ХС неЛВП представлены в табл. 1. Средний возраст участников в обеих когортах составил 49 лет. На мо-

Таблица 2. Ассоциации между уровнем ХС нЛВП и смертностью

Уровень ХС нЛВП	Общая смертность RR (95% ДИ)*	Смертность от ЗНО RR (95% ДИ)*	Смертность от ССЗ RR (95% ДИ)*	ИМ + ОНМК RR (95% ДИ)*	Фатальные и нефатальные ССЗ RR (95% ДИ)*
Russian LRC					
3,4-4,1 ммоль/л	0,81 (0,6-1,08)	0,75 (0,48-1,18)	1,00 (0,60-1,67)	2,04 (1,12-3,75)	1,39 (0,95-2,05)
4,2-4,7 ммоль/л	0,78 (0,57-1,06)	0,69 (0,42-1,12)	1,25 (0,75-2,08)	2,67 (1,46-4,86)	1,76 (1,2-2,58)
4,8-5,4 ммоль/л	0,87 (0,65-1,18)	0,73 (0,45-1,17)	1,46 (0,89-2,39)	3,37 (1,88-6,07)	2,18 (1,51-3,16)
>5,4 ммоль/л	0,68 (0,49-0,93)	0,4 (0,23-0,72)	1,34 (0,81-2,20)	3,81 (2,14-6,81)	2,27 (1,57-3,28)
ЭССЕ-РФ					
3,4-4,1 ммоль/л	1,07 (0,75-1,51)	1,36 (0,73-2,52)	1,60 (0,85-2,98)	1,75 (1,04-2,92)	1,73 (1,16-2,57)
4,2-4,7 ммоль/л	0,50 (0,33-0,74)	0,51 (0,24-1,08)	0,95 (0,50-1,82)	1,70 (1,04-2,77)	1,40 (0,95-2,06)
4,8-5,4 ммоль/л	0,66 (0,46-0,95)	0,66 (0,34-1,30)	0,95 (0,50-1,82)	1,66 (1,02-2,70)	1,37 (0,93-2,02)
>5,4 ммоль/л	0,72 (0,50-1,03)	0,53 (0,26-1,09)	1,27 (0,69-2,33)	2,84 (1,80-4,47)	2,19 (1,52-3,14)
*модель после поправки на возраст, пол, курение, образование, САД и регион проживания					
Референсное значение ХС нЛВП < 3,4 ммоль/л					
RR — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЗНО — злокачественные новообразования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения					

Таблица 3. Связь среднего популяционного уровня ХС нЛВП со смертностью от всех причин, ЗНО, ССЗ, развитием нефатальных и фатальных СС событий

Уровень ХС нЛВП	Общая смертность RR (95% ДИ)*	Смертность от ЗНО RR (95% ДИ)*	Смертность от ССЗ RR (95% ДИ)*	ИМ и ОНМК RR (95% ДИ)*	Фатальные и нефатальные ССЗ RR (95% ДИ)*
Russian LRC					
<4,5 ммоль/л	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение
≥4,5 ммоль/л	0,91 (0,75-1,1)	0,72 (0,52-0,99)	1,3 (0,97-1,74)	1,96 (1,49-2,58)	1,63 (1,34-1,99)
ЭССЕ-РФ					
<4,2 ммоль/л	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение	Референсное значение
≥4,2 ммоль/л	0,72 (0,56-0,91)	0,50 (0,31-0,79)	1,03 (0,70-1,52)	1,41 (1,07-1,86)	1,27 (1,01-1,58)
*модель после поправки на возраст, пол, курение, образование, САД и регион проживания					
RR — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, ХС нЛВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЗНО — злокачественные новообразования, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения					

мент обследования более половины мужчин, включенных в исследование Russian LRC, были курильщиками. Напротив, среднее значение САД было выше у участников исследования ЭССЕ-РФ.

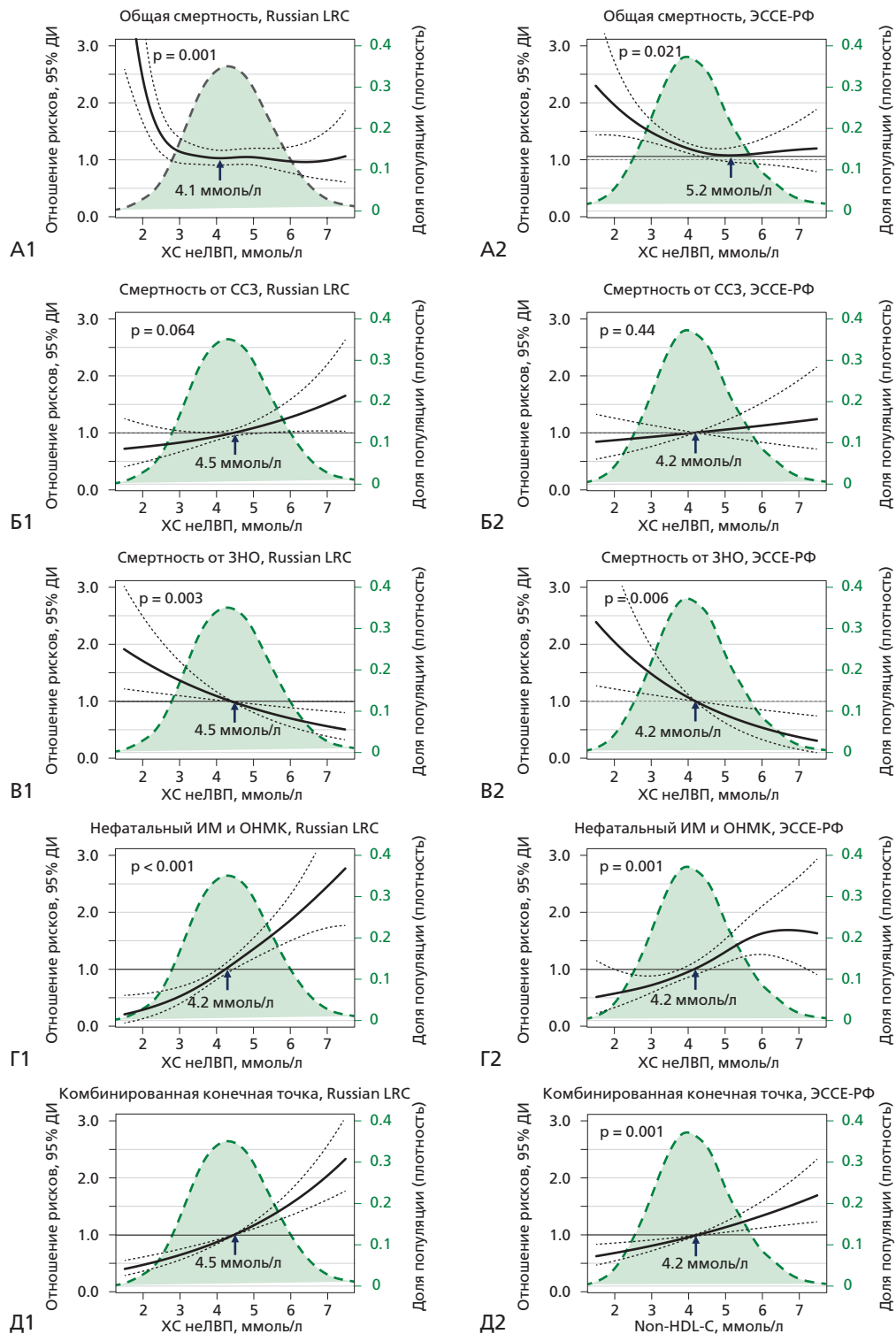
Среднее значение ХС нЛВП у участников когорты Russian LRC было на 0,3 ммоль/л (статистически значимо) выше по сравнению с мужчинами из когорты ЭССЕ-РФ ($p < 0,001$).

Ассоциации между уровнем ХС нЛВП и смертностью

В популяции Russian LRC развитие ССЗ, как ИМ и ОНМК, напрямую зависело от уровня ХС нЛВП (табл. 2). СС риск повышался с увеличением уровня данного показателя. Аналогичный результат был получен для комбинированной конечной точки, которая включала фатальные и нефатальные ССЗ, в то время как повышенный уровень ХС нЛВП не ассоциировался со смертностью от ССЗ. С другой стороны, анализ связи уровня ХС нЛВП со смертностью от всех причин показал противоположный результат. Самые

высокие значения этого параметра были связаны со снижением риска смерти от всех причин и ЗНО на 32% и 60%, соответственно. Аналогичные результаты были получены и в популяции ЭССЕ-РФ, хотя уровень риска несколько различался.

Риск смерти от всех причин, ССЗ, ЗНО, а также риск возникновения нефатальной и комбинированной конечной точки в зависимости от уровня ХС нЛВП (данный показатель оценивался в виде непрерывной переменной) представлены на рис. Ассоциации уровня ХС нЛВП со смертностью от всех причин носили L-образный характер. Следовательно, в обеих когортах только низкие уровни ХС нЛВП статистически значимо ассоциировались с общей смертностью. Значимых ассоциаций между ХС нЛВП и смертностью от ССЗ в обеих когортах выявлено не было. Риск смерти от ЗНО увеличивался при низком уровне ХС нЛВП, в то время как высокий уровень ассоциировался с низким риском в обеих группах. Высокий уровень ХС нЛВП также обладал предсказательной



Рисунки А1-Д1 представляют данные Russian LRC (1977-1979), а рисунки А2-Д2 — данные ЭСCE-РФ (2013-2017). Черными линиями показаны скорректированный относительный риск (RR), а пунктирными черными линиями — 95% доверительные интервалы. Горизонтальной линией обозначен RR равный 1,0. Пунктирные зеленые кривые показывают долю населения с различными уровнями ХС нелВП. RR скорректирован на возраст, пол, курение, образование, САД и регион проживания. ХС нелВП — холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, ЗНО — злокачественные новообразования, CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

Рисунок. Многофакторный регрессионный анализ ассоциации ХС нелВП и возникновения различных конечных точек

ценностью в отношении возникновения ИМ и ОНМК у участников обоих исследований. Также были выявлены статистически значимые ассоциации между высоким уровнем ХС нЛВП и фатальными и нефатальными СС событиями.

Проведена оценка вклада в развитие конечных точек ХС нЛВП, как категориальной переменной (табл. 3). В качестве порогового значения использовался средний популяционный уровень для каждой когорты. У мужчин в исследовании ЭССЕ-РФ отмечено снижение риска смерти от всех причин и ЗНО (на 28% и 50% соответственно) при уровне ХС нЛВП $\geq 4,2$ ммоль/л. В исследовании Russian LRC риск смерти от ЗНО был на 28% ниже, когда концентрация ХС нЛВП в крови составляла 4,5 ммоль/л и более. Связи между концентрацией ХС нЛВП и риском смерти от ССЗ в обеих когортах выявлено не было. Повышенный уровень ХС нЛВП увеличивал риск развития ССЗ в 1,96 раза и 1,41 раза для участников Russian LRC и ЭССЕ-РФ, соответственно (см. табл. 3). У мужчин с концентрацией ХС нЛВП в сыворотке крови $\geq 4,5$ ммоль/л в исследовании Russian LRC и $\geq 4,2$ ммоль/л в исследовании ЭССЕ-РФ выявлен повышенный риск развития фатальных и нефатальных СС событий.

Обсуждение

В настоящем исследовании анализ проводился среди мужчин из двух когорт, проживавших в РФ, с разницей в сорок лет. Влияние ХС нЛВП на смертность и заболеваемость ССЗ в исследовании Russian LRC, проведенном в 1977 году, имело такие же ассоциации, что и в исследовании ЭССЕ-РФ, проведенном сорок лет спустя, хотя средние концентрации этого показателя в сыворотке крови были выше у участников исследования Russian LRC. В обеих когортах низкие уровни ХС нЛВП статистически значимо ассоциировались с повышенным риском смерти от всех причин и ЗНО, а высокие уровни — с заболеваемостью ССЗ и сочетанием смертельных и несмертельных ССЗ. Кроме того, было показано, что уровень ХС нЛВП ниже среднего в популяции ассоциируется с самым низким риском смерти от всех причин и ЗНО, но с самым высоким риском заболеваемости ССЗ.

Повышенный уровень ОХС является хорошо известным фактором риска развития ИБС, и до недавнего времени уровень его компонента, ХС ЛНП, считался одной из важнейших мишеней для гиполипидемической терапии. Поэтому U-образная ассоциация ХС ЛНП со смертностью от ИБС у мужчин среднего и пожилого возраста, выявленная в 1988 г. в Russian LRC, поставила вопросы о причинах и последствиях этого вклада в смертность, которые остаются без ответа до настоящего времени [19]. Однако в последние годы в ряде исследований появились сообщения о том, что ХС нЛВП, наряду с другими показателями

липидного спектра, рекомендуется использовать для расчета риска фатальных событий. Таким образом, в настоящем исследовании была проведена оценка роли ХС нЛВП в смертности и заболеваемости ССЗ.

С 1980-х годов наблюдается снижение уровня ХС нЛВП в общей популяции в экономически развитых и развивающихся странах [20]. Публикации результатов исследований, начиная с конца 1990-х годов, доказывающих связь между атеросклерозом и ССЗ, способствовала более частому назначению статинов и осознанию пациентами необходимости соблюдения рациона питания, способствующего снижению уровня холестерина, в частности, замена насыщенных жиров ненасыщенными и уменьшение потребления трансжиров. Исследователи считают, что именно эти лечебно-профилактические мероприятия вносят основной вклад в снижение уровня холестерина [21, 22]. В нашем исследовании также отмечено снижение уровня ХС нЛВП в группе лиц, обследованных в рамках ЭССЕ-РФ в 2010-х годах, по сравнению с участниками исследования Russian LRC. Важно отметить, что из анализа были исключены лица, получающие гиполипидемическую терапию, а также лица с ССЗ. В исследовании Russian LRC данную терапию получали $<1\%$ участников из всей когорты, а в исследовании ЭССЕ-РФ — около 5,2%. Можно предположить, что более низкие средние уровни ХС нЛВП в ЭССЕ-РФ связаны с тем, что лица с повышенным уровнем ОХС ранее получали гиполипидемическую терапию, а на момент исследования прекратили ее, в результате эффект от терапии сохранялся на момент включения в исследование [23]. Однако результаты анализа ассоциации между ХС нЛВП и смертностью в исследовании ЭССЕ-РФ сходны с данными Russian LRC (в котором гиполипидемические препараты назначались крайне редко).

R-X. Zeng и соавт. в недавнем исследовании показали U-образную ассоциацию уровня ХС нЛВП со смертностью от всех причин. Авторы объясняют полученные результаты тем, что высокий уровень ХС нЛВП играет роль в прогрессировании атеросклероза, что приводит к повышению риска смерти [24]. В нашем исследовании обнаружена L-образная связь этого показателя со смертностью от всех причин, которая включает в себя смертность от ЗНО и ССЗ. Полученный результат объясняется наличием L-образной связи ХС нЛВП со смертностью от ЗНО и отсутствием ассоциаций со смертностью от ССЗ.

Связь между уровнем липидов, заболеваемостью и смертностью от ЗНО изучается на протяжении последних 40 лет. Холестерин не только играет важную роль в формировании структуры и функции клеток, но и участвует в синтезе желчных кислот, служит предшественником синтеза витамина D и стероидных гормонов. Есть данные, свидетельствующие о том, что низкий уровень ОХС может быть индикатором некоторых видов ЗНО, в том числе рака молочной железы [25]. Исследователи предполагают, что эти резуль-

таты могут быть связаны с тем, что метаболизм холестерина повышен в злокачественных клетках, а также с большим использованием клетками холестерина для биогенеза новых клеточных мембран в раковых тканях [26]. Следует отметить, что метаболизм ХС неЛВП при ЗНО аналогичен, так как данный показатель входит в состав ОХС. Тем не менее остается неясным, является ли низкий уровень ХС неЛВП прогностическим неблагоприятным маркером именно для ЗНО или для его осложнений. С одной стороны, как это было показано выше, ЗНО само по себе может изменять холестериновый обмен, и опухолевые клетки, экспрессирующие рецепторы, привлекают холестериновые метаболиты для поддержания роста опухоли, что приводит к снижению уровня циркулирующего холестерина [27]. При этом экспериментальные исследования показали, что высокий уровень холестерина в сыворотке крови, наоборот ассоциируется с противоопухолевыми функциями естественных клеток-киллеров и тем самым влияет на уменьшение роста опухоли печени у мышей [28]. С другой стороны, было показано, что недостаточное питание может быть причиной парадоксальной взаимосвязи между уровнем низким уровнем ХС неЛВП и смертностью от всех причин, а также известно, что зачастую недостаточное питание сопровождается развитием опухолевого процесса и влияет на неблагоприятный исход у онкологических больных [29, 30]. Кроме того, авторы, выявившие ассоциации между низким уровнем ХС неЛВП и неполноценным питанием у пациентов с ИБС, рекомендуют оценивать и улучшать статус питания до начала гиполипидемической терапии [30].

В представленном исследовании низкий уровень ХС неЛВП статистически значимо ассоциировался с увеличением риска смерти от ЗНО, но с уменьшением риска заболеваемости ССЗ. В исследовании X-M. Guan и соавт., проведенном ранее, были получены аналогичные результаты: высокий уровень ХС неЛВП был обратно связан с риском развития ЗНО всех локализаций, а также с риском развития хронической сердечной недостаточности [31]. Полученные результаты можно объяснить тем, что дислипидемия, характеризующаяся высоким уровнем ХС неЛВП, считается фактором риска атеросклероза и ССЗ, включая ИБС и инсульт [32]. Действительно, ХС неЛВП включает в себя все аполипопротеины, в том числе потенциально атерогенные частицы ХС ЛНП (в большинстве случаев небольшие плотные) и богатые триглицеридами остатки, повышенный уровень которых ассоциируется с ИБС [33]. Таким образом, уровень ХС неЛВП может рассматриваться в качестве предиктора высокой смертности от ССЗ. S. M. Abdullah и соавт. установили, что высокий уровень ХС ЛНП и ХС неЛВП независимо ассоциируется с повышением риска смерти от ССЗ на 50-80%. Авторы пришли к выводу, что полученные результаты важны для разработки новых подходов к коррекции нарушений липидного обмена [34]. В то же время в представленном ис-

следовании наблюдалась лишь тенденция к повышению риска смерти при наличии повышенного уровня ХС неЛВП. Для объяснения полученных данных необходимо проведение дополнительных исследований. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ в клинической практике, уровень ХС неЛВП является альтернативной целью при назначении лечения пациентам с ССЗ. Эта рекомендация основана на том, что повышенный уровень ХС неЛВП значительно увеличивает риск фатальных и нефатальных ССЗ [1, 32]. Максимально допустимое целевое значение для данного показателя при назначении гиполипидемической терапии составляет 3,4 ммоль/л [1].

Хотя результаты, полученные в настоящем исследовании, соответствуют рекомендациям Европейского общества кардиологов для мужской когорты, в качестве референсного значения и первого перцентиля в регрессионном анализе мы использовали указанное целевое значение (<3,4 ммоль/л). Это было связано с тем, что средний уровень ХС неЛВП был выше, по сравнению с уровнем, который использовался в алгоритмах оценки 10-летнего риска ССЗ в Европе [1], а доля участников со значениями ниже целевого уровня в исследовании Russian LRC составила менее 20%. Кроме того, вместо целевых уровней ХС неЛВП в качестве отрезной точки для регрессионного анализа в двух категориях (выше или ниже) использовались средние популяционные значения этого показателя для каждой когорты. Риск фатальных и нефатальных ССЗ увеличивался в 1,6 раза и 1,3 раза среди мужчин со средним уровнем ХС неЛВП $\geq 4,5$ ммоль/л в исследовании Russian LRC и $\geq 4,2$ ммоль/л в исследовании ЭССЕ-РФ, соответственно.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, в анализ были включены только мужчины. Во-вторых, когорты различались по месту жительства: участники исследования Russian LRC жили в Москве, а участники ЭССЕ-РФ — в 15 других регионах РФ. Однако следует отметить, что при проведении регрессионного анализа была включена поправка на место жительства.

Заключение

По результатам проведенного исследования было выявлено снижение общепопуляционного уровня ХС неЛВП, начиная с 70-х годов XX века. Уровень ХС неЛВП был связан со смертностью от всех причин. Нелинейная связь ХС неЛВП с общей смертностью сохраняется до настоящего времени, и может объясняться наличием разнонаправленных ассоциаций между данным показателем, смертностью от ЗНО и развитием фатальных и нефатальных ССЗ. Повышенный уровень ХС неЛВП ассоциировался с повышенным риском фатальных и нефатальных СС

событий, а пониженный уровень данного показателя — со смертностью от ЗНО.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Национального медицинского исследова-

тельского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России, в рамках государственного задания (рег. номер: 124013100902-3).

Funding: The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, within the government assignment (reg. number: 124013100902-3).

References / Литература

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.
- Mahajan N, Ference BA, Arora N, et al. Role of non-high-density lipoprotein cholesterol in predicting cerebrovascular events in patients following myocardial infarction. Am J Cardiol. 2012;109(12):1694-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.02.010.
- Liu H, Deng X, Peng Y, et al. Meta-analysis of serum non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease in the general population. Clin Chim Acta. 2017;471:23-8. DOI:10.1016/j.cca.2017.05.006.
- Wang G, Jing J, Wang A, et al; China National Stroke Registry II Investigators. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Predicts Adverse Outcomes in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2021;52(6):203542. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030783.
- Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. Arch Intern Med. 2001;161(11):1413-9. DOI:10.1001/archinte.161.11.1413.
- Liao P, Zeng R, Zhao X, et al. Prognostic value of non-high-density lipoprotein cholesterol for mortality in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;227:950-5. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.10.106.
- Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. JAMA. 2009;302(18):1993-2000. DOI:10.1001/jama.2009.1619.
- Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non-high-density-lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the Casale Monferrato study. Diabetologia. 2006;49(5):937-44. DOI:10.1007/s00125-006-0195-6.
- Hu H, Fukunaga A, Yokoya T, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular disease: the Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. J Atheroscler Thromb. 2022;29(9):1295-306. DOI:10.5551/jat.63118.
- Huang Y, Yan MQ, Zhou D, et al. The U-shaped association of non-high-density lipoprotein cholesterol with all-cause and cardiovascular mortality in general adult population. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1065750. DOI:10.3389/fcvm.2023.1065750.
- Swiger KJ, Martin SS, Blaha MJ, et al. Narrowing sex differences in lipoprotein cholesterol subclasses following mid-life: the very large database of lipids (VLDL-10B). J Am Heart Assoc. 2014;3(2):e000851. DOI:10.1161/JAHA.114.000851.
- Bots SH, Peters SA, Woodward M. Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: a global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. BMJ Glob Health. 2017;2(2): e000298. DOI:10.1136/bmjgh-2017-000298.
- Kim HI, Lim H, Moon A. Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. Biomol Ther (Seoul). 2018;26(4):335-42. DOI:10.4062/biomolther.2018.103.
- Silberberg M, Martinez-Bianchi V, Lyn MJ. What Is Population Health? Prim Care. 2019;46(4):475-84. DOI:10.1016/j.pop.2019.07.001.
- Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246 (In Russ.) [Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3246.
- Zadoya AA. Organization and conduction of complex population surveillance for the study of prevalence of various cardiovascular diseases. Ter Arkh. 1979;51(8):93-8 (In Russ.) [Задоя А.А. Опыт организации и проведения комплексных популяционных исследований по изучению распространенности некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 1979;51(8):93-8].
- Wood SN. Generalized Additive Models: An Introduction with R. Second Edition. New York: CRC press; 2019. DOI:10.1201/9781315370279.
- Shestov DB, Deev AD, Klimov AN, et al. Increased risk of coronary heart disease death in men with low total and low-density lipoprotein cholesterol in the Russian Lipid Research Clinics Prevalence Follow-up Study. Circulation. 1993;88(3):846-53. DOI:10.1161/01.cir.88.3.846.
- Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, et al. Trends in lipids and lipoproteins in US adults, 1988-2010. JAMA. 2012;308(15):1545-54. DOI:10.1001/jama.2012.13260.
- Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003. Br J Clin Pharmacol. 2005;60(5):543-51. DOI:10.1111/j.1365-2125.2005.02478.x.
- Vartiainen E, Laatikainen T, Tapanainen H, Puska P. Changes in serum cholesterol and diet in North Karelia and all Finland. Glob Heart. 2016;11(2):179-84. DOI:10.1016/j.jgheart.2016.04.006.
- Shalnova SA, Deev AD. High-risk patient characteristics. Results of the OSCAR Study: epidemiological part. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(5):58-63 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(5):58-63].
- Zeng RX, Xu JP, Kong YJ, et al. U-Shaped Relationship of Non-HDL Cholesterol With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Men Without Statin Therapy. Front Cardiovasc Med. 2022;9:903481. DOI:10.3389/fcvm.2022.903481.
- Mayengbam SS, Singh A, Pillai AD, Bhat MK. Influence of cholesterol on cancer progression and therapy. Transl Oncol. 2021;14(6):101043. DOI:10.1016/j.tranon.2021.101043.
- His M, Zelek L, Deschases M, et al. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. Eur J Epidemiol. 2014;29(2):119-32. DOI:10.1007/s10654-014-9884-5.
- Gabitova L, Gorin A, Astasurov I. Molecular pathways: Sterols and receptor signaling in cancer. Clin Cancer Res. 2014;20(1):28-34. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-0122.
- Qin WH, Yang ZS, Li M, et al. High serum levels of cholesterol increase antitumor functions of nature killer cells and reduce growth of liver tumors in mice. Gastroenterology. 2020;158(6):1713-27. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.028.
- Baracos VE. Cancer-associated malnutrition. Eur J Clin Nutr. 2018;72(9):1255-9. DOI:10.1038/s41430-018-0245-4.
- Wang B, Guo Z, Li H, et al. Non-HDL cholesterol paradox and effect of underlying malnutrition in patients with coronary artery disease: A 41,182 cohort study. Clin Nutr. 2022;41(3):723-30. DOI:10.1016/j.clnu.2022.01.027.
- Guan XM, Wu SL, Yang XL, et al. Association of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and non-high-density lipoprotein cholesterol with atherosclerotic cardiovascular disease and cancer in a Chinese male population. Int J Cancer. 2018;142(6):1209-17. DOI:10.1002/ijc.31149.
- Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. Atherosclerosis. 1994;110(2):121-61. DOI:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060388.
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):427-36. DOI:10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
- Abdullah SM, Defina LF, Leonard D, et al. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease: results from the Cooper Center Longitudinal Study. Circulation. 2018;138(21):2315-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.

Сведения об Авторах/About the Authors

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]
eLibrary SPIN-код 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483
Имаева Асия Эмвяровна [Asiia E. Imaeva]
eLibrary SPIN-код 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622
Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]
eLibrary SPIN-код 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798
Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]
eLibrary SPIN-код 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122
Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]
eLibrary SPIN-код 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374
Метельская Виктория Алексеевна [Victoria A. Metelskaya]
eLibrary SPIN-код 2764-8620, ORCID 0000-0001-8665-9129

Имаева Наталия Александровна [Natalia A. Imaeva]
eLibrary SPIN-код 4643-7230, ORCID 0000-0002-8058-1081
Назаров Бадриддин Мухиддинович [Badriddin M. Nazarov]
eLibrary SPIN-код 2354-3729, ORCID 0000-0003-2145-1284
Ивлев Олег Евгеньевич [Oleg E. Ivlev]
eLibrary SPIN-код 8257-0252, ORCID 0000-0002-3663-6305
Яровая Елена Борисовна [Elena B. Yarovaya]
eLibrary SPIN-код 5591-8439, ORCID 0000-0002-6615-4315
Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]
eLibrary SPIN-код 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние полиморфизма *M235T* гена ангиотензиногена на офисное артериальное давление на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II

Реброва Е. В.*, Ших Е. В.

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

Цель. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от генетических особенностей – полиморфизма *M235T* гена ангиотензиногена (*AGT*).

Материал и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной АГ 1-2 степени, среди которых 141 (78,8%) женщины и 38 (21,2%) мужчины в возрасте от 32 до 69 лет, которые были случайным образом (методом простой рандомизации) распределены в группы ирбесартана и валсартана в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом. Через 3 недели терапии определяли наличие генетического полиморфизма *rs699* (*C4072T*, *M235T*) гена *AGT*.

Результаты. Гомозиготы *CC* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT*, получавшие валсартан, имели статистически значимо более высокую частоту достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,006$) и статистически значимо меньшую частоту потребности увеличения дозы препарата по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами *TT* ($p=0,047$ и $0,006$, соответственно). Среди пациентов, получавших ирбесартан, статистически значимой ассоциации генотипа полиморфизма *M235T* гена *AGT* с данными показателями выявлено не было.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о более быстром и стабильном антигипертензивном эффекте у гомозигот *CC* и *TT* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT*. При персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям гомозиготных генотипов *CC* и *TT* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT* для более эффективного достижения целевых цифр артериального давления целесообразно рекомендовать в качестве стартовой терапии блокатор рецепторов ангиотензина валсартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ген ангиотензиногена, полиморфизм *M235T*, ирбесартан, валсартан, офисное артериальное давление, блокаторы рецепторов ангиотензина II.



Для цитирования: Реброва Е. В., Ших Е. В. Влияние полиморфизма *M235T* гена ангиотензиногена на офисное артериальное давление на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):506-513. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3067. EDN RTZEQO

The effect of the *M235T* polymorphism of the angiotensinogen gene on the office blood pressure during therapy with angiotensin II receptor blockers

Rebrova E. V.*, Shikh E. V.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. To study the pharmacodynamic parameters of the effectiveness of therapy with angiotensin II receptor blockers in the form of monotherapy and as part of combination drugs in patients with hypertension, depending on the genetic characteristics of patients – the *M235T* polymorphism of the angiotensinogen gene (*AGT*).

Material and methods. The study included 179 patients in the Moscow region with newly diagnosed hypertension of 1-2 degrees, among whom 141 (78.8%) women and 38 (21.2%) men aged 32 to 69 years, who were randomly assigned to irbesartan and valsartan groups in the form of mono- or combination therapy with hydrochlorothiazide by a simple randomization method. After 3 weeks of pharmacotherapy, the presence of *rs699* (*C4072T*, *M235T*) genetic polymorphism of the *AGT* was determined.

Results. Homozygotes *CC* with the genetic polymorphism *M235T* of the *AGT* treated with valsartan had a statistically significantly higher frequency of achieving target blood pressure figures after 3 weeks of pharmacotherapy compared with *TT* homozygotes ($p=0.006$) and a statistically significantly lower frequency of the need to increase the dose of the drug compared with heterozygotes and *TT* homozygotes ($p=0.047$ and 0.006 , respectively). Among patients treated with irbesartan, there was no statistically significant association of the *M235T* polymorphism genotype of the *AGT* with these indicators.

Conclusion. The data obtained may indicate a faster and more stable antihypertensive effect in homozygotes of *CC* and *TT* of the genetic polymorphism *M235T* of the *AGT*. When personalizing hypertension therapy for patients of the Moscow region, carriers of homozygous *CC* and *TT* genotypes of the *M235T* genetic polymorphism of the *AGT* for more effective achievement of target blood pressure figures, it is advisable to recommend valsartan as a starting therapy in the form of mono- or two-component therapy, depending on the degree of hypertension.

Keywords: arterial hypertension, angiotensinogen gene, *M235T* polymorphism, irbesartan, valsartan, office blood pressure, angiotensin II receptor blockers.

For citation: Rebrova E. V., Shikh E. V. The effect of the *M235T* polymorphism of the angiotensinogen gene on the office blood pressure during therapy with angiotensin II receptor blockers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):506-513. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3067. EDN RTZEQO

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смертности в мире, на долю артериальной гипертензии (АГ) приходится 13,8% смертей, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Эссенциальная АГ — широко распространенное многофакторное полигенное заболевание, которым страдают, по данным разных авторов от 20 до 30% населения во всем мире [2, 3]. Экспериментальные исследования на моделях животных, а также клинические исследования, проведенные у близнецов, свидетельствуют, что от 30 до 60% изменений уровня артериального давления (АД) являются генетически обусловленными [4]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе эссенциальной АГ, сложны ввиду взаимодействия между генами-кандидатами АГ и факторами окружающей среды [5]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет решающую роль в регуляции сосудистого тонуса и АД, а реакция между ренином и ангиотензиногеном (AGT) является начальной и ограничивающей скорость ферментативного каскада РААС [6-8]. X. Jeunemaitre и соавт. [9] впервые продемонстрировали прямую роль AGT в развитии эссенциальной АГ. Авторы показали, что однонуклеотидный полиморфизм, который превращает метионин в треонин по аминокислоте 235 (*M235T*, *C4072T*, *rs699*), связан с эссенциальной АГ и повышением уровня AGT в плазме крови у пациентов европеоидной и монголоидной расы.

AGT является предшественником вазоконстрикторов ангиотензина I и II. Генетические вариации гена AGT могут влиять на концентрацию белка в плазме, и соответственно на уровень других компонентов РААС. Описано более 40 полиморфизмов гена AGT. Наиболее значимые с клинической точки зрения варианты обусловлены точечными нуклеотидными полиморфизмами (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), приводящими к замене нуклеотида тимидина на цитозин в положении 4072 (*C4072T*), что определяет синтез AGT с заменой аминокислоты метионин на треонин в 235 кодоне (*M235T*-полиморфизм, *rs699*) и замене нуклеотида цитозин на тимидин в положении 1015 (*C1015T*), что определяет синтез AGT с заменой аминокислоты треонин на метионин в 174 кодоне (*T174M*-полиморфизм, *rs4762*). Также заслуживают внимания мутации в промотор-

ной зоне гена AGT, влияющие на транскрипцию (синтез матричной РНК) гена, такие как замена гуанина на аденин в положении -6 (G-6A полиморфизм, *rs5051*) или замена аденина на цитозин в положении -20 (A-20C полиморфизм, *rs5050*). Полиморфизм в промоторной зоне G-6A сцеплен с полиморфизмом *M235T*, что объясняет возможное значение последнего в изменении уровня экспрессии AGT и его концентрации в плазме крови [10, 11].

Цель исследования — изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от генетических особенностей — полиморфизма *M235T* гена AGT.

Материал и методы

В исследование включено 179 пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени, проживающих в Московском регионе. Среди включенных в исследование — 141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст — 58,2±6,4, медиана возраста 60 (Q1-Q3 57-63) лет. Пациенты соответствовали следующим критериям включения: АГ 1-2 степени, возраст от 18 до 74 лет, наличие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании [12].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.). Дизайн исследования: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Программа клинико-инструментального обследования включала в себя: сбор жалоб пациента, анамнеза (наличие факторов риска развития АГ, сопутствующие заболевания), физикальный осмотр, биохимический анализ крови, офисное измерение АД, электрокардиографию (ЭКГ) для исключения больных с нарушениями ритма или сопутствующими заболеваниями сердца, эхокардиографию. Измерение АД проводилось на обеих руках по методу Короткова после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя, и определялось как среднее значение трех измерений, проведенных с интервалом в 1 минуту.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Характеристика	Ирбесартан n=83	Валсартан n=96	p
Пол:			
женский, n (%)	53 (63,9)	88 (91,7)	
мужской, n (%)	30 (36,1)	8 (8,3)	<0,001
Возраст, лет	57±7,5	59,3±5,1	0,24
ИМТ, кг/м ²	29,4±5,4	33,4±6,8	<0,001
Ожирение			<0,001
нет, n (%)	38 (45,8)	44 (45,8)	
1 степени, n (%)	2 (34,9)	16 (16,7)	
2 степени, n (%)	16 (19,3)	20 (20,8)	
3 степени, n (%)	0 (0)	16 (16,7)	
Хронический гастрит, n (%)	10 (12)	16 (17)	0,382
Хронический тонзиллит, n (%)	7 (8,4)	4 (4,2)	0,236
БА, n (%)	2 (2,4)	12 (13)	0,012
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n (%)	8 (9,6)	4 (4,2)	0,144
Мигрень, n (%)	2 (2,4)	4 (4,2)	0,687
Болезнь Крона, n (%)	4 (4,8)	0 (0)	0,044
Псориаз, n (%)	2 (2,4)	0 (0)	0,214
Остеохондроз, n (%)	13 (16)	12 (13)	0,543
ИМТ – индекс массы тела, БА – бронхиальная астма			

Характеристика изучаемых групп

В табл. 1 представлена демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов в зависимости от назначенного препарата. При сравнительном анализе нами было выявлено, что валсартан статистически значимо чаще назначался пациентам мужского пола ($p<0,001$), статистически значимых различий между группами пациентов в отношении возраста выявлено не было ($p=0,24$). Пациенты, получавшие валсартан, также имели статистически значимо больший индекс массы тела и чаще имели ожирение 3 степени ($p<0,001$), кроме того, пациенты данной группы статистически значимо чаще страдали бронхиальной астмой ($p=0,012$) и статистически значимо реже имели болезнь Крона в анамнезе ($p=0,044$). Все пациенты, включенные в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии и были случайным образом распределены в группы ирбесартана и валсартана методом простой рандомизации (метод конвертов). Участники исследования получали блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА, ирбесартан и валсартан) в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом в течение 3 месяцев. 83 пациента, включенных в исследование, получали ирбесартан 150 мг 1 раз в сутки, 32 из них находились на монотерапии ирбесартаном, а 51 пациент получали комбинированную терапию ирбесартан 150 мг и гидрохлоротиазид 12,5 мг. 96 пациентам был назначен валсартан, 8 из них получали монотерапию валсартаном 80 мг 1 раз в сутки, а 88 пациентам была назначена комбинированная терапия валсартаном 80 мг и гидрохлоротиазидом 12,5 мг. При достижении целевых цифр АД через 3 недели терапии ($<140/90$ мм рт.ст., при хорошей переносимости $<130/80$ мм рт.ст., но не $<120/70$ мм рт.ст.) пациенты продолжали соблюдать

первоначальный режим дозирования препаратов в течение 3 месяцев лечения. При недостаточном контроле АД проводили интенсификацию терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана в два раза в составе моно- или комбинированной терапии [12]. Через 3 недели после включения в исследование производили взятие крови для определения генетического полиморфизма гена *AGT*. Офисное измерение АД выполняли на каждом визите: при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 недели и через 3 месяца терапии.

Определение генетического полиморфизма *rs699* (*C4072T*, *M235T*) гена *AGT* проводили с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека "SNP-ЭКСПРЕСС" в режиме реального времени (ООО НПФ "Литех", Россия).

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (абсолютные частоты). Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера. Для анализа соответствия эмпирического распределения генотипов теоретическому, определяемому равновесием Харди-Вайнберга, использовался тест отношения правдоподобия [12].

Результаты

Всем пациентам был определен генотип полиморфизма *M235T* гена *AGT*. Частота носительства полиморфного аллеля *C* полиморфизма *M235T* гена *AGT*,

Таблица 2. Показатели офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами полиморфизма M235T гена AGT в группах пациентов, получавших терапию ирбесартаном или валсартаном

Показатель	Ирбесартан				Валсартан			
	СС (n=20)	СТ (n=38)	ТТ (n=25)	p	СС (n=16)	СТ (n=60)	ТТ (n=20)	p
Исходное офисное САД, мм рт.ст.	158 (±6,2)	154,2 (±7,2)	155,5 (±7,6)	0,185	156,3 (±8,1)	152,1 (±10,2)	165 (±8,6)	<0,001
Офисное САД через 3 недели, мм рт.ст.	134,7 (±12,6)	131,7 (±10,7)	129,8 (±11,8)	0,467	125 (±15,1)	136 (±11,1)	141 (±6,8)	0,005
Δ офисного САД через 3 недели, мм рт.ст.	-23,4 (±10,6)	-22,6 (±7,5)	-25,7 (±9,8)	0,312	-31,3 (±13)	-16,1 (±10,4)	-24 (±8,8)	<0,001
Офисное САД в конце исследования, мм рт.ст.	125,8 (±9,1)	128,4 (±3,1)	126,7 (±4,4)	0,18	121,3 (±7,6)	126,9 (±5,3)	131,6 (±2,1)	<0,001
Δ офисного САД в конце исследования, мм рт.ст.	-32,3 (±9,6)	-26,2 (±7,1)	-28,8 (±7,4)	0,097	-35 (±10,6)	-25,2 (±7,5)	-33,4 (±7,4)	<0,001
Исходное офисное ДАД, мм рт.ст.	99,3 (±6,2)	95,7 (±8)	96,5 (±7,9)	0,279	94,3 (±4,5)	91,7 (±7,9)	101 (±6,8)	<0,001
Офисное ДАД через 3 недели, мм рт.ст.	81,7 (±11,3)	77,8 (±7,8)	77,2 (±8,2)	0,232	73,8 (±7,6)	81,5 (±10,4)	80 (±5,6)	0,021
Δ офисного ДАД через 3 недели, мм рт.ст.	-17,7 (±10,7)	-18 (±7,7)	-19,3 (±8)	0,734	-20,5 (±7,2)	-10,1 (±11,7)	-21 (±9,9)	<0,001
Офисное ДАД в конце исследования, мм рт.ст.	72,6 (±4,7)	72,8 (±3,1)	72,1 (±2,8)	0,616	71,8 (±2,5)	71,1 (±4,5)	73,6 (±3,8)	0,141
Δ офисного ДАД в конце исследования, мм рт.ст.	-26,8 (±7,9)	-23,1 (±8,1)	-24,5 (±8,3)	0,297	-22,5 (±6,8)	-20,5 (±8,5)	-27,4 (±9,1)	0,018
Исходное офисная ЧСС, уд./мин	75,4 (±4,4)	78,1 (±3,4)	76,8 (±3,8)	0,068	77,3 (±3,8)	77,1 (±4,9)	78 (±3,4)	0,61
Офисная ЧСС через 3 недели, уд./мин	74,8 (±2,8)	74,1 (±2,3)	73,6 (±2,8)	0,287	73,3 (±3,1)	74,1 (±6,5)	73,6 (±1)	0,721
Δ офисной ЧСС через 3 недели, уд./мин	-0,6 (±3,5)	-3,9 (±2,8)	-3,2 (±3,9)	0,003	-4 (±5,2)	-3 (±6,9)	-4,4 (±2,5)	0,878
Офисная ЧСС в конце исследования, уд./мин	74,7 (±2,2)	73,9 (±2,6)	73,4 (±2,2)	0,208	73 (±2,2)	72,2 (±2,4)	71,8 (±1,6)	0,083
Δ офисной ЧСС в конце исследования, уд./мин	-0,7 (±4,4)	-4,3 (±3,7)	-3,3 (±3,7)	0,013	-4,3 (±3,4)	-4,9 (±4,9)	-6,2 (±3,2)	0,429
Достижение целевого АД через 3 недели, n (%)	8 (40)	26 (68,4)	17/25 (68)	0,085	12 (75)	28 (46,7)	4 (20)	0,004
Увеличение дозы (интенсификация АГТ), n (%)	11 (55)	11 (28,9)	7/25 (28)	0,122	4 (25)	36 (60)	16 (80)	0,005
Достижение целевого АД в конце исследования, n (%)	19 (95)	37* (100)	24** (100)	0,247	12 (75)	60 (100)	20 (100)	<0,001
Данные представлены как M±SD если не указано иное; * n=37, ** n=24. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; АГТ – антигипертензивная терапия								

составила 47,5%, в то время как гомозиготами по мутантному аллелю и носителями СС генотипа были 36 пациентов (20,1%), а гетерозиготными представителями СТ генотипа – 98 (54,7%) пациентов. Не было выявлено статистически значимых отклонений наблюдаемой частоты генотипов полиморфизма M235T гена AGT от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,43$, $p=0,232$).

В табл. 2 представлена динамика показателей офисного систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с различными генотипами полиморфизма M235T гена AGT в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Статистически значимой ассоциации носительства полиморфизма M235T гена AGT с динамикой снижения офисного САД среди пациентов, получав-

ших терапию ирбесартаном, установлено не было, как при оценке через 3 недели терапии ($p=0,312$), так и по завершении исследования через три месяца ($p=0,097$). Среди пациентов, получавших валсартан, при оценке через 3 недели терапии, гомозиготы СС имели статистически значимо более выраженное снижение офисного САД в среднем на 15,2 [95% доверительный интервал (ДИ): -22,3; -8,1] мм рт.ст. по сравнению с гетерозиготами ($p<0,001$) и на 7,3 [95% ДИ: -15,7; 1,2] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами ТТ ($p=0,107$), в то время, как гомозиготы ТТ характеризовались более выраженным снижением офисного САД в среднем на 7,9 [95% ДИ: -14,4; -1,4] мм рт.ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,012$). Через три месяца терапии гетерозиготы, получавшие валсартан, имели статистически значимо менее выраженное снижение офисного САД по

сравнению с гомозиготами *CC* в среднем на 9,8 [95% ДИ: 4,4; 15,2] мм рт.ст. ($p<0,001$) и на 8,2 [95% ДИ: 3,2; 13,2] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами *TT* ($p<0,001$).

Среди пациентов, получавших терапию ирбесартаном, не было установлено статистически значимой ассоциации носительства полиморфизма M235T гена *AGT* с динамикой офисного ДАД как через 3 недели терапии, так и через 3 месяца ($p=0,734$ и $p=0,297$, соответственно). Через 3 недели терапии гетерозиготы характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением офисного ДАД в среднем на 10,4 [95% ДИ: 3,2; 17,6] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами *CC* ($p=0,003$) и на 10,9 [95% ДИ: 4,2; 17,5] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами *TT* ($p<0,001$). По завершении исследования гетерозиготы характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением офисного ДАД в среднем на 6,9 [95% ДИ: 1,7; 12] мм рт.ст. только по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,006$).

Статистически значимой связи генотипа полиморфизма M235T гена *AGT* с динамикой офисной ЧСС как через 3 недели терапии, так и по завершении исследования, среди пациентов, получавших валсартан, не установлено ($p=0,878$ и $0,429$, соответственно). Гетерозиготы и гомозиготы *CC*, получавшие ирбесартан, характеризовались более выраженным снижением офисной ЧСС по сравнению с гомозиготами *TT*, как через 3 недели терапии (в среднем на 3,3 [95% ДИ: -5,6; -1,1] мм рт.ст., $p=0,001$ и на 2,6 [95% ДИ: -5; -0,2] мм рт.ст., $p=0,034$, соответственно), так и через 3 месяца (в среднем на 3,6 [95% ДИ: -6,2; -1,1] мм рт.ст., $p=0,003$ и на 2,7 [95% ДИ: -5,5; 0,1] мм рт.ст., $p=0,067$).

Гомозиготы *CC* полиморфизма M235T гена *AGT*, получавшие валсартан, имели статистически значимо более высокую частоту достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии по сравнению с гомозиготами *TT* ($p=0,006$) и статистически значимо меньшую частоту потребности увеличения дозы препарата по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами *TT* ($p=0,047$ и $0,006$, соответственно). Среди пациентов, получавших ирбесартан, статистически значимой ассоциации генотипа генетического полиморфизма M235T гена *AGT* с данными показателями выявлено не было.

Обсуждение

Саллель полиморфизма M235T гена *AGT*, ассоциирующийся с риском развития АГ, в данной выборке пациентов встречается в 47,5% случаев, что соответствует частоте встречаемости у европеоидов — 41% [13]. Н. Alhawari и соавт. продемонстрировали сопоставимую частоту встречаемости полиморфизма M235T гена *AGT* и у пациентов с АГ, проживающих в Иордании [14].

Т.А. Мулерова и соавт. провели оценку ассоциации полиморфизма генов РААС, включая *AGT* (M235T-полиморфизм, *rs699*) с эффективностью антигипертензивной терапии у больных АГ, жителей Горной Шории (156 жителей коренной национальности и 97 — некоренной) [15]. Авторы получили следующее распределение генотипов по гену *AGT*: носителями генотипа *TT* были 23,7% пациентов, представителей коренного населения Горной Шории, генотипа *CT* — 41,7%, генотипа *CC* — 34,6%. Среди населения Московского региона частота носительства аллеля *C* была выше, что подтверждает необходимость дальнейшего изучения частоты встречаемости и распределения генотипов по M235T гена *AGT* в зависимости от этногеографической принадлежности. Пациентам, согласно отечественным клиническим рекомендациям, назначили стандартную стартовую терапию АГ (монотерапия эналаприлом или лозартаном или комбинации их с индапамидом и/или амлодипином и/или метопрололом) ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/БРА. В результате проведенного исследования установлено, что лица коренной национальности, носители генотипа *CC* (или 235 *TT*) и гетерозиготы *TC* (или 235 *MT*) значимо лучше отвечали на назначенную им терапию по сравнению с носителями генотипа *TT* (235 *MM*). У представителей некоренного этноса статистически значимого снижения средних цифр АД в зависимости от имеющегося полиморфизма указанного гена не было выявлено [15]. Полученные авторами результаты сопоставимы с результатами проведенного исследования — носители генотипа *CC* и *CT* значимо более выраженно снижали показатели офисного САД при ранней оценке эффективности антигипертензивной терапии валсартаном.

Н. Li и соавт. изучали взаимосвязь 4 полиморфизмов гена *AGT* (*A-20C*, *A-6G*, *C3889T*, *M235T*) и риск развития АГ у жителей северной части Китая [16]. Авторы пришли к выводу, что аллели *AGT* по полиморфизмам *6A* и *4072C* связаны с предрасположенностью к АГ в этой популяции, так как наблюдались значительные различия в распределении генотипов и частот аллелей по генетическому полиморфизму M235T между пациентами и контрольной группой ($p<0,01$), пациенты с генотипом *CC* имели более высокий риск развития АГ [отношение шансов 1,7; 95% ДИ 1,4-2,1]. Полученные авторами результаты подтверждают важность изучения частоты распределения генотипов и аллелей риска развития АГ по генетическому полиморфизму M235T гена *AGT*. В настоящее время все чаще проводится поиск ассоциаций генетических полиморфизмов одного или нескольких генов, способных оказывать влияние на риск развития АГ и/или эффективность антигипертензивной терапии с целью ее дальнейшей персонализации. Так, I. Isordia-Salas и соавт. изучали взаимосвязь между полиморфизмами *eNOS Glu298Asp*, *MTHR C677T*, *AGT M235T*, *AGT T174M* и полиморфизмами *A1166C*

и ACE I/D с эссенциальной АГ среди жителей Мексики [17]. В исследование были включены 224 пациента с эссенциальной АГ и 208 здоровых добровольцев. Авторы определили, что полиморфные варианты *Glu298Asp*, I/D и M235T представляют повышенный риск развития АГ и могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и вазопрессорного эффекта, гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток, что оказывает влияние на развитие АГ. Связи между полиморфизмами C677C, M174T и A1166C и АГ авторы не обнаружили.

В исследовании Copenhagen City Heart Study приняли участие 9100 пациентов, 54% из которых страдали АГ, 30% имели повышенный риск развития АГ [18]. Авторы определили статистически значимую взаимосвязь между носительством Таллеля в 235 кодоне и повышенным уровнем АГТ в плазме.

А. А. Sethi и соавт. изучали влияние полиморфизмов M235T, T174M, G-6A и A(-20) C на риск развития АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической ишемии головного мозга [19]. У лиц с генотипами -6AA, 174MM или 235TT уровень АГТ в плазме крови был выше на 80 нг/мл по сравнению с лицами с генотипами -6GG, 174TT или 235 MM ($p=0,01$), что приводило к статистически значимому более высокому риску развития АГ только у женщин, при этом не было выявлено значимого влияния на риск развития ИБС и хронической ишемии головного мозга.

В исследовании L. Frazier и соавт. авторы наблюдали статистически значимое влияние на снижение цифр САД при терапии гидрохлортиазидом 25 мг у афроамериканских женщин аллеля А полиморфизма G-6A (*rs5051*) гена АГТ [20]. В исследовании среди населения Китая, в которое были включены 1447 жителей, авторы определили, что у пациентов, носителей минорного аллеля А полиморфизма *rs7079* гена АГТ, значительно более выраженный гипотензивный ответ на терапию иАПФ по сравнению с диким аллелем [21]. В то время, как С. С. Huang и соавт. не выявили статистически значимого влияния полиморфизма *rs7079* на эффективность гидрохлортиазидов [22].

В исследовании GenHAT изучали влияние семи полиморфизмов (*rs3789678*, *rs11122576*, *rs2493133*, *rs2478544*, *rs2493129*, *rs5051*, *rs7079*) гена АГТ на эффективность антигипертензивной терапии [23]. Авторы получили статистически значимые результаты у афроамериканцев с минорным аллелем *rs11122576*, у которых риск развития ИБС на фоне терапии хлорталидом или лизиноприлом был более чем в два раза выше по сравнению с группой пациентов, которые получали терапию амлодипином.

В когортном исследовании H. Schelleman и соавт. приняли участие 4097 пациентов с АГ, которые получали антигипертензивную терапию иАПФ [24]. Носители минорного аллеля Т (M235T-полиморфизм, *rs699*) имели значительно более высокий риск развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с носителями дикого ал-

леля, не принимающих иАПФ. В ходе проспективного исследования THROMBO (Thrombogenic Factor and Coronary Events, тромбогенный фактор и коронарные события) не было выявлено влияния генетического полиморфизма гена АГТ на риск развития тромботических событий [25].

L. Kurland и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании SILVHIA изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ, C-344T полиморфизма альдостеронсинтетазы, M235T, G-6A и A-20C полиморфизма гена АГТ на эффективность терапии ирбесартаном 150 мг 1 раз в день (48 пациентов) и атенололом 50 мг 1 раз в день (49 пациентов) в течение 12 недель [26]. В группе атенолола наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение САД у пациентов с генотипами 235 MM, 235 MT, -6GG и -6GA, в то время как в группе ирбесартана статистически значимо более выраженное снижение ДАД наблюдалось у пациентов с генотипом 235 MT.

По полученным в проведенном исследовании данным, среди пациентов Московского региона, находившихся на терапии ирбесартаном, статистически значимой ассоциации генотипа полиморфизма M235T гена АГТ с показателями офисного АД выявлено не было. Максимальный антигипертензивный эффект по уровню снижения офисного САД как при первом контроле, через 3 недели терапии, так и при завершении исследования, определялся последовательно у гомозигот CC и TT в группе пациентов, принимающих валсартан. Максимальный антигипертензивный эффект по уровню снижения офисного ДАД на первом контроле, через 3 недели терапии, определялся у гомозигот TT и CC примерно на одном уровне по сравнению с гетерозиготами в группе пациентов, принимающих валсартан, по завершении исследования – гомозиготы TT имели статистически значимо более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с гетерозиготами. Полученные данные могут свидетельствовать о более быстром и стабильном антигипертензивном эффекте у гомозигот CC и TT генетического полиморфизма M235T гена АГТ.

Таким образом, полиморфизм M235T гена АГТ может оказывать непосредственное влияние как на риск развития АГ, так и на эффективность проводимой антигипертензивной терапии, однако в настоящий момент остается множество вопросов о роли и влиянии отдельных вариантов полиморфизма гена АГТ и их ассоциаций с другими генами-кандидатами, что определяет необходимость дальнейшего фармакогенетических исследований

Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования является проведение анализа отдельного полиморфизма, ответственного за определенное звено РААС и оказывающего влияние на риск развития АГ и на эффективность терапии БРА, в то время, как ответ на антигипертензивную терапию также зависит и от генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы

развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты лекарственных препаратов, модифицируют механическое взаимодействие между лекарственными препаратами и генами, а также от полиморфизмов в генах, связанных с переносчиками лекарственных препаратов, что определяет необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизмов панели генов-кандидатов.

Заключение

Гомозиготы *СС* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT*, получавшие валсартан, имели статистически значимо более высокую частоту достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии по сравнению с гомозиготами *ТТ* ($p=0,006$) и статистически значимо меньшую частоту потребности увеличения дозы препарата по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами *ТТ* ($p=0,047$ и $0,006$, соответственно). Среди пациентов, получавших ирбесартан,

статистически значимой ассоциации генотипа полиморфизма *M235T* гена *AGT* с данными показателями выявлено не было. Таким образом, при персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям гомозиготных генотипов *СС* и *ТТ* генетического полиморфизма *M235T* гена *AGT* для более эффективного достижения целевых цифр АД целесообразно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА валсартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Funding: The study was performed with the support of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

References / Литература

- Correia RR, Veras ASC, Tebar WR, et al. Strength training for arterial hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2023;13(1):201. DOI:10.1038/s41598-022-26583-3.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217-223. DOI:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Liu LS; Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2011;39(7):579-615. (in Chinese)
- Armani C, Botto N, Andreassi MG. Susceptibility genes in hypertension. *Curr Pharm Des.* 2011;17(28):2973-86. DOI:10.2174/138161211798157667.
- Ahmad N, Jamal R, Shah SA, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphisms and Type 2 Diabetic Nephropathy in Asian Populations: An Updated Meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(4):263-76. DOI:10.2174/1573399814666180709100411.
- Mocan O, Radulescu D, Buzdugan E, et al. Association Between M235T-AGT and I/D-ACE Polymorphisms and Carotid Atheromatosis in Hypertensive Patients: A Cross-Sectional Study. *In Vivo.* 2020;34(5):2811-9. DOI:10.21873/invivo.12107.
- Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Cerda-Mancillas MC, et al. Gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen and risk of idiopathic ischemic stroke. *Gene.* 2019;688:163170. DOI:10.1016/j.gene.2018.11.080.
- Jansaka N, Pornwattanakrilit W, Tongsong T, et al. A study of the association between angiotensinogen (AGT) gene polymorphism (M235T) and preeclampsia in Thai pregnant women. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(7):1062-6. DOI:10.1080/01443615.2020.1837757.
- Jeunemaitre X, Inoue I, Williams C, et al. Haplotypes of angiotensinogen in essential hypertension. *Am J Hum Genet.* 1997;60(6):1448-60. DOI:10.1086/515452.
- Levitskiy SN, Pervukhina OA, Bebyakova NA. The Role of Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System in the Formation of Cardiovascular Pathology. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Medikobiologicheskie nauki.* 2016;(4):30-9. (In Russ.) [Левицкий С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2016;(4):30-9.] DOI:10.17238/issn2308-3174.2016.4.30.
- Rebrova EV, Shikh EV. The effect of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the variability of the response to antihypertensive therapy. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2024;33(1):59-66 (In Russ.) [Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии. Клиническая фармакология и терапия. 2024;33(1):59-66.] DOI:10.32756/0869-5490-2024-1-59-66.
- Rebrova EV, Shikh EV. Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers. *Pharmacy & Pharmacology.* 2023;11(6):494-508 (In Russ.) [Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффектив-
- ность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II. Фармация и фармакология. 2023;11(6):494-508.] DOI:10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508.
- Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbati TV, et al. Polygenic associations of gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in essential hypertension. *Arterial hypertension.* 2016;22(3):253-62. (In Russ.) [Павлова О.С., Огурцова С.Э., Горбат Т.В., и др. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2016;22(3):253-62.] DOI:10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262.
- Alhawari H, Jarrar Y, Zihlif M, et al. The Association of M235T Genetic Polymorphism in Angiotensinogen Gene and Other Non-Genetic Factors with Essential Hypertension among Jordanian Patients. *J Pers Med.* 2024;14(3):273. DOI:10.3390/jpm14030273.
- Mulero TA, Morozova NI, Maksimov VN, et al. Polymorphism of genes-candidates of renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, AGT, AGTR1) and effectiveness of treatment of arterial hypertension. Results of research in Mountain Shoria. *Systemic Hypertension.* 2020;17(4):49-54. (In Russ.) [Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Максимов В.Н., и др. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR1) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории. Системные гипертензии. 2020;17(4):49-54.] DOI:10.26442/2075082X.2020.4.200034.
- Li H, Du Z, Zhang L, et al. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population. *Angiology.* 2014;65(7):614-9. DOI:10.1177/0003319713491309.
- Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Flores-Arizmendi A, et al. Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System and eNOS Glu298Asp Genes Are Associated with Increased Risk for Essential Hypertension in a Mexican Population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2023;2023:4944238. DOI:10.1155/2023/4944238.
- Sethi AA, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension.* 2001;37(3):875-81. DOI:10.1161/01.hyp.37.3.875.
- Sethi AA, Nordestgaard BG, Gronholdt MM, et al. Angiotensinogen Single Nucleotide Polymorphisms, Elevated Blood Pressure, and Risk of Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2003;41(6):1202-11. DOI:10.1161/01.HYP.0000072334.34433.17.
- Frazier L, Turner ST, Schwartz GL, et al. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. *Pharmacogenomics J.* 2004;4(1):17-23. DOI:10.1038/sj.tpj.6500215.
- Su X, Lee L, Li X, et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation.* 2007;115(6):725-32. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642058.
- Huang CC, Chung CM, Hung SI, et al. Genetic variation in renin predicts the effects of thiazide diuretics. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(8):828-35. DOI:10.1111/j.1365-2362.2011.02472.x.

23. Do AN, Irvin MR, Lynch AI, et al. The effects of angiotensinogen gene polymorphisms on cardiovascular disease outcomes during antihypertensive treatment in the GenHAT study. *Front Pharmacol.* 2014;5:210. DOI:10.3389/fphar.2014.00210.
24. Schelleman H, Klungel OH, Witteman JC, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(4):478-84. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201789.
25. Goldenberg I, Moss AJ, Ryan D, et al. Polymorphism in the Angiotensinogen Gene, hypertension, and ethnic differences in the risk of recurrent coronary events. *Hypertension.* 2006;48(4):693-9. DOI:10.1161/01.HYP.0000239204.41079.6b.
26. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens.* 2004;17(1):8-13. DOI:10.1016/j.amjhyper.2003.09.009.

Сведения об Авторах/About the Authors

Реброва Екатерина Владиславовна [Ekaterina V. Rebrova]
eLibrary SPIN 9445-5564, ORCID 0000-0002-4374-9754

Ших Евгения Валерьевна [Evgeniya V. Shikh]
eLibrary SPIN 2397-8414, ORCID 0000-0001-6589-7654

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: систематический обзор и метаанализ клинических исследований

Межонов Е. М.^{1,2*}, Сафиуллина З. М.¹, Вялкина Ю. А.¹, Шалаев С. В.^{1,2}

¹Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

²Областная клиническая больница №1, Тюмень, Россия

Цель. Провести анализ опубликованных клинических исследований с целью оценки безопасности и эффективности прямых оральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином в популяции пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек (ХБП) 4-5 стадий (C4-C5).

Материал и методы. Метаанализ проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA на основании поиска литературы в базе данных PubMed/MEDLINE за период с 01 января 2018 года по 25 декабря 2023 года. Ключевые слова включали MeSH термины "atrial fibrillation" и "dialysis" или "hemodialysis" или "end-stage kidney disease" или "end-stage renal disease" или "advanced renal disease" или "stage 4 or 5 chronic kidney disease" или "stage 5 chronic kidney disease" и "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants" или "direct oral anticoagulants" или "novel oral anticoagulant" или "NOAC" или "DOAC" или "dabigatran" или "apixaban" или "rivaroxaban" и "vitamin K antagonist" или "warfarin" и "outcomes". Для оценки систематической ошибки исследований использовали ROBINS-I и RoB2.

Результаты. При поиске литературы на основе избранной стратегии отобрано 1895 публикаций, часть из которых исключена в связи с несоответствием критериям включения, в итоге в анализ включены 13 исследований. В метаанализ включено 60109 пациентов из 13 исследований, 9991 из которых получали прямые оральные антикоагулянты и 50118 – варфарин. Результаты продемонстрировали, что у пациентов с ХБП C4-C5 стадий, получавших лечение прямыми оральными антикоагулянтами, ишемический инсульт/системная эмболия развивались реже на 26% в сравнении с варфарином (отношение рисков (ОР)=0,74, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,57-0,95, $p=0,02$). Объединенный эффект лечения прямыми оральными антикоагулянтами продемонстрировал меньший риск возникновения больших кровотечений (ОР=0,74, 95% ДИ 0,67-0,82, $p<0,001$). Имелась тенденция к снижению рисков как внутрисердечных кровоизлияний (ОР=0,70, 95% ДИ 0,49-1,00, $p=0,05$), так и массивных желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с варфарином (ОР=0,87, 95% ДИ 0,76-1,00, $p=0,05$). При анализе смерти от всех причин терапия прямыми оральными антикоагулянтами была также связана с её снижением на 14% (ОР=0,86, 95% ДИ 0,80-0,92, $p<0,001$).

Заключение. Проведенный метаанализ показывает, что в популяции пациентов с фибрилляцией предсердий и ХБП C4 и C5 стадий терапия прямыми оральными антикоагулянтами в сравнении с варфарином ассоциируется с большей эффективностью и безопасностью в отношении снижения риска развития ишемического инсульта/системной эмболии и больших кровотечений.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, прямые оральные антикоагулянты, варфарин, эффективность, безопасность, метаанализ.



Для цитирования: Межонов Е. М., Сафиуллина З. М., Вялкина Ю. А., Шалаев С. В. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек: систематический обзор и метаанализ клинических исследований. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):514-524. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3092. EDN XZILSS

Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of clinical trials

Mezhonov E. M.^{1,2*}, Safiullina Z. M.¹, Vyalkina Y. A.¹, Shalaev S. V.^{1,2}

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

²Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia

Aim. To analyze published clinical trials to evaluate the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in comparison with warfarin in a population of patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease stages C4-C5.

Material and methods. The meta-analysis was conducted in accordance with PRISMA guidelines based on a literature search in the PubMed/MEDLINE database for the period from 01 January 2018 to 25 December 2023. Keywords included the MeSH terms "atrial fibrillation" and "dialysis" or "hemodialysis" or "end-stage kidney disease" or "end-stage renal disease" or "advanced renal disease" or "stage 4 or 5 chronic kidney disease" or "stage 5 chronic kidney disease" and "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants" or "direct oral anticoagulants" or "novel oral anticoagulant" or "NOAC" or "DOAC" or "dabigatran" or "apixaban" or "rivaroxaban" and "vitamin K antagonist" or "warfarin" and "outcomes". ROBINS-I and RoB2 tools were used to assess the systematic error of the research.

Results. When searching the literature based on the chosen strategy, 1,895 publications were selected, some of which were excluded due to inconsistency with the inclusion criteria; as a result, 13 studies that did not have exclusion criteria were included in the analysis. The meta-analysis included 60,109 patients from 13 studies, 9,991 of whom received direct oral anticoagulants and 50,118 received warfarin. The results showed that in patients with stage C4-C5 chronic kidney disease treated with direct oral anticoagulants, ischemic stroke/systemic embolism was 26% less likely to develop compared with warfarin (HR=0.74, 95% CI 0.57–0.95, $p=0.02$). The pooled effect of direct oral anticoagulant treatment demonstrated a lower risk of major bleeding (HR=0.74, 95% CI 0.67–0.82, $p<0.001$). There was a trend towards a reduction in the risks of both intracranial hemorrhage (HR=0.70, 95% CI 0.49–1.00, $p=0.05$) and major gastrointestinal bleeding compared with warfarin

(HR=0.87, 95% CI 0.76–1.00, p=0.05). When analyzing all-cause mortality, direct oral anticoagulant therapy was also associated with a 14% reduction (HR=0.86, 95% CI 0.80–0.92, p<0.001).

Conclusion. Our meta-analysis shows that in a population of patients with atrial fibrillation and stage C4 and C5 chronic kidney disease, therapy with direct oral anticoagulants compared with warfarin is associated with greater effectiveness and safety in reducing the risks of ischemic stroke/systemic embolism and major bleeding.

Keywords: atrial fibrillation, chronic kidney disease, direct oral anticoagulants, warfarin, efficacy, safety, meta-analysis.

For citation: Mezhonov E. M., Safiullina Z. M., Vyalkina Y. A., Shalaev S. V. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):514–524. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3092. EDN XZILSS

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

Received/Поступила: 07.08.2024

Review received/Рецензия получена: 30.09.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

У пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) сосуществующая хроническая болезнь почек (ХБП) представляет существенную взаимодополняющую проблему для определения оптимальной тактики лечения, позволяющей привести к оптимальному балансу риск геморрагических и ишемических осложнений. ФП и ХБП часто сосуществуют из-за сложных двунаправленных взаимодействий, и ФП способствует возникновению или прогрессированию ХБП [1, 2]. Пациенты с ФП и ХБП имеют повышенную смертность из-за парадоксального увеличения как тромбоземболического, так и геморрагического риска [3]. Стратификация риска и лечение антикоагулянтами в данных клинических условиях остаются предметом дискуссий.

Несмотря на то, что выведение варфарина почти полностью происходит за счет метаболизма в печени, по мере снижения клиренса креатинина происходит изменение терапевтического эффекта, что может привести как к субтерапевтическому эффекту, так и к чрезмерной антикоагуляции [4, 5]. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в разной степени выводятся почками, уровень почечной экскреции в порядке возрастания можно представить в следующей последовательности: апиксабан (25%), ривароксабан (33%), эдоксабан (35%) и дабигатран (80%) [6, 7].

ПОАК показали стабильную эффективность и безопасность у пациентов с ХБП C1–C3 стадий в сравнении с варфарином [8, 9], в тоже время остается неясным влияние ПОАК на пациентов с тяжелой ХБП C4–C5 стадий или находящихся на заместительной почечной терапии. Некоторые ПОАК (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) одобрены в Европе в сниженных дозировках для применения в качестве антикоагулянтов у пациентов с ФП при ХБП C4 стадии (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) [8, 10, 11], но недостаточно изучена эффективность и безопасность ПОАК в группе пациентов с ФП, находящихся на диализе. Согласно рекомендациям АНА/ACC/HRS

(2019) по лечению ФП, нецелесообразно использование дабигатрана, ривароксабана и эдоксабана у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [6].

Таким образом, цель метаанализа — обобщение имеющихся данных о применении ПОАК в сравнении с варфарином для принятия решения относительно выбора оптимальных антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП C4–C5 стадий.

Материал и методы

Метаанализ проведен в соответствии с рекомендациями "Предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и руководящих принципов метаанализа" (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines — PRISMA) [12]. Поиск литературы проводился в базе данных PubMed/MEDLINE в период с 01 января 2018 по 25 декабря 2023 года. Ключевые слова включали MeSH термины "atrial fibrillation" и "dialysis" или "hemodialysis" или "end-stage kidney disease" или "end-stage renal disease" или "advanced renal disease" или "stage 4 or 5 chronic kidney disease" или "stage 5 chronic kidney disease" и "non-vitamin K antagonist oral anticoagulants" или "direct oral anticoagulants" или "novel oral anticoagulant" или "NOAC" или "DOAC" или "dabigatran" или "apixaban" или "rivaroxaban" и "vitamin K antagonist" или "warfarin" и "outcomes". Фильтры по типу исследования и языку не использовались. Другие критерии включения: неклапанная ФП/трепетание предсердий как показание для назначения ПОАК, наличие информации о частоте ХБП C4–C5 стадий в исследуемой выборке и представление в результатах исследования отношения рисков (ОР) развития конечных точек (ишемический инсульт, системные артериальные эмболии, большие кровотечения, внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения, общая смертность) в течение периода наблюдения, возраст пациентов старше

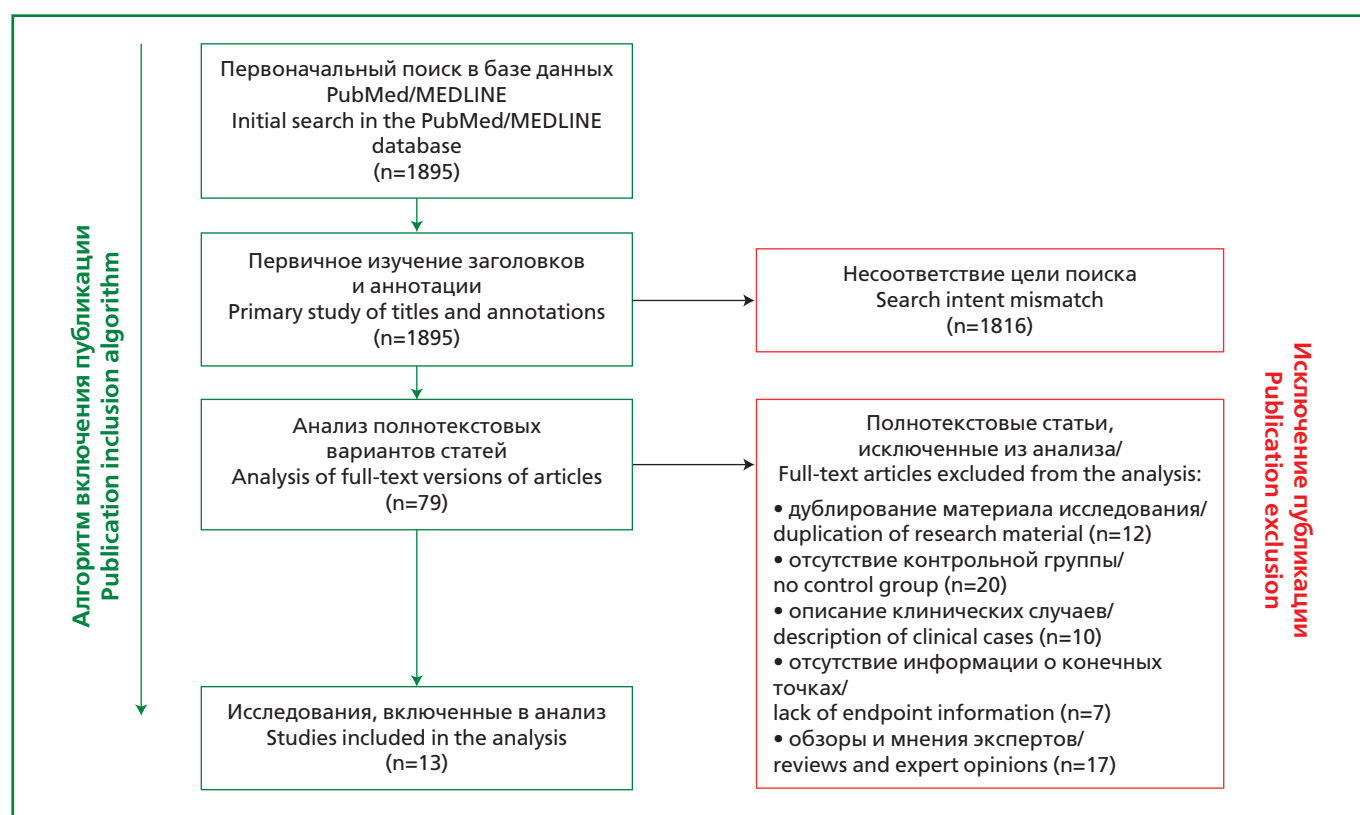


Рисунок 1. Алгоритм отбора публикаций

18 лет. Отсутствие в исследовании группы сравнения, получающей варфарин, обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в виде тезисов, исключались из анализа, как и исследования с участием менее 10 пациентов. Дополнительно выполнен ручной поиск ссылок в отобранных статьях для обнаружения дополнительных исследований, которые могут составлять интерес. Независимо друг от друга два автора анализировали заголовки и аннотации публикации относительно соответствия критериям включения, в случае наличия разногласий публикация рассматривалась третьим автором, и разногласия ликвидировались путем обсуждения в группе авторов метаанализа. Включенные исследования были изучены для определения клиничко-демографических характеристик пациентов, частоты наступления конечных точек.

Кокрейновские инструменты оценки риска систематической ошибки исследований RoB2 и ROBINS-I использовали для рандомизированных клинических исследований (РКИ) и нерандомизированных клинических исследований (неРКИ), соответственно [13]. Статистический анализ проведен с использованием программы Review Manager 5.4. Статистическую гетерогенность исследований количественно определяли с помощью Chi2 и статистики I2. Для дихотомизированных данных рассчитали ОР и 95% доверительный интервал (ДИ). Модель случайных эффектов использовалась в случае $p < 0,10$ или $I^2 > 40\%$.

Результаты

На основе первоначально избранной стратегии поиска общее количество публикации составило 1895. Рассмотрев название и аннотацию статей, из дальнейшей оценки были удалены 1816 статей. После изучения полнотекстовых статей оставшихся исследований были исключены 66 статей: 12 — дубликаты статей, 20 — отсутствовала контрольная группа, 10 — описание клинических случаев, 7 — отсутствие информации о конечных точках, 17 — обзоры и мнения экспертов. В итоге в метаанализ включены 13 исследований, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения (рис. 1). Три из них являлись РКИ, оставшиеся 10 — крупными неРКИ. Клиническая характеристика исследований, включенных в метаанализ, представлена в табл. На рис. 2 представлена оценка систематической ошибки исследований с использованием инструментов RoB2 и ROBINS-I.

Только одно из 13 исследований имело общий высокий риск систематической ошибки, 4 исследования (31%) были определены как имеющие низкий общий риск, а остальные 8 (62%) — как имеющие некоторые опасения или умеренный риск относительно общего риска систематической ошибки. Исследование S. H. Chang и соавт. являлось многоцентровым ретроспективным когортным неРКИ, в которое включали пациенты в возрасте ≥ 65 лет в период с 2001 по

2017 гг. Таким образом, возраст в данном исследовании может выступать в качестве конфаундера, а длительный период включения не позволяет исключить влияние медикаментозной терапии вследствие изменяющихся клинических рекомендации по лечению пациентов. Кроме того, согласно протоколу исследо-

вания, имеется возможность недооценки конечных точек [1]. В работах С. I. Coleman и соавт. [2] и Y. C. Lin и соавт. [14] для выравнивания групп в многоцентровых ретроспективных когортных неРКИ использован метод псевдорандомизации, в тоже время согласно протоколу исследований отсутствовала информа-

Таблица. Клиническая характеристика исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Год	Возраст (число участников)	Длительность наблюдения	Группы	Основные результаты
S.H. Chang и соавт. [33]	2019	Медиана 78 лет (n=3771)	Медиана 3,2 года	ПОАК (n=280), 22,8% ХБП С5 Варфарин (n=520), 47,5% ХБП С5 Без оральных антикоагулянтов (n=2971), 51,3% ХБП С5	В сравнении с варфарином лечение ПОАК у пациентов ассоциировалось со снижением риска ишемического инсульта/системной эмболии (ОР 0,25 (95% ДИ 0,07-0,82), но риск больших кровотечений был аналогичным (ОР 0,97 (95% ДИ 0,55-1,71)).
C.I. Coleman и соавт. [34]	2019	Медиана 72 года (63; 80) (n=6744)	Медиана 1,4 года (0,6; 2,7)	Ривароксабан (n=1896) Варфарин (n=4848) 88% ХБП С5	Ривароксабан существенно не снижал риск ишемического инсульта/системной эмболии (ОР 0,55 (95% ДИ 0,27-1,10) или только ишемического инсульта (ОР 0,67 (95% ДИ 0,30-1,50)), но значительно снижал риск больших кровотечений (ОР 0,68 (95% ДИ 0,47-0,99) в сравнении с варфарином за счет уменьшения как внутричерепных кровоизлияний, так и желудочно-кишечных кровотечений, хотя ни один из подтипов не был значительно уменьшен при применении ривароксабана по сравнению с варфарином сам по себе: ЖКК — ОР 0,87 (95% ДИ 0,58-1,30), внутричерепные — ОР 0,19 (95% ДИ 0,02-1,56)).
A.S. De Vriese и соавт. [20]	2021	Медиана 80,3 лет (71,5; 84,3) варфарин Медиана 79,9 лет (74,4; 83,9) ривароксабан (n=132)	Медиана 1,88 года (1,01; 3,38)	Ривароксабан 10 мг (n=46) Варфарин (n=44) Ривароксабан 10 мг + витамин К2 (n=42) Все пациенты ХБП С5	Частота больших кровотечений была ниже при приеме ривароксабана (ОР 0,39 (95% ДИ 0,17-0,90), p=0,03) в сравнении с варфарином.
P.T. Matusik и соавт. [3]	2020	70,4±7,61 лет ПОАК 68,79±7,51 лет варфарин	26,3 месяца (от 17 до 40 месяцев)	ПОАК (n=90): апиксабан, n=61, ривароксабан, n=29 Варфарин (n=92) Все пациенты ХБП С4	Не было различий в рисках системной эмболии между ПОАК и варфарином (ОР 1,70 (95% ДИ 0,65-4,42) ЖКК — ОР 0,70 (95% ДИ 0,20-2,47), p=0,58 Большие кровотечения — ОР 1,12 (95% ДИ 0,53-2,39), p=0,76 Смерть от всех причин — ОР 2,22 (95% ДИ 0,89-5,53), p=0,09
C.C. Hsu и соавт. [15]	2023	84±7,4 лет ПОАК 78,2±10,3 лет варфарин (n=1011)	Не указано	ПОАК (n=809), 3,7% ХБП С5 Варфарин (n=202), 33,2% ХБП С5	У ПОАК был значительно более низкий риск ишемического инсульта/системной эмболии (ОР 0,29 (95% ДИ 0,09-0,97), но имелся сопоставимый риск большого кровотечения (ОР 0,99 (95% ДИ 0,34-2,92) и любого кровотечения (ОР 0,74 (95% ДИ 0,50-1,09), чем у варфарина.

Таблица. Продолжение

Исследование	Год	Возраст (число участников)	Длительность наблюдения	Группы	Основные результаты
Y.C. Lin и соавт. [14]	2021	69±11 лет (n=3358)	Медиана 19,1 месяцев для ривароксабана и 27,4 месяца для варфарина	Ривароксабан (n=173) Варфарин (n=3185) Все пациенты ХБП С4	Суммарная частота серьезных кровотечений была одинаковой в двух группах (ОР 0,86 (95% ДИ 0,50-1,47), p=0,59), однако частота ЖКК была ниже в группе ривароксабана (ОР 0,56 (95% ДИ 0,34-0,91), p=0,02), чем в группе варфарина. Внутрочерепные кровоизлияния (ОР 0,62 (95% ДИ 0,24-1,61), p=0,33). Совокупный риск ишемического инсульта или системной эмболии был значительно ниже в группе ривароксабана (ОР 0,36 (95% ДИ 0,17-0,79), p=0,01). Системные эмболии — ОР 0,36 (95% ДИ 0,11-1,12), p=0,08. Ишемический инсульт — ОР 0,62 (95% ДИ 0,24-1,61), p=0,33.
A. Makani и соавт. [18]	2019	75,7±9,96 лет (n=1525)	Медиана 3,4 года	ПОАК (n=475), 7,2% ХБП 5д Варфарин (n=1050), 14% ХБП 5д	В сравнении с варфарином терапия ПОАК у пациентов с нарушением функции почек была связана со снижением риска как смерти от всех причин (ОР 0,76 (95% ДИ 0,63-0,92), p<0,001), так и больших кровотечений (ОР 0,69 (95% ДИ 0,50-0,93), p=0,017). В тоже время не было статистически значимой разницы в риске возникновения ишемического инсульта (ОР 0,60 (95% ДИ 0,34-1,09), p=0,092) и внутрочерепных кровоизлияний (ОР 0,55 (95% ДИ 0,19-1,61), p=0,276)
S.D. Pokomey и соавт. [21]	2022	68,75±4,32 лет апиксабан 67,25±3,46 лет варфарин (n=154)	Медиана 330 дней для апиксабана и 340 дней для варфарина	Апиксабан (n=82) Варфарин (n=72) Все пациенты ХБП С5д	Частота больших или клинически значимых кровотечений в течение 1 года составила 32% и 26% в группах апиксабана и варфарина соответственно (ОР 1,20 (95% ДИ 0,63-2,30).
L.C. See и соавт. [16]	2020	74,3±10,9 лет ПОАК 75,2±10,9 лет варфарин (n=3237)	Не указано	ПОАК (n=490) Варфарин (n=2747)	Не было различий в рисках ишемического инсульта/системной эмболии между ПОАК и варфарином (ОР 1,21 (95% ДИ 0,76-1,92), p=0,29), Внутрочерепные кровоизлияния — ОР 0,78 (95% ДИ 0,29-2,10) ЖКК — ОР 1,06 (95% ДИ 0,65-1,74) Большие кровотечения — ОР 0,98 (95% ДИ 0,64-1,51)
K.S. Sionti и соавт. [32]	2018	68,2±11,9 лет (n=25523)	Не указано	Апиксабан (n=2351) Варфарин (n=23172) Все пациенты ХБП С5д	Отсутствовали различия в рисках ишемического инсульта/системной эмболии между апиксабаном и варфарином (ОР 0,88 (95% ДИ 0,69-1,12), p=0,29), апиксабан ассоциировался с более низким риском больших кровотечений (ОР 0,72 (95% ДИ 0,59-0,87), p<0,001). ЖКК — ОР 0,86 (95% ДИ 0,72-1,02), p=0,09. Внутрочерепные кровоизлияния — ОР 0,79 (95% ДИ 0,49-1,26), p=0,32. Смерть от всех причин — ОР 0,85 (95% ДИ 0,71-1,01), p=0,06.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Год	Возраст (число участников)	Длительность наблюдения	Группы	Основные результаты
J.W. Stanifer и соавт. [22]	2020	Медиана 81 год (76; 85) (n=269)	Медиана 1,8 года	Апиксабан (n=136) Варфарин (n=133) Все пациенты ХБП С4	У пациентов с СКФ 25-30 мл/мин апиксабан вызывал меньшее количество больших кровотечений (ОР 0,34 (95% ДИ 0,14-0,80) и больших или клинически значимых незначительных кровотечений (ОР 0,35 (95% ДИ 0,17-0,72) по сравнению с варфарином. Риск ишемического инсульта или системной эмболии (ОР 0,55 (95% ДИ 0,20-1,51), смерти от всех причин (ОР 1,02 (95% ДИ 0,64-1,67) были сопоставимыми.
M.R. Weir и соавт. [17]	2020	79,9±8,2 лет ривароксабан 79,9±8,2 лет варфарин	389 дней для ривароксабана 370 дней для варфарина	Ривароксабан (n=781), ХБП С4 81,8% Варфарин (n=1536), ХБП С4 80,9%	Статистически значимой разницы в риске возникновения ишемического инсульта/системных эмболий (ОР 0,93 (95% ДИ 0,46-1,90), p=0,85) и больших кровотечений (ОР 0,91 (95% ДИ 0,65-1,28), p=0,6) между пациентами, получавшими ривароксабан и варфарин, не было обнаружено. ЖКК — ОР 1,14 (95% ДИ 0,77-1,69), p=0,52. Внутричерепные кровоизлияния — ОР 0,60 (95% ДИ 0,22-1,68), p=0,33.
J.B. Wetmore и соавт. [19]	2022	n=17156	Не указано	Апиксабан 5 мг х 2 (n=2382) Апиксабан 2,5 мг х 2 (n=2257) Варфарин (n=12517)	Ишемический инсульт/системная эмболия: различий между группами апиксабан 5 мг х 2 по сравнению с варфарином нет (ОР 0,89 (95% ДИ 0,65-1,21) и апиксабан 2,5 мг х 2 и варфарин (ОР 0,85 (95% ДИ 0,62-1,17) нет. Большое кровотечение апиксабан 5 мг х 2 по сравнению с варфарином ОР 0,67 (95% ДИ 0,55-0,81), апиксабан 2,5 мг х 2 и варфарин ОР 0,68 (95% ДИ 0,55-0,84). Смерть от всех причин апиксабан 5 мг х 2 по сравнению с варфарином ОР 0,85 (95% ДИ 0,78-0,92); апиксабан 2,5 мг х 2 и варфарин ОР 0,97 (95% ДИ 0,89-1,05).
ДИ — доверительный интервал, ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации					

ция об уровне креатинина и СКФ, а диагноз ХБП устанавливали по кодам международной классификации болезней. P.T. Matusik и соавт. провели одноцентровое ретроспективное когортное неРКИ с небольшим количеством исследуемых пациентов [3]. В ретроспективных когортных неРКИ C.C. Hsu и соавт. [15], L.C. See и соавт. [16] и M.R. Weir и соавт. [17] был длительный период включения пациентов, составлявший около 10 лет, в исследованиях для выравнивания групп использовали метод псевдорандомизации, но, согласно протоколам исследования, имелась возможность недооценки конечных точек. В опубликованном многоцентровом ретроспективном когорт-

ном неРКИ A. Makani и соавт. не представлена частота назначения того или иного ПОАК внутри группы пациентов с СКФ ≤30 мл/мин [18]. Исследование J.B. Wetmore и соавт. [19] также является ретроспективным когортным неРКИ и, как и другие наблюдательные исследования, не может полностью контролировать гетерогенность характеристик пациентов. В многоцентровых РКИ A.S. De Vriese и соавт. [20] и RENAL-AF (S.D. Pokomey и соавт.) [21] протокол исследования позволял исследователям быть осведомленными о группе вмешательства, а RENAL-AF было остановлено досрочно из-за проблем с набором участников, не достигнув необходимого расчетного

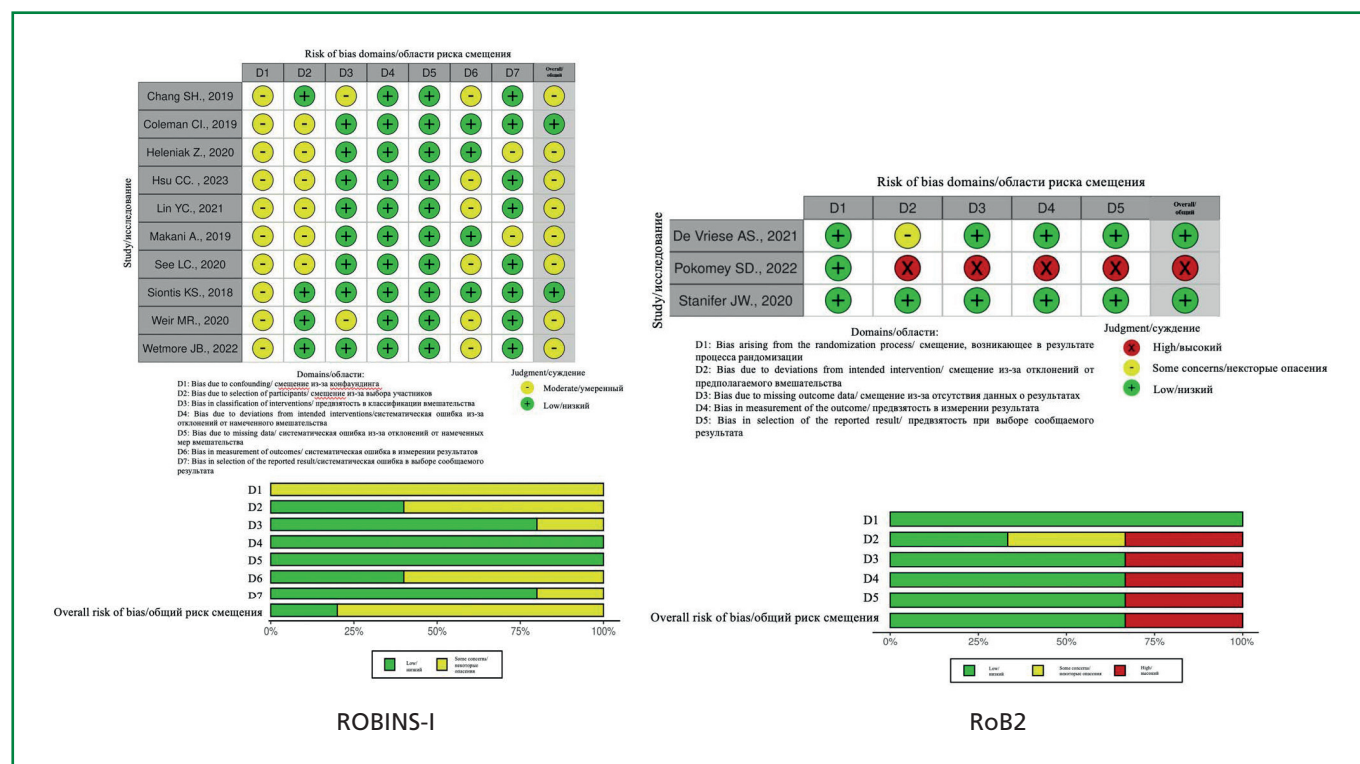


Рисунок 2. Риск систематической ошибки исследований, включенных в метаанализ

количества пациентов, определенного протоколом. В работе J. W. Stanifer и соавт. представлен субанализ РКИ ARISTOTLE для пациентов с клиренсом креатинина 25–30 мл/мин, риски систематической ошибки отсутствовали [22].

В систематический обзор и метаанализ всего включено 60109 пациентов из 13 клинических исследований. 9991 пациентов получали ПОАК, 50118 – варфарин.

Результаты метаанализа продемонстрировали, что у пациентов, получавших лечение ПОАК, ишемический инсульт/системная эмболия развивались реже на 26% в сравнении с варфарином (OR=0,74, 95% ДИ 0,57–0,95, $p=0,02$), рис. 3А. Относительно безопасности антикоагулянтной терапии в исследуемой популяции пациентов объединенный эффект лечения ПОАК продемонстрировал меньший риск возникновения больших кровотечений (OR=0,74, 95% ДИ 0,67–0,82, $p<0,001$), рис. 3В. Имелась тенденция к снижению риска как внутричерепных кровоизлияний (OR=0,70, 95% ДИ 0,49–1,00, $p=0,05$), так и массивных желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с варфарином (OR=0,87, 95% ДИ 0,76–1,00, $p=0,05$), рис. 3С, D. При анализе смерти от всех причин в 4 исследованиях, в которых регистрировалась данная конечная точка, терапия ПОАК ассоциировалась со снижением на 14% (OR=0,86, 95% ДИ 0,80–0,92, $p<0,001$), рис. 4.

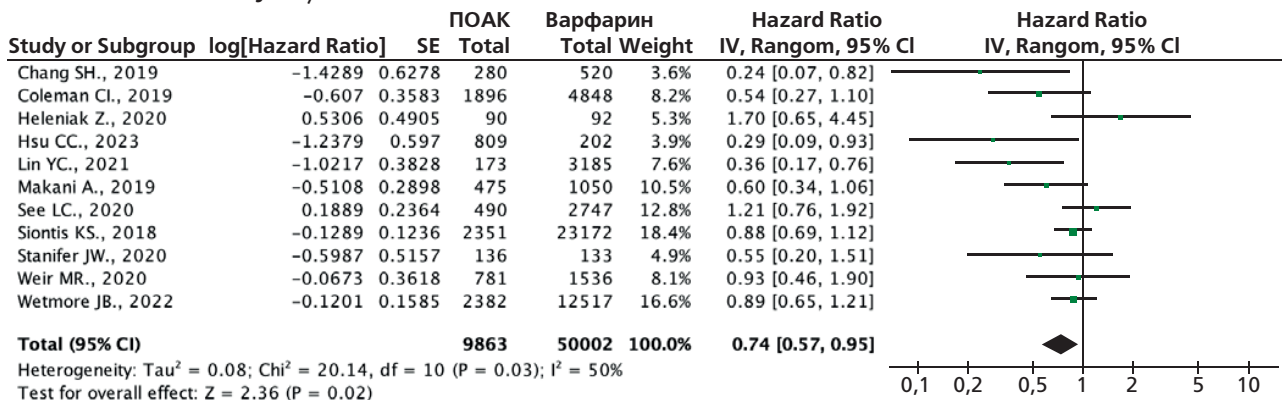
По результатам статических тестов не было значимой гетерогенности различий по выраженности

эффекта терапии между исследованиями для всех конечных точек, кроме ишемического инсульта/системной эмболии, в связи с чем для них была использована модель фиксированного эффекта, а для ишемического инсульта/системной эмболии – модель случайных эффектов. Оценка публикационного смещения выявила некоторое смещение публикации в сторону положительного влияния ПОАК на частоту развития ишемического инсульта/системной эмболии на диаграммах funnel plot. Для остальных конечных точек не выявлено смещения публикации в ту или иную сторону влияния ингибиторов ПОАК.

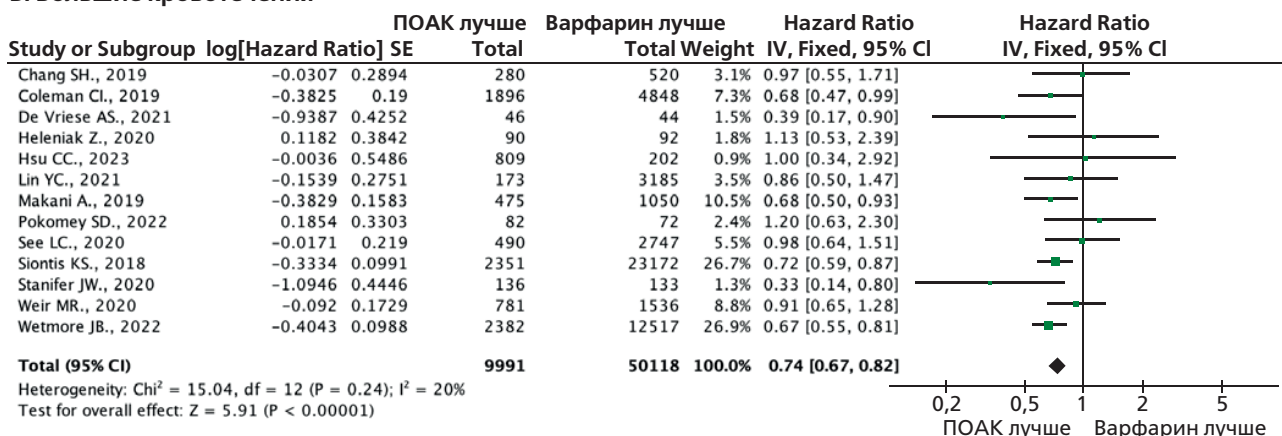
Обсуждение

ПОАК – альтернатива варфарину для предотвращения инсульта при ФП и в настоящее время являются предпочтительным выбором для пациентов с ФП [11, 23], поскольку оптимальные результаты применения варфарина зависят от поддержания междунормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне от 2 до 3, а многочисленные взаимодействия с пищевыми продуктами и другими лекарственными препаратами приводят к узкому терапевтическому окну и непредсказуемой реакции на варфарин [11, 23, 24]. ПОАК по сравнению с варфарином обладают улучшенным соотношением показателей эффективности и безопасности, предсказуемым антикоагулянтным действием без не-

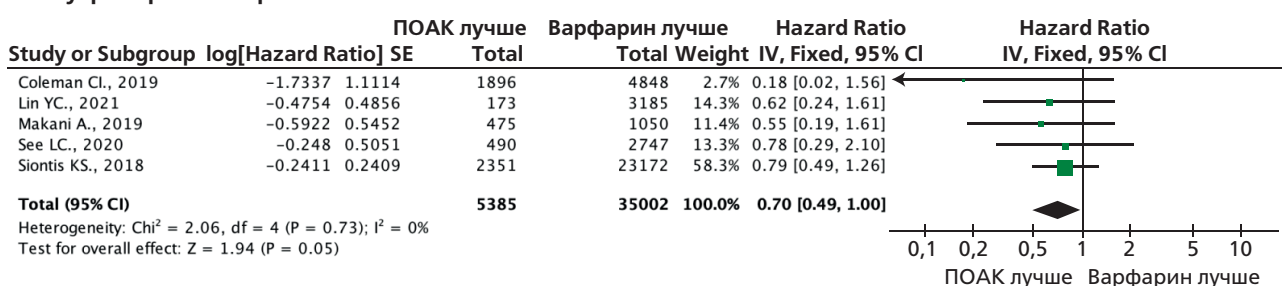
А. Ишемический инсульт/системная эмболия



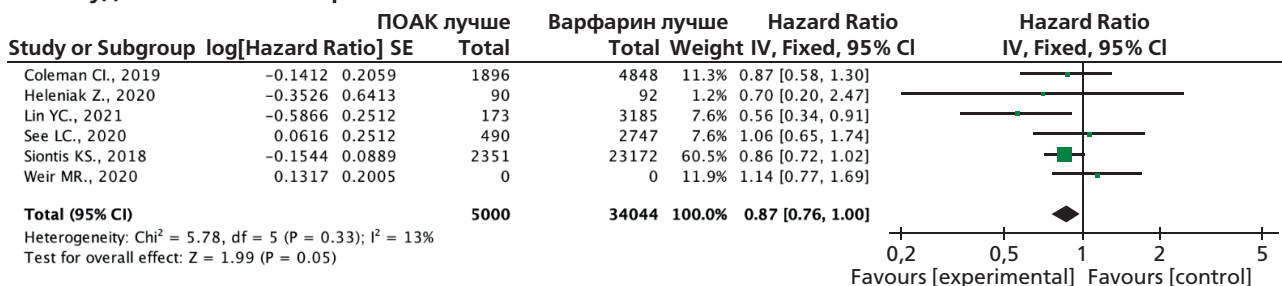
В. Большие кровотечения



С. Внутречерепные кровоизлияния



Д. Желудочно-кишечные кровотечения



Показано влияние ПОАК на ишемический инсульт/системную эмболию (А), большие кровотечения (В), внутречерепные кровоизлияния (С), желудочно-кишечные кровотечения (Д)

Взвешенный размер эффекта показан в виде зеленых квадратов, их размер соответствует весу исследования, черные отрезки — 95% ДИ, средневзвешенное значение ОР отражает черный ромб

ДИ — доверительный интервал, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий

Рисунок 3. Метаанализ ПОАК в сравнении с варфарином для ишемического инсульта/системной эмболии, внутречерепных кровоизлияний, массивных желудочно-кишечных кровотечений и всех крупных кровотечений у пациентов с неклапанной ФП и ХБП С4-С5 стадий

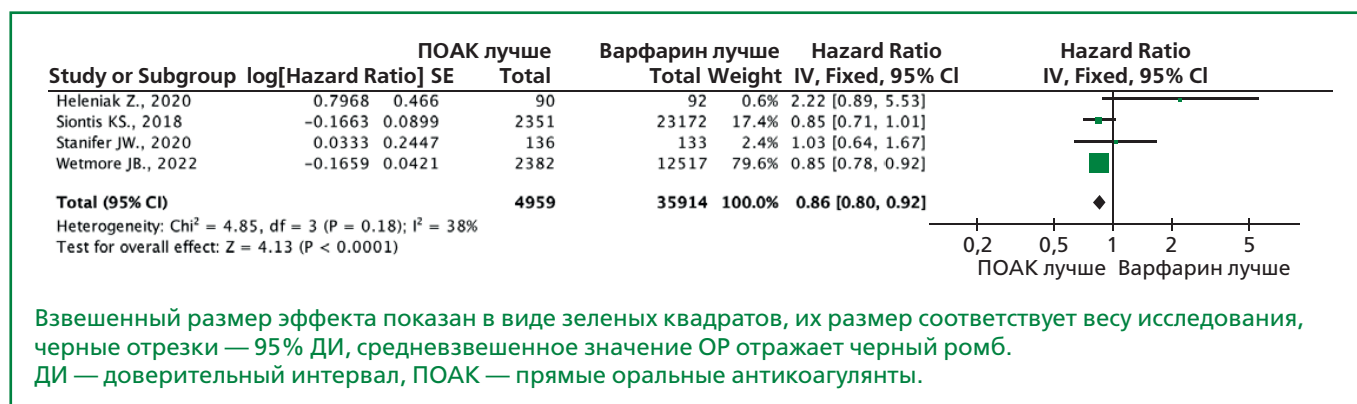


Рисунок 4. Метаанализ ПОАК в сравнении с варфарином для смерти от всех причин

обходимости регулярного контроля свертываемости крови и меньшим количеством взаимодействий с пищевыми продуктами и лекарственными средствами. Ввиду исключения пациентов с клиренсом креатинина менее 15–30 мл/мин из основных РКИ в исследовательских программах ПОАК остается недостаточно изученным вопрос о применении этой группы препаратов у пациентов с ФП и тяжелой ХБП или находящихся на заместительной почечной терапии [25–27]. Основным антикоагулянтом у таких пациентов в клинической практике остается варфарин в силу того, что он не выводится почками.

ХБП является независимым фактором риска развития инсульта у пациентов с ФП [2]. В свою очередь достаточно высока распространенность ФП, включая бессимптомную, среди пациентов с ХБП 5д [28].

Ранний опыт использования дабигатрана и ривароксабана в популяции пациентов с ФП и ХБП свидетельствует о повышенном риске кровотечений по сравнению с варфарином, обусловленном более высокой дозой препаратов у части пациентов [29]. Частота серьезных кровотечений возрастала с увеличением дозы ПОАК: 69,1 и 25,4 случаев на пациенто-год при лечении дабигатраном в дозе 150 мг и 75 мг 2 раза в день соответственно, 42,6 и 23,9 случаев при лечении ривароксабаном в дозе 20 мг и 15 мг в сутки соответственно. Пациенты, находящиеся на диализе, которым назначалась полная доза дабигатрана или ривароксабана, имели более высокий риск крупного кровотечения в сравнении с пациентами, которым была назначена редуцированная доза: для дабигатрана 150 мг 2 раза в день относительный риск 2,90, 95% ДИ 1,93–4,34, $p < 0,0001$, для ривароксабана 20 мг в сутки относительный риск 1,93, 95% ДИ 1,22–3,04, $p = 0,04$ [29].

Ретроспективное исследование, включавшее пациентов с ФП и ХБП С3b–4 стадий, продемонстрировало, что ривароксабан был более безопасным препаратом в плане геморрагических осложнений в сравнении с варфарином [10]. В исследовании ARISTOTLE было выявлено значительно меньшее ко-

личество инсультов и больших кровотечений в группе пациентов с СКФ 25–30 мл/мин при приеме апиксабана, чем при лечении варфарином [22].

Имеющиеся данные по применению антикоагулянтов в группе пациентов с ФП и ХБП 4–5 стадий в значительной степени базируются на данных наблюдательных исследований. Проспективное многоцентровое когортное исследование пациентов с ФП, перенесших инфаркт миокарда, продемонстрировало, что назначение варфарина при выписке из стационара связано со снижением риска смерти, повторной госпитализации из-за инфаркта миокарда, ишемического инсульта и кровотечений во всем диапазоне СКФ, в том числе и среди пациентов с СКФ < 25 –30 мл/мин [30]. На основании результатов фармакокинетических исследований в США апиксабан получил одобрение FDA для лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, в том числе находящихся на гемодиализе [31]. Фармакокинетическое исследование показало, что концентрация препарата при лечении пациентов на гемодиализе апиксабаном в дозировке 5 мг/сут. сопоставима с таковой при приеме апиксабана в стандартной дозировке 10 мг/сут. у пациентов с нормальной функцией почек, что позволило предположить, что 2,5 мг является более подходящей однократной дозой для таких пациентов [31]. Крупное ретроспективное когортное исследование пациентов, получавших медицинскую помощь по программе Medicare, не обнаружило различий в частоте тромбозмболии, но выявило меньшее количество серьезных кровотечений у пациентов, получавших апиксабан по сравнению с варфарином [32].

В современных рекомендациях АСС (2023) пациентам с ФП, имеющим высокий риск развития инсульта и ХБП С3 стадии, рекомендуется лечение варфарином или, предпочтительно, прямыми ингибиторами тромбина или фактора Ха в дозах, использованных в РКИ, для снижения риска развития инсульта (класс 1, уровень В) [23]. Для пациентов с ФП, имеющих высокий риск развития инсульта

и ХБП 4-й стадии, лечение варфарином или указанными в рекомендациях дозами ПОАК является разумным для снижения риска инсульта (класс 2а, уровень В). Пациентам с ФП, имеющим повышенный риск развития инсульта, а также с терминальной стадией ХБП (клиренс креатинина <15 мл/мин) или находящимся на диализе, может быть целесообразным назначение варфарина (МНО 2,0-3,0) или апиксабана в дозе, основанной на данных доказательной медицины, в качестве ПОАК для снижения риска инсульта (класс 2b, уровень В) [23].

В рекомендациях ESC (2020) позиция экспертов, касающаяся назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП и ХБП С4-С5 стадий, заключается в том, что применение апиксабана, ривароксабана, эдоксабана у пациентов с ХБП С4 стадии (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) может быть рассмотрено "с осторожностью" в редуцированных дозировках с учетом клиренса данных препаратов, использование дабигатрана не одобрено [11]. У пациентов с ХБП С5 стадии (клиренс креатинина <15 мл/мин) и у пациентов на диализе назначение ПОАК не одобрено [11].

Ограничения исследования

К ограничениям данного исследования следует отнести то, что большинство включенных исследований являлись ретроспективными когортными неРКИ, кроме того, в исследованиях оценивались разные ПОАК в неоднородных дозировках, продолжительность наблюдения пациентов различалась. Также использо-

вано ОР для представления результатов, значения ОР может меняться со временем, а также при наличии возможной систематической ошибки отбора. Смерть от всех причин оценивалась только в 4 исследованиях из 13, включенных в метаанализ.

Закключение

Проведенный метаанализ показывает, что в популяции пациентов с ФП и ХБП С4 и С5 стадий терапия ПОАК ассоциируется с большей эффективностью в снижении риска ишемического инсульта/системной эмболии по сравнению с варфарином. Применительно к безопасности ПОАК в изучаемой популяции пациентов продемонстрировано снижение риска развития больших кровотечений и тенденцию к снижению риска как внутричерепных кровоизлияний, так и массивных желудочно-кишечных кровотечений в сравнении с варфарином.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Тюменского государственного медицинского университета.

Funding: The study was performed with the support of the Tyumen State Medical University.

References / Литература

1. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A, et al. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(9):1386-98. DOI:10.2215/CJN.01860217.
2. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al; ATRIA Study Investigators. Impact of Proteinuria and Glomerular Filtration Rate on Risk of Thromboembolism in Atrial Fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082.
3. Matusik PT, Heleniak Z, Undas A. Anticoagulant Treatment in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Practical Issues. *Anatol J Cardiol*. 2022;26(12):857-63. DOI:10.5152/AnatolJCardiol.2022.2426.
4. Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in Concomitant Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(17):2204-15. DOI:10.1016/j.jacc.2019.08.1031.
5. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. Stroke, Major Bleeding, and Mortality Outcomes in Warfarin Users With Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest*. 2016;149(4):951-9. DOI:10.1378/chest.15-1719.
6. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. DOI:10.1161/CIR.0000000000000665.
7. Weber J, Olyaei A, Shatzel J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: A review of the literature. *Eur J Haematol*. 2019;102(4):312-8. DOI:10.1111/ejh.13208.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93. DOI:10.1093/eurheartj/ehy136.
9. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(4):451-60. DOI:10.1001/jamacardio.2016.1170.
10. Di Lullo L, Tripepi G, Ronco C, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and warfarin in moderate-to-advanced CKD: real world data. *J Nephrol*. 2018;31(5):751-6. DOI:10.1007/s40620-018-0501-7.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI:10.1136/bmj.n71.
13. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI:10.1136/bmj.d5928.
14. Lin YC, Chen BL, Shih CM, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in Taiwanese patients with end-stage renal disease and nonvalvular atrial fibrillation: A real-world nationwide cohort study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249940. DOI:10.1371/journal.pone.0249940.
15. Hsu CC, Chen CC, Chou CY, et al. Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced kidney disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;56(4):518-28. DOI:10.1007/s11239-023-02859-x.
16. See LC, Lee HF, Chao TF, et al. Effectiveness and Safety of Direct Oral Anticoagulants in an Asian Population with Atrial Fibrillation Undergoing Dialysis: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35(5):975-86. DOI:10.1007/s10557-020-07108-4.
17. Weir MR, Ashton V, Moore KT, et al. Rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV-V chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2020;223:3-11. DOI:10.1016/j.ahj.2020.01.010.
18. Makani A, Saba S, Jain SK, et al. Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*. 2020;125(2):210-14. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.10.033.

19. Wetmore JB, Weinhandl ED, Yan H, et al. Apixaban Dosing Patterns Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Retrospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2022;80(5):569-79.e1. DOI:10.1053/j.ajkd.2022.03.007.
20. De Vriese AS, Caluwé R, Van Der Meersch H, et al. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(6):1474-83. DOI:10.1681/ASN.2020111566.
21. Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, et al; RENAL-AF Investigators. Apixaban for Patients With Atrial Fibrillation on Hemodialysis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2022;146(23):1735-45. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990.
22. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2020;141(17):1384-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
23. Writing Committee Members; Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(1):109-279. DOI:10.1016/j.jacc.2023.08.017.
24. Klijn CJ, Paciaroni M, Berge E, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J.* 2019;4(3):198-223. DOI:10.1177/2396987319841187.
25. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011;32(19):2387-94. DOI:10.1093/eurheartj/ehr342.
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. DOI:10.1056/NEJMoa1107039.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. DOI:10.1056/NEJMoa0905561.
28. Roberts PR, Stromberg K, Johnson LC, et al. A Systematic Review of the Incidence of Arrhythmias in Hemodialysis Patients Undergoing Long-Term Monitoring With Implantable Loop Recorders. *Kidney Int Rep.* 2021;6(1):56-65. DOI:10.1016/j.ekir.2020.10.020.
29. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, et al. Dabigatran and Rivaroxaban Use in Atrial Fibrillation Patients on Hemodialysis. *Circulation.* 2015; 131(11):972-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
30. Carrero JJ, Evans M, Szummer K, et al. Warfarin, Kidney Dysfunction, and Outcomes Following Acute Myocardial Infarction in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2014;311(9):919-28. DOI:10.1001/jama.2014.1334.
31. Mavrakas TA, Samer CF, Nessim SJ, et al. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(7):2241-8. DOI:10.1681/ASN.2016090980.
32. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018;138(15):1519-29. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
33. Chang SH, Wu CV, Yeh YH, et al. Efficacy and Safety of Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Stages 4 or 5 Chronic Kidney Disease. *Am J Med.* 2019;132(11):1335-43.e6. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.06.006.
34. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med.* 2019;132(9):1078-83. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.04.013.

Сведения об Авторах/About the Authors

Межонов Евгений Михайлович [Evgeny M. Mezhanov]

eLibrary SPIN 2935-9617, ORCID 0000-0002-6086-4578

Сафиуллина Земфира Мидхатовна [Zemfira M. Safiullina]

eLibrary SPIN 9112-2130, ORCID 0000-0002-6485-1061

Вялкина Юлия Александровна [Yulia A. Vyalkina]

eLibrary SPIN 4237-5048, ORCID 0000-0001-6470-5606

Шалаев Сергей Васильевич [Sergei V. Shalaev]

eLibrary SPIN 5285-0082, ORCID 0000-0003-2724-4016

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19

Подзолков В. И., Брагина А. Е. *, Огибенина Е. С., Шведов И. И., Комелькова А. Р.

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

Цель. Оценить взаимосвязь артериальной жесткости и полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19).

Материал и методы. В одномоментное исследование включены 100 пациентов (средний возраст $58,1 \pm 11,98$ лет; 51% женщин, 49% мужчин). В исследование включались пациенты с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, поступившие в Университетскую клинику. Всем пациентам оценена артериальная жесткость с помощью кардио-лодыжечного индекса (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) методом сфигмоманометрии и идентифицированы аллели и генотипы полиморфных маркеров *rs4762* гена ангиотензиногена (АГТ), *rs1799752* гена ангиотензинпревращающего фермента 1 типа (АПФ1), *rs5186* гена рецептора к ангиотензину II 1 типа (АТР1) и *rs1403543* гена рецептора к ангиотензину II 2 типа (АТР2) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека. Сравнивались распределения аллелей и генотипов в группах с нормальным и повышенной артериальной жесткостью (CAVI $\geq 9,5$).

Результаты. Повышенная артериальная жесткость (CAVI $\geq 9,5$) выявлена у 29% пациентов. У лиц с нормальным уровнем CAVI выявлена статистически значимо более высокая частота генотипов АТР1 *rs5186*, включающих А-аллель, то есть А/А+А/С по сравнению с С/С: 95,0% и 5,0% по сравнению с 87,5% и 12,5% у лиц с CAVI $\geq 9,5$ ($\chi^2 = 3,907$ $p=0,049$). У пациентов с повышенной жесткостью выявлялась статистически значимо более высокая частота генотипов, включающих D-аллель (DD и ID): 95,0% по сравнению с 81,3% в группе с нормальной жесткостью ($\chi^2 2 = 9,280$, $p < 0,003$), а также статистически значимо более высокая частота генотипов, включающих А-аллель: 68,7% и 31,3% по сравнению с 55,0% и 45,0% у лиц с нормальной артериальной жесткостью ($\chi^2 = 4,160$, $p=0,042$). В результате, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие повышенной артериальной жесткости с уровнем CAVI $\geq 9,5$ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных D/D генотипа АПФ1 *rs1799752*, С/С генотипа АТР1 *rs5186*, А/А генотипа и А-аллеля АТР2 *rs1403543*.

Заключение. Наличие определенных неблагоприятных генотипов АПФ1, АТР1 и АТР2 может способствовать формированию более высокой артериальной жесткости при COVID-19 и рассматриваться в качестве немодифицируемого фактора риска повышения жесткости сосудистой стенки наряду с таким значимым фактором, как возраст.

Ключевые слова: COVID-19, кардио-лодыжечный индекс, CAVI, артериальная жесткость, полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система, РАС, ген АПФ1, ген ангиотензиногена, ген рецептора ангиотензина II 1 типа, ген рецептора ангиотензина II 2 типа.



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Огибенина Е. С., Шведов И. И., Комелькова А. Р. Взаимосвязь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с артериальной жесткостью у пациентов с COVID-19. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):525-531. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3114. EDN MKVZDY

Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and cardio-ankle vascular index in patients with COVID-19

Podzolkov V. I., Bragina A. E. *, Ogibeniina E. S., Shvedov I. I., Komelkova A. R.

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

Aim. To assess the relationship between arterial stiffness and renin-angiotensin system (RAS) gene polymorphism in patients with COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19).

Material and methods: 100 patients (mean age of 58.1 ± 11.98 years; 51% women, 49% men) were included in the cross-sectional study. This study included adult patients with laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 admitted to the University Hospital. All patients were evaluated for arterial stiffness using cardio-ankle vascular index (CAVI) by sphygmomanometry. Also alleles and genotypes of several polymorphic markers were identified by real-time polymerase chain reaction in human DNA preparations: *rs4762* of angiotensinogen (AGT) gene, *rs1799752* of angiotensin-converting enzyme type 1 gene (ACE1), *rs5186* of angiotensin II type 1 receptor gene (ATP1), and *rs1403543* of angiotensin II type 2 receptor gene (ATP2). The distributions of alleles and genotypes in groups with normal and elevated arterial stiffness (CAVI ≥ 9.5) were compared.

Results. Elevated arterial stiffness (CAVI ≥ 9.5) was found in 29%. A significantly higher frequency of ATP1 *rs5186* genotypes including the A allele, i.e., A/A+C versus C/C, was found in subjects with normal CAVI: 95.0% and 5.0% compared with 87.5% and 12.5% in those with CAVI ≥ 9.5 ($\chi^2=3.907$, $p=0.049$). A significantly higher frequency of genotypes involving the D allele (DD and ID) was detected in patients with increased stiffness: 95.0% compared to 81.3% in the group with normal stiffness ($\chi^2=9.280$, $p<0.003$), and a significantly higher frequency of genotypes including the A-allele: 68.7% and 31.3% compared to 55.0% and 45.0% in individuals with normal arterial stiffness ($\chi^2=4.160$, $p=0.042$). As a result, in patients hospitalized with COVID-19, the presence of increased arterial stiffness with a CAVI level ≥ 9.5 was associated with a higher frequency of adverse D/D genotype of ACE1 *rs1799752*, C/C genotype of ATP1 *rs5186*, A/A genotype and A allele of ATP2 *rs1403543*.

Conclusion. Thus, the presence of certain unfavorable genotypes of ACE1, ATP1 and ATP2 may contribute to the formation of higher arterial stiffness in COVID-19 and be considered as a non-modifiable risk factor for increased vascular wall stiffness along with such a significant factor as age.

Keywords: COVID-19, cardio-ankle vascular index, CAVI, arterial stiffness, gene polymorphism, renin-angiotensin system, RAS, ACE1 gene, angiotensinogen gene, angiotensin II type 1 receptor gene, angiotensin II type 2 receptor gene.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Ogibenina E.S., Shvedov I.I., Komelkova A.R. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and cardio-ankle vascular index in patients with COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):525-531. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3114. EDN MKVZDY

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

Received/Поступила: 16.09.2024

Review received/Рецензия получена: 19.09.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), характеризуется поражением различных органов и тканей, в основе которого во многом лежит повреждение сосудистой стенки [1-2]. Для этого заболевания описано развитие системного эндотелиита с эндотелиальной дисфункцией, активацией системы комплемента и склонностью к повышенному тромбообразованию. Все это, по-видимому, имеет двойственное происхождение. С одной стороны, описана связь тяжести течения COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе с артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью, а также сахарным диабетом, ожирением и хронической болезнью почек (ХБП) [3-4]. Это определяет наличие у пациентов еще до развития COVID-19 предшествующей эндотелиальной дисфункции, как основополагающего компонента сердечно-сосудистого континуума. С другой стороны, само действие SARS-CoV-2 приводит к поражению сердечно-сосудистой системы, вследствие патологического системного воспалительного ответа, кардиотоксического действия вируса с развитием миокардита, поражения сосудов микроциркуляторного русла, прямого повреждающего действия вируса на эндотелий сосудов, в том числе, коронарных артерий, а также тромботических осложнений [5].

Еще одним важным механизмом вовлечения сосудистого русла в патогенез COVID-19 является дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы (РАС). SARS-CoV-2 для проникновения внутрь клетки использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2), что приводит к снижению уровня этого фермента за счет блокады вирусными частицами, снижения экспрессии, расщепления трансмембранной металлопротеиназой 17. Вследствие этого нарушается превращение ангиотензина I в ангиотензин 1-9 и ангиотензина II (AT II) в ангиотензин 1-7, что сопровождается смещением активности РАС в сторону синтеза AT II и усиления его эффектов [6]. Активность РАС, во-многом, определяется полиморфными вариантами генов, кодирующих ангиотензиноген (АГТ), ангиотензинпревращающего фермент

1 типа (АПФ1), а также рецепторы к ангиотензину II 1 типа (ATP1) и 2 типа (ATP2) [7].

Артериальная жесткость представляет собой существенный компонент поражения сердечно-сосудистой системы, проявляющийся дезинтеграцией эластина, накоплением компонентов деградации коллагена и незрелых коллагеновых волокон, что типично для большинства ССЗ [8]. Одним из важных патогенетических механизмов формирования артериальной жесткости является активация РАС [9]. В ряде работ показано, что для пациентов с COVID-19 характерны статистически значимо более высокие уровни артериальной жесткости [10-16]. Этот процесс, по-видимому, обусловлен не только наличием сопутствующей кардиальной патологии, но и самим инфекционным процессом, поскольку описана связь артериальной жесткости с маркерами воспаления [17] и тромбообразования при COVID-19 [18], что может быть обусловлено и индивидуальными особенностями функционирования РАС.

Цель исследования — оценить взаимосвязь артериальной жесткости и полиморфизма генов РАС у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В одномоментное исследование были включены 100 пациентов европеоидной расы, находившихся на лечении в Университетской клинической больнице №4 Сеченовского Университета с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19. Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол 02-23 от 26.01.2023).

Критериями включения в исследование были: возраст пациента >18 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, тяжелая патология печени или почек, гиперкалиемия, анемия тяжелой степени, онкологические заболевания.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от значения CAVI

Параметр	Группа в целом (n=100)	CAVI <9,5 (n=71)	CAVI ≥9,5 (n=29)	p*
Возраст, годы	58,1±11,9	52,7±11,1	67,8±9,4	<0,0001
Пол, муж/жен, n (%)	49 (49)/51 (51)	32 (45,1)/39 (54,9)	10 (34,5)/19 (65,5)	0,289
Койко-день, дни	11,0 [9,0; 14,0]	11,00 [9,00; 14,00]	13,00 [9,00; 15,50]	0,191
АГ, n (%)	68 (68)	42 (59,2)	26 (89,7)	0,001
СД 2 типа, n (%)	4 (4)	2 (2,8)	2 (6,9)	0,195
ИБС, n (%)	9 (9)	4 (5,6)	5 (17,2)	0,015
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (3,0)	1 (1,4)	2 (6,9)	0,089
ИМТ, кг/м ²	27,34 [24,84; 32,49]	28,38 [26,39; 31,74]	25,88 [23,06; 31,13]	0,093
САД при поступлении, мм рт.ст.	125,0 [120,0; 134,0]	121,0 [120,0; 130,0]	130,0 [120,0; 137,5]	0,100
ДАД при поступлении, мм рт.ст.	80 [74; 85]	80,00 [70,50; 80,00]	79,00 [70,00; 84,00]	0,744
ЧСС, уд. в мин.	80 [75; 88,5]	86,00 [78,50; 90,00]	79,00 [72,00; 83,00]	0,058
SpO ₂ , %	94 [92; 96]	94,00 [93,00; 95,00]	95,00 [92,00; 97,00]	0,530
СОЭ, мм/ч	30,0 [26,0; 34,0]	30,00 [26,00; 33,50]	29,50 [23,50; 30,00]	0,253
СРБ, мг/л	19,8 [7,0; 50,55]	19,10 [9,25; 34,00]	21,65 [6,40; 40,95]	0,949
КТ тяжесть 1/2/3/4, %	39/50/9/2	40/48/10/2	38/56/6/0	0,300
CAVI	8,65 [7,30; 9,70]	7,95 [7,15; 8,75]	10,30 [9,88; 10,53]	0,000
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	75,80 [64,50; 84,60]	77,05 [66,00; 78,50]	69,50 [56,20; 79,55]	0,016
ХБП (CKD-EPI <60 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	16 (16,0)	8 (11,3)	8 (27,6)	0,003

Данные представлены как Ме [Q25; Q75], если не указано иное

* — различия между группами CAVI <9,5 и CAVI ≥9,5

АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, КТ — компьютерная томография, СКФ (CKD-EPI) — скорость клубочковой фильтрации, определенная по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

Пациентам проводились лабораторные и инструментальные обследования, а также лечение в соответствии с действовавшими на момент включения пациентов временными методическими рекомендациями Минздрава России. Лечение сопутствующей сердечно-сосудистой патологии проводилось в соответствии с действующими рекомендациями [19].

Всем пациентам проводилась оценка артериальной жесткости с помощью кардио-лодыжечного индекса (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) методом сфигмоманометрии на аппарате Vasera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) по стандартной методике. Для выделения группы с повышенной артериальной жесткостью у каждого пациента рассчитывалось среднее значение CAVI между правой и левой руками. Повышенным считали значение CAVI ≥9,5 [20].

Всем пациентам (n=100) идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров *rs4762* гена АГТ, *rs1799752* гена АПФ1, *rs5186* гена АТР1 и *rs1403543* гена АТР2 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови, с использованием аллель-специфичных TagMan-зондов на оборудовании Real-time CFX96C1000 Touch, Bio-Rad. Для выделения ДНК из анализируемого материала использовался комплект реагентов ДНК–ЭКСТРАН-1 (ООО НПФ "Синтол"). В результате для полиморфного маркера *rs4762* гена АГТ идентифицированы аллели С и Т, генотипы С/С, Т/Т, С/Т; для полиморфного маркера *rs1799752* гена АПФ1

идентифицированы аллели I и D, генотипы I/I, D/D, D/I; для полиморфного маркера *rs5186* гена АТР1 идентифицированы аллели А и С, генотипы А/А, С/С, А/С; для полиморфного маркера *rs1403543* гена АТР2 идентифицированы аллели G и A, генотипы G/G, A/A, G/A.

Статистический анализ проведен для выявления всех возможных связей между частотами различных генотипов и степенью тяжести течения COVID-19. Частоты аллелей (%) рассчитывались на основании подсчета генов и генотипов. Частоты каждого полиморфизма сопоставлялись с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75], качественные — в виде абсолютных и относительных частот. При сравнении данных использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении качественных характеристик — критерий χ² Пирсона. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. На основании результатов проведенной сфигмоманометрии пациенты были разделены

Таблица 2. Распределение генотипов/аллелей генов АГТ *rs4762*, АПФ1 *rs1799752*, АТР1 *rs5186* и АТР2 *rs1403543* в зависимости от артериальной жесткости у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Ген	Оцениваемые параметры	Варианты	Нормальная артериальная жесткость CAVI <9,5	Повышенная артериальная жесткость CAVI ≥9,5	Значение χ2 и p
АГТ rs4762	Генотипы, %	C/C	70,0	75,0	3,249 0,197
		C/T	27,5	25,0	
		T/T	2,5	0	
	Аллели, %	C	83,75	87,5	0,619 0,432
		T	16,25	12,5	
PXB, p			0,7453	0,1531	
АПФ1 rs1799752	Генотипы, %	I/I	18,8	5,0	20,560 <0,001
		I/D	25,0	10,0	
		D/D	56,3	85,0	
	Аллели, %	I	31,3	10,0	14,587 <0,001
		D	68,7	90,0	
PXB, p			<0,0001	<0,0001	
АТР1 rs5186	Генотипы, %	A/A	65,0	75,0	11,984 0,03
		A/C	30,0	12,5	
		C/C	5,0	12,5	
	Аллели, %	A	80,0	81,25	0,032 0,859
		C	20,0	18,75	
PXB, p			0,3949	0,0002	
АТР2 rs1403543	Генотипы, %	G/G	45,0	31,3	6,819 0,034
		G/A	27,5	25,0	
		A/A	27,5	43,8	
	Аллели, %	G	58,75	43,7	4,504 0,034
		A	41,25	56,3	
PXB, p			0,0001	<0,0001	
АГТ – ангиотензиноген, АПФ1 – ангиотензинпревращающий фермент 1 типа, АТР1 – рецептор к ангиотензину II 1 типа, АТР2 – рецептор к ангиотензину II 2 типа, PXB – равновесие Харди-Вайнберга, CAVI – сердечно-лодыжечный индекс					

на лиц с нормальной артериальной жесткостью (CAVI <9,5) и с повышенной артериальной жесткостью (CAVI ≥9,5). Повышенная артериальная жесткость выявлена у 29% обследованных пациентов. Лица с повышенной артериальной жесткостью (CAVI ≥9,5) были старше, чаще в анамнезе имели АГ, ХБП и ишемическую болезнь сердца (ИБС).

Антигипертензивную терапию получал 31 пациент с нормальной артериальной жесткостью (43,7%) и 19 пациентов с повышенной артериальной жесткостью (65,5%), в том числе ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) 11,3 и 37,9%, блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1 типа 8,5 и 27,6%, бета-адреноблокаторы 18,3 и 55,2%, диуретики 7,1 и 20,7%, антагонисты кальция 4,2 и 17,2%, соответственно.

Сопоставление распределения полиморфизмов изученных четырех генов РАС в зависимости от наличия артериальной жесткости представлено в табл. 2.

Различия распространенности полиморфных вариантов АГТ *rs4762* отсутствовали. Вместе с тем, выявлены статистически значимые различия распределения генотипов АПФ1 *rs1799752*, АТР1 *rs5186* и АТР2 *rs1403543* у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени артериальной жесткости. Так, у лиц с нормальным уровнем CAVI выявлена ста-

тистически значимо более высокая частота генотипов АТР1 *rs5186*, включающих А-аллель, то есть А/А+А/С по сравнению с С/С: 95,0% и 5,0% по сравнению с 87,5% и 12,5% у лиц с CAVI ≥9,5 (χ^2 3,907 $p=0,049$). Тем не менее, отсутствовали различия в частотах отдельных аллелей А и С гена АТР1 *rs5186*.

У пациентов с COVID-19 и повышенной артериальной жесткостью статистически значимо чаще выявлялся DD генотип *rs1799752* (χ^2 20,560, $p<0,001$) и D-аллель АПФ1 (χ^2 14,587, $p<0,001$). У лиц с нормальной артериальной жесткостью отмечалась более высокая частота генотипов, включающих I-аллель (II и ID): 43,8 по сравнению с 15,0% в группе с повышенной жесткостью (χ^2 20,219, $p<0,001$). И в противоположность этому, у пациентов с повышенной жесткостью выявлялась более высокая частота генотипов, включающих D-аллель (DD и ID): 95,0 по сравнению с 81,3% в группе с нормальной жесткостью (χ^2 9,280, $p<0,003$).

Помимо этого, при повышенной артериальной жесткости зарегистрирована статистически значимо более высокая частота А/А генотипа АТР2 *rs1403543*: 43,8% по сравнению с 27,5% у лиц с нормальным CAVI (χ^2 6,311, $p=0,013$). У больных с COVID-19 и CAVI ≥9,5 выявляется статистически значимо более высокая частота генотипов, включающих А-аллель, то

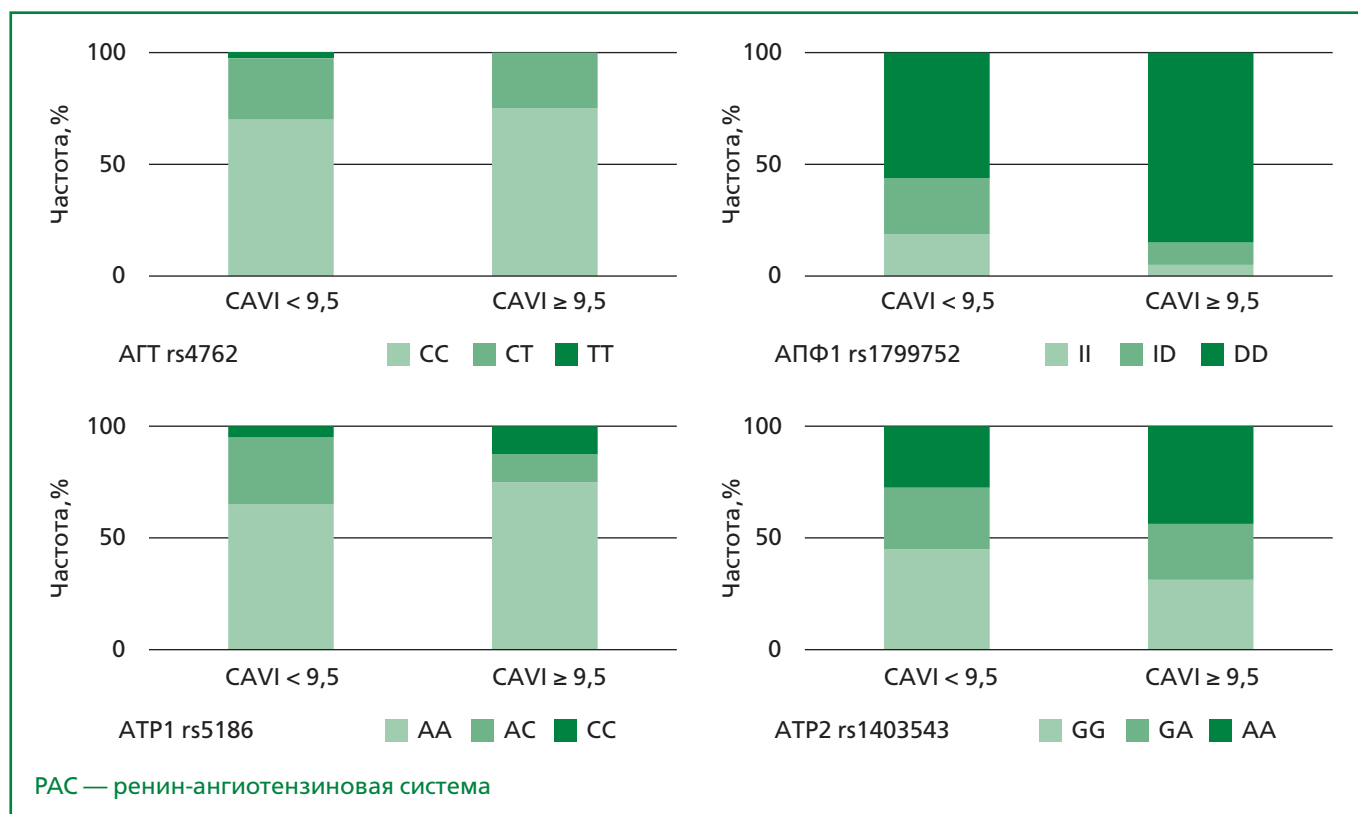


Рисунок 1. Распределение полиморфизмов генов РАС у пациентов с COVID-19 в зависимости от артериальной жесткости

есть G/A+A/A по сравнению с G/G: 68,7% и 31,3% по сравнению с 55,0% и 45,0% у лиц с нормальной артериальной жесткостью (χ^2 4,160, $p=0,042$).

Таким образом, у пациентов, госпитализированных с COVID-19, наличие повышенной артериальной жесткости с уровнем CAVI $\geq 9,5$ сопряжено с более высокой частотой неблагоприятных D/D генотипа АПФ1 rs1799752, C/C генотипа ATP1 rs5186, A/A генотипа и A-аллеля ATP2 rs1403543 (рис. 1).

Обсуждение

Артериальная жесткость представляет собой важный предиктор сердечно-сосудистых событий [21]. Повышение ее маркеров, в том числе скорости пульсовой волны, CAVI, индекса аугментации отмечается при большинстве ССЗ, а также у лиц с такими метаболическими нарушениями, как ожирение и сахарный диабет. В связи с этим артериальная жесткость рассматривается как раннее проявление поражения артериальной стенки, предшествующее атеросклеротическим процессам.

Повышение артериальной жесткости у пациентов с COVID-19 продемонстрировано в ряде работ [10–16]. В работе R. Szeghy и соавт. [10] и S. Ratchford и соавт. [11] выявлено повышение ее маркеров (соответственно аортального индекса аугментации и скорости пульсовой волны) у молодых пациентов

с COVID-19 без сопутствующих ССЗ. В исследованиях S. Schnaubelt и соавт. [12] и D. Faria и соавт. [13] зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели скорости пульсовой волны у пациентов с COVID-19 в сочетании с сахарным диабетом и АГ. Эти данные, полученные в небольших выборках, подтверждены и в больших группах в работах K. Stamatelopoulos и соавт. [14], E. Aydin и соавт. [15] и V. Podzolkov и соавт. [16]. Подтверждена независимая от других факторов связь между повышением CAVI и COVID-19, что свидетельствует о значимости COVID-19 для артериальной жесткости, которая является прогностическим фактором ССЗ [16].

Классическая ось РАС (АПФ — АТ II — АТР1) является важным компонентом поражения сосудистой стенки при ССЗ [22]. АТ II представляет собой мощный провоспалительный и профибротический агент, реализующий свои эффекты в сосудистой стенке посредством моноцитарного белка-хемоаттрактанта 1, фактора некроза опухоли α , интерлейкина β и ряда других биологически активных веществ [23]. Активность и биодоступность АТ II во многом определяется полиморфизмом генов АГТ, АПФ1, АТ1 и АГТ2. Так, полиморфизм гена АПФ1 rs1799752, проявляющийся делецией Alu-повтора, сопровождается существенным повышением концентрации АПФ1 в организме [24], которое происходит уже при гетерозиготном статусе (I/D) и наиболее высоким является у лиц с гомозиготным

D/D генотипом *rs1799752*, при котором концентрация ACE1 в два раза выше, чем при *I/I* генотипе. Показана связь *D/D* генотипа с широким спектром ССЗ, в том числе ИБС и инфарктом миокарда [25-26], гипертрофией левого желудочка и АГ [27], ХБП и болезнью Альцгеймера. Имеются данные о большей частоте генотипов *A/C* или *C/C* гена *ATP1 rs5186*, *T*-аллеля гена *AGT rs4762*, *G/A* и *A/A* генотипов *ATP2 rs1403543* у лиц с АГ, ИБС и у беременных с преэклампсией по сравнению со здоровыми людьми [28-30].

Одним из механизмов этой связи может быть более высокая артериальная жесткость у лиц с неблагоприятными генотипами полиморфных вариантов генов РАС. В ряде работ показана связь *D/D* генотипа полиморфизма ACE1 *rs1799752* с повышенной скоростью пульсовой волны и эндотелиальной дисфункцией [31], большей толщиной комплекса интима-медиа бедренной артерии [32], а также *C/C* генотипа *ATP1 rs5186* с повышением скорости пульсовой волны [33-34], в том числе по данным проспективного исследования [35].

Нами обследована выборка пациентов, госпитализированных по поводу лабораторно подтвержденного COVID-19. При разделении на подгруппы в зависимости от уровня артериальной жесткости, выявлена сопоставимая тяжесть COVID-19 как по данным компьютерной томографии, так и лабораторным признакам. Вместе с тем имелась некоторая диспропорция по возрастному фактору, который является одним из наиболее значимых факторов повышения артериальной жесткости. Помимо этого, отмечены определенные различия в частоте АГ, ИБС и ХБП, которая закономерно возрастает с возрастом. При этом пациенты имели сопоставимые показатели систолического и диастолического артериального давления, что свидетельствует о контролируемом характере АГ в обеих группах на фоне проводимой стандартной антигипертензивной терапии. Адекватная терапия сопутствующих ССЗ позволяет полагать, что повышенная жесткость в данной выборке обусловлена не только имеющимися коморбидностями, но и непосредственно COVID-19 и особенностями полиморфизмов изученных генотипов.

В нашей работе у всех пациентов, госпитализированных с COVID-19, независимо от уровня CAVI выявлена статистически значимо более высокая частота *D/D* и *I/D* генотипов и *D*-аллеля гена АПФ1 *rs1799752* по сравнению с европейской и российской популяцией, что описано нами ранее [36]. Подобная высокая распространенность неблагоприятных генотипов

АПФ1 у пациентов с COVID-19 описана и в других работах [37]. В нашей выборке у лиц с повышенной артериальной жесткостью выявлена статистически значимо более высокая частота неблагоприятных с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза *DD* генотипа АПФ1 *rs1799752*, генотипов *ATP1 rs5186*, включающих *A*-аллель, и *A/A* генотипа *ATP2 rs1403543*. Эти генетические особенности могут быть одним из механизмов формирования более высокой артериальной жесткости у пациентов с COVID-19, что может быть дополнительным к возрасту фактором, усугубляющим прогноз после COVID-19. По данным проспективных исследований, высокие скорость пульсовой волны и индекс аугментации могут сохраняться в течение 1 года после положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2 с неизвестным в последующем прогнозом в отношении нормализации маркеров артериальной жесткости [38-39], что требует длительного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, с целью оценки состояния сосудистой стенки.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования — одномоментный характер и отсутствие контрольной группы, что может быть основой для дальнейшего продолжения данной работы с целью оценки динамики показателей артериальной жесткости.

Заключение

Таким образом, наличие определенных неблагоприятных генотипов АПФ1, *ATP1* и *ATP2* может способствовать формированию более высокой артериальной жесткости при COVID-19, которая представляет собой предиктор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Вероятно, наличие *D/D* генотипа АПФ1, *A*-аллеля гена *ATP1* и *A/A* генотипа *ATP2* в сочетании с COVID-19 можно рассматривать в качестве немодифицируемого фактора риска повышения жесткости сосудистой стенки наряду с таким значимым фактором, как возраст.

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

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Сеченовского Университета.

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

References / Литература

- Mizurini DM, Hottz ED, Bozza PT, Monteiro RQ. Fundamentals in Covid-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:785738. DOI:10.3389/fcvm.2021.785738.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8. DOI:10.1056/nejmoa2015432.
- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):825-30 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзимова А.И., Брагина А.Е. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(6):825-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Arterial Hypertension and Severe COVID-19 in Hospitalized Patients: Data from a Cohort Study. *Rational*

- Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(1):4-10 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И. и др. Артериальная гипертензия и неблагоприятное течение COVID-19 среди госпитализированных больных: данные когортного исследования из России. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(1):4-10]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10.
5. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J. 2020;41(19):1798-800. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa231.
6. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. Circulation. 2020;142(1):68-78. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
7. Markel AL. Essential systemic hypertension: genetics, clinics, experiment. Russian Journal of Cardiology. 2017;(10):133-9 (In Russ.) [Маркель А.Л. Гипертензивная болезнь: генетика, клиника, эксперимент. Российский кардиологический журнал. 2017;(10):133-9]. DOI:10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.
8. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. Vascu Pharmacol. 2016;77:1-7. DOI:10.1016/j.vph.2015.11.083.
9. Sakuma K, Shimoda A, Shiratori H, et al. Angiotensin II acutely increases arterial stiffness as monitored by cardio-ankle vascular index (CAVI) in anesthetized rabbits. J Pharmacol Sci. 2019;140(2):205-9. DOI:10.1016/j.jphs.2019.06.004.
10. Szeghy RE, Province VM, Stute NL, et al. Carotid stiffness, intima-media thickness and aortic augmentation index among adults with SARS-CoV-2. Exp Physiol. 2022;107(7):694-707. DOI:10.1113/EP089481.
11. Ratchford SM, Stickford JL, Province VM, et al. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2021;320(1):H404-H410. DOI:10.1152/ajpheart.00897.2020.
12. Schnaubelt S, Oppenauer J, Tihanyi D, et al. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. J Intern Med. 2021;290(2):437-43. DOI:10.1111/joim.13275.
13. Faria D, Moll-Bernardes RJ, Testa L, et al. Sympathetic Neural Overdrive, Aortic Stiffening, Endothelial Dysfunction, and Impaired Exercise Capacity in Severe COVID-19 Survivors: A Mid-Term Study of Cardiovascular Sequelae. Hypertension. 2023;80(2):470-81. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19958.
14. Stamatiopoulos K, Georgiopoulos G, Baker KF, et al; Pisa COVID-19 Research Group; Newcastel COVID-19 Research Group. Estimated pulse wave velocity improves risk stratification for all-cause mortality in patients with COVID-19. Sci Rep. 2021;11(1):20239. DOI:10.1038/s41598-021-99050-0.
15. Aydin E, Kant A, Yilmaz G. Evaluation of the cardio-ankle vascular index in COVID-19 patients. Rev Assoc Med Bras (1992). 2022;68(1):73-6. DOI:10.1590/1806-9282.202010781.
16. Podzolkov V, Bragina A, Tarzimanova A, et al. Association of COVID-19 and Arterial Stiffness Assessed using Cardiovascular Index (CAVI). Curr Hypertens Rev. 2024;20(1):44-51. DOI:10.2174/015734021279173240110095037.
17. Podzolkov VI, Pokrovskaya AE, Vanina DD, Safronova TA. The Relationship Between Resistin with Vascular Stiffness and Severity of Novel Coronavirus Infection COVID-19 in Patients with Different Body Mass Index. Lechebnoe delo. 2023;(1):72-80 (In Russ.) [Подзолков В.И., Покровская А.Е., Ванина Д.Д., Сафронова Т.А. Взаимосвязь резистина с сосудистой жесткостью и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с разным индексом массы тела. Лечебное дело. 2023;(1):72-80]. DOI:10.24412/2071-5315-2023-12953.
18. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, et al. Association between cardio-ankle vascular index and markers of thrombosis in hospitalized patients COVID-19. Terapevticheskiy arkhiv. 2023;95(7):548-53 (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзимова А.И. и др. Взаимосвязь сердечно-сосудистого индекса с маркерами тромбообразования у госпитализированных больных COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(7):548-53]. DOI:10.26442/00403660.2023.07.202292.
19. 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.
20. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, et al; CAVI-J (Prospective Multicenter Study to Evaluate Usefulness of Cardio-Ankle Vascular Index in Japan) investigators. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk. J Am Heart Assoc. 2021;10(16):e020103. DOI:10.1161/JAHA.120.020103.
21. Saz-Lara A, Bruno RM, Cavero-Redondo I, et al. Association Between Arterial Stiffness and Blood Pressure Progression With Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:798934. DOI:10.3389/fcvm.2022.798934.
22. Wu CH, Mohammadmoradi S, Chen JZ, et al. Renin-Angiotensin System and Cardiovascular Functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(7):e108-e116. DOI:10.1161/ATVBAHA.118.311282.
23. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;316(5):H958-H970. DOI:10.1152/ajpheart.00723.2018.
24. Palmirotta R, Barbanti P, Ludovici G, et al. Association between migraine and ace gene (insertion/deletion) polymorphism: The BIOBIM study. Pharmacogenomics. 2014;15(2):147-55. DOI:10.2217/pgs.13.186.
25. Rebrova TYu, Muslimova EF, Panova NV, et al. I/D polymorphism of angiotensin converting enzyme in CHD patients of different age and gender. Russian Journal of Cardiology. 2014;(10):77-81 (In Russ.) [Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. Российский кардиологический журнал. 2014;(10):77-81]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-77-81.
26. Sayigitov RT, Glezer MG, Sementsov DP, Malygina NA. ACE gene ID polymorphism in acute coronary syndrome patients. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2006;5(8):34-41 (In Russ.) [Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П., Малигина Н.А. ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006;5(8):34-41].
27. Atamanchuk AA, Kuzmina LP, Khotuleva AG, Kolyaskina MM. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology. 2019;(12):972-7 (In Russ.) [Атаманчук А.А., Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Коляскина М.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов. Медицина труда и промышленная экология. 2019;(12):972-7]. DOI:10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977.
28. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, et al; Million Veteran Program; Michaëlsson K, Burgess S. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2020;41(35):3304-10. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa193.
29. Kim HK, Lee H, Kwon JT, Kim HJ. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015;16(4):712-9. DOI:10.1177/1470320313516174.
30. Zhu M, Yang M, Lin J, et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2017;18(1):147032031668877. DOI:10.1177/1470320316688774.
31. Akopyan AA, Kirillova KI, Strazhesko ID, et al. Association of AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA polymorphism with subclinical arterial wall changes. Kardiologiia. 2021;61(3):57-65 (In Russ.) [Акопян А.А., Кириллова К.И., Стражеско И.Д. и др. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки. Кардиология. 2021;61(3):57-65]. DOI:10.18087/cardio.2021.3.n1212.
32. Balkestein EJ, Wang JG, Struijker-Boudier HA, et al. Carotid and femoral intima-media thickness in relation to three candidate genes in a Caucasian population. J Hypertens. 2002;20(8):1551-61. DOI:10.1097/00004872-200208000-00018.
33. Benetos A, Gautier S, Ricard S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. Circulation. 1996;94(4):698-703. DOI:10.1161/01.cir.94.4.698.
34. Mayer O Jr, Filipovsky J, Pesta M, et al. Synergistic effect of angiotensin II type 1 receptor and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on arterial stiffness. J Hum Hypertens. 2008;22(2):111-8. DOI:10.1038/sj.jhh.1002279.
35. Benetos A, Giron A, Joly L, et al. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: A 16-year longitudinal study. Am J Hypertens. 2013;26(12):1421-7. DOI:10.1093/ajh/hpt141.
36. Bragina AE, Rodionova YuN, Ogibennina ES, et al. Polymorphism of RAAS genes in patients with COVID-19: comparison with frequency in population and relationship with severity of course. Terapevticheskiy arkhiv. 2024;96(9):872-8. (In Russ.) [Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Огибенина Е.С. и др. Полиморфизм генов РААС у пациентов с COVID-19: сравнение с частотой в популяции и связь с тяжестью течения. Терапевтический архив. 2024;96(9):872-8]. DOI:10.26442/00403660.2024.09.202849.
37. Gemmati D, Tisato V. Genetic hypothesis and pharmacogenetics side of renin-angiotensin-system in COVID-19. Genes (Basel). 2020;11(9):1044. DOI:10.3390/genes11091044.
38. Szeghy RE, Stute NL, Province VM, et al. Six-month longitudinal tracking of arterial stiffness and blood pressure in young adults following SARS-CoV-2 infection. J Appl Physiol (1985). 2022;132(5):1297-1309. DOI:10.1152/jappphysiol.00793.2021.
39. Zanolli L, Gaudio A, Mikhailidis DP, et al; Methuselah Study Group. Vascular Dysfunction of COVID-19 Is Partially Reverted in the Long-Term. Circ Res. 2022;130(9):1276-85. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.320460.

Сведения об Авторах/About the Authors

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

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

Огибенина Екатерина Сергеевна [Ekaterina S. Ogibennina]
ORCID 0000-0002-2129-818X

Шведов Илья Игоревич [Ilya I. Shvedov]
eLibrary SPIN 2369-0439, ORCID 0000-0001-9722-6097

Комелькова Анастасия Романовна [Anastasiia R. Komelkova]
ORCID 0009-0007-9789-4221

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты российского регистра РЕГИОН-ИМ

Сухинина Т. С.^{1*}, Тереничева М. А.¹, Гулян Р. Г.¹, Шахнович Р. М.¹, Стукалова О. В.¹, Сайгина О. А.², Явелов И. С.³, Певзнер Д. В.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия

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

³Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия

Цель. изучить особенности назначения терапии бета-адреноблокаторами (БАБ) в ранние сроки инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в реальной клинической практике в России по данным регистра РЕГИОН-ИМ, проанализировать частоту и варианты использования внутривенных (в/в) форм.

Материал и методы. РЕГИОН-ИМ — многоцентровой проспективный российский регистр острого инфаркта миокарда (ОИМ). В базе данных регистрируются демографические, анамнестические, клинические характеристики больных, результаты лабораторных и инструментальных обследований. Включение пациентов осуществлялось с 01.11.2020 по 30.06.2023. В РЕГИОН-ИМ было включено 10884 пациента с ОИМ, из них — 3252 больных с ОИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) и 7631 — с ИМпST, информация о назначении или отказе от терапии в/в БАБ в первые сутки госпитализации присутствует для 7597 больных с ИМпST.

Результаты. В первые сутки после госпитализации терапию в/в БАБ получили 1,2% (n=91) пациентов с ИМпST. Во всех случаях использовался метопролол в средней суточной дозе 4,43 мг. Большинство пациентов (61,5%, n=56) были переведены на пероральный прием БАБ в первые сутки, еще 33% пациентов (n=30) — на следующий день, 4,4% (n=4) получили только в/в БАБ, об одном (1,1%) информация отсутствует в связи с переводом в другой стационар. Наиболее часто встречаемые относительные и абсолютные противопоказания к назначению БАБ — острая сердечная недостаточность (ОСН), включая Killip II, и систолическое артериальное давление (АД) менее 120 мм рт.ст. наблюдались менее чем у 20% всех больных с ИМпST и у 13% и 12% пациентов, получивших в/в БАБ. Пероральные БАБ в первые сутки получили 74% пациентов. Пероральные формы БАБ использовались для начала терапии в 61 раз чаще, чем в/в БАБ (p<0.0001). Госпитальная летальность среди всех больных с ИМпST составила 4,3% (n=328). Из них 3,3% (n=249) — кардиальная смерть, 0,7% (n=58) — некардиальная причина смерти, 0,3% (n=21) — причина смерти не указана. В группе пациентов, получивших в/в БАБ, умерло 2,2% (n=2, из них 1 — кардиальная причина, 1 — не указана), не получивших — 4,3% (n=326, 76% — кардиальная причина). Статистически значимой разницы в госпитальной летальности у пациентов, пролеченных в/в БАБ, и не получивших в/в БАБ не наблюдалось.

Заключение. Результаты регистра РЕГИОН-ИМ демонстрируют необоснованно редкую частоту использования в/в БАБ в ранние сроки заболевания у пациентов с ИМпST. В/в введение метопролола в средней суммарной дозе около 4-5 мг в первые сутки госпитализации с дальнейшим переходом на пероральный прием БАБ было безопасным. Статистически значимой разницы в частоте смертей в стационаре, случаев развития ОСН, кардиогенного шока, тяжелых нарушений проводимости в виде атриовентрикулярной блокады II-III степени между группами пациентов, получивших и не получивших в/в БАБ, не наблюдалось.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузионное повреждение, микрососудистая обструкция, бета-адреноблокаторы, внутривенное введение, чрескожное коронарное вмешательство, РЕГИОН-ИМ, магнитно-резонансная томография сердца, фибрилляция желудочков, регистр острого инфаркта миокарда.



Для цитирования: Сухинина Т. С., Тереничева М. А., Гулян Р. Г., Шахнович Р. М., Стукалова О. В., Сайгина О. А., Явелов И. С., Певзнер Д. В. Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты российского регистра РЕГИОН-ИМ. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):532-540. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3107. EDN FDZBSI

Early intravenous beta-blockers injection in patients with acute STEMI: the results of the Russian registry REGION-IM

Sukhinina T. S.^{1*}, Terenicheva M. A.¹, Gulyan R. G.¹, Shakhnovich R. M.¹, Stukalova O. V.¹, Saygina O. A.², Yavelov I. S.³, Pevsner D. V.¹

¹E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

²M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

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

Aim. To study the features of the appointment of beta-blockers (BB) therapy in the early stages of acute myocardial infarction without ST segment elevation (non-STEMI) in real clinical practice in the Russian Federation according to the REGION registry, to analyze the frequency and use cases of Intravenous forms (IVF).

Material and methods. REGION-IM is a multicenter prospective Russian registry of acute myocardial infarction (AMI). The database records demographic, anamnestic, clinical characteristics of patients, results of laboratory and instrumental examinations. The patient's recruitment was carried out from 01.11.2020 to 30.06.2023. Overall, 10,884 patients with AMI were included in the MI REGION, of which 3252 patients with non-STEMI and 7631 — with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI), information on the appointment or refusal of IV therapy on the first day of hospitalization is present for 7597 patients with STEMI.

Results. On the first day after hospitalization, 1.2% (n=91) of patients with STEMI received IVF therapy. In all cases, metoprolol was used at an average daily dose of 4.43 mg. The majority of patients (61.5%, n=56) were transferred to oral administration of BB on the first day, another 33% of patients (n=30) – the next day, 4.4% (n=4) received only intravenous BB, one (1.1%) information is missing due to the transfer to another hospital. The most common relative and absolute contraindications to the appointment of BB – acute heart failure (AHF), including Killip II, and systolic blood pressure less than 120 mmHg. They were observed in less than 20% of all patients with STEMI and in 13% and 12% of patients who received IVF. 74% of patients received oral medications on the first day. Oral forms of BB were used to initiate therapy 61 times more often than IVF of BAB ($p<0.0001$). Hospital mortality among all patients with STEMI was 4.3% (n=328). Of these, 3.3% (n=249) – cardiac death, 0.7% (n=58) – non-cardiac cause of death, 0.3% (n=21) – the cause of death is not specified. In the group of patients who received IVF, 2.2% died (n=2, of which 1 was a cardiac cause, 1 was not indicated), 4.3% did not receive it (n=326, 76% was a cardiac cause). There was no statistically significant difference in hospital mortality in patients treated with IVF and those who did not receive IVF.

Conclusion. The results of the REGION-IM registry demonstrate an unreasonably rare frequency of IVF use in the early stages of the disease in patients with STEMI. Intravenous administration of metoprolol at an average total dose of about 4-5 mg on the first day of hospitalization with further transition to oral administration of BAB was safe. There was no significant difference in the frequency of deaths in the hospital, cases of AHF, cardiogenic shock, severe conduction disorders in the form of grade II-III AV block between the groups of patients who received and did not receive IVF.

Keywords: acute myocardial infarction, reperfusion injury, microvascular obstruction, beta-blockers, intravenous injection, percutaneous coronary intervention, REGION-IM, magnetic resonance imaging, ventricular fibrillation, acute myocardial infarction registry.

For citation: Sukhinina T.S., Terenicheva M.A., Gulyan R.G., Shakhnovich R.M., Stukalova O.V., Saygina O.A., Yavelov I.S., Pevsner D.V. Early intravenous beta-blockers injection in patients with acute STEMI: the results of the Russian registry REGION-IM. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):532-540. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3107. EDN FDZBSI

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

Received/Поступила: 02.09.2024

Review received/Рецензия получена: 01.10.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

Традиционно бета-адреноблокаторы (БАБ) используются у всех больных с инфарктом миокарда (ИМ) при отсутствии противопоказаний, начиная с первых суток заболевания. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) – индикатор высокого симпатического тонуса, который является триггером дополнительного повреждения кардиомиоцитов в острой фазе ИМ [1]. Первые сутки ИМ – крайне уязвимый период в отношении риска развития желудочковых аритмий и микроциркуляторных нарушений вследствие ишемии и реперфузии [1]. Внутривенные (в/в) БАБ могут оказать существенный кардиопротективный эффект [2]. В то же время, в первые часы ИМ высок риск развития состояний, при которых применение БАБ противопоказано и может усугубить осложнения. Это – острая сердечная недостаточность (ОСН), кардиогенный шок (КСШ), дисфункция синусового узла, нарушения атриовентрикулярной (АВ)-проводимости. Гемодинамически стабильным пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) рекомендуется назначать БАБ в первые сутки заболевания. В текущих Российских рекомендациях по ведению пациентов с ИМпST говорится о том, что первая доза препарата может быть введена в/в [1]. Убедительные данные об улучшении прогноза пациентов с ИМпST на фоне терапии БАБ получены в дореперфузионную эру [1]. Польза рутинного применения пероральных БАБ у больных, подвергшихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (пЧКВ) на основании рандомизированных клинических исследований (РКИ) и системных мета-анализов не показана [1]. В тоже время, по данным неко-

торых РКИ, в/в введение БАБ в ранние сроки ИМпST до проведения пЧКВ снижает частоту фибрилляции желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии, а также способствует уменьшению реперфузионного повреждения и размеров ИМ [2, 3]. Согласно последним клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), в/в БАБ (предпочтительно метопролол) на раннем этапе (до пЧКВ) показан всем пациентам с ИМпST без симптомов ОСН, уровнем артериального давления (АД) $>120/80$ мм рт.ст. и отсутствием противопоказаний к применению БАБ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности A) [2].

В реальной клинической практике частота использования одних и тех же методов лечения, а также их эффективность, количество взаимосвязанных с терапией осложнений могут существенно различаться в разных странах, регионах одной страны и разных стационарах. Частично это обусловлено географическими особенностями, влияющими на временной интервал, в течение которого пациент может быть доставлен в специализированное лечебное учреждение; квалификацией медицинского персонала, оказывающей неотложную помощь. Для изучения современной реальной ситуации в отношении особенностей диагностики и лечения пациентов с ИМ в российских стационарах в 2020 г. создан Российский реГИстр Острого ИНфаркта миокарда (РЕГИОН-ИМ) [4].

Цель исследования – изучить особенности назначения терапии БАБ в ранние сроки ИМпST в реальной клинической практике в РФ по данным регистра РЕГИОН-ИМ, проанализировать частоту и варианты использования в/в форм.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, получивших и не получивших в/в БАБ

Параметры	Всего	Пациенты, получившие в/в БАБ в первые сутки	Пациенты, не получившие в/в БАБ в первые сутки	P
Количество пациентов, n (%)	7597	91	7506	<0,0001
Возраст, (Me [IQR], min – max), годы	63 [55;70], (18-97)	60 [51;70], (36-97)	63 [55;70], (18-97)	0,406
Мужчины, n (%)	5311 (70)	67 (74)	5244 (70)	0,507
Женщины, n (%)	2286 (30)	24 (26)	2262 (30)	0,507
Локализация ИМ				
передняя	3080 (41)	44 (48)	3036 (40)	0,155
нижняя	3821 (50)	41 (45)	3780 (50)	0,367
с вовлечением боковой стенки	1938 (26)	33 (36)	1905 (25)	0,024
с вовлечением ПЖ	81 (1)	0	81 (1)	
ТЛТ, n (%)	2126	13 (14)	2113 (28)	<0,05 (0,004)
не известно	63 (1)	0	63 (1)	
ЧКВ, n (%)	6258 (82)	78 (86)	6180 (82)	0,482
не известно	30 (0,4)	0	30 (0,4)	
после ТЛТ	1569 (21)	12 (13)	1557 (21)	0,101
Killip, n (%)				
I	5627 (74)	78 (86)	5549 (74)	0,015
II	905 (12)	8 (9)	897 (12)	0,446
III	216 (3)	0	216 (3)	
IV	339 (4)	4 (4)	333 (4)	1,0
не известно	516 (7)	1 (1,1)	515 (7)	0,049
Отек легких в первые сутки, n (%)	182 (2,40)	0	182 (2,43)	
Кардиогенный шок в первые сутки, n (%)	192 (2,52)	1 (1,1)	191 (2,54)	0,5637
ФВ ЛЖ (%), (Me [IQR], min – max)	48 [43;55], (5-70)	46 [41;54], (26-63)	48 [43;55], (5-70)	0,084
Менее 35, n (%)	516 (7)	12 (13)	504 (7)	0,458
не определялась, n (%)	743 (10)	3 (3)	740 (10)	0,055
Бронхиальная астма/ХОБЛ, n (%)	375 (5)	3 (3)	372 (5)	0,629
Брадикардия при поступ. (<50), n (%)	199 (3)	0	199 (3)	
АВ-блокада II-III ст. в первые сутки, n (%)	198 (3)	1 (1)	197 (3)	0,563
Средняя ЧСС при поступлении (Me [IQR], min – max)	76 [68;86], (5-200)	83 [72;95], (60-150)	76 [68;86], (5-200)	<0.0001
Среднее САД при поступлении (Me [IQR], min – max)	135 [120;150], (40-260)	140 [130;167], (100-243)	135 [120;150], (40-260)	<0.0001
менее 120 мм рт.ст., n (%)	1379 (18)	11 (12)	1368 (18)	0,2733
Среднее ДАД при поступлении (Me [IQR], min – max)	80 [75;90], (20-170)	85 [80;95], (60-131)	80 [75;90], (20-170)	<0,05 (0,008; 0,001)
СВТ/АВТ, n (%)	28 (0,45)	1 (1,1)	27 (0,4)	0,774
ФП/ТП, n (%)	461 (6)	8 (9)	453 (6)	0,382
ФЖ/ЖТ, n (%)	123 (2)	3 (3)	120 (2)	0,390
Госпитальная летальность	328 (4,3)	2 (1,8)	326 (4,3)	0,458

АВТ – атриовентрикулярная тахикардия, БАБ – бета-адреноблокатор, в/в – внутривенное введение, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЖТ – желудочковая тахикардия, ИМ – инфаркт миокарда, ПЖ – правый желудочек, САД – систолическое артериальное давление, СВТ – суправентрикулярная тахикардия, ТП – трепетание предсердий, ТЛТ – тромболитическая терапия, ФЖ – фибрилляция желудочков, ФП – фибрилляция предсердий, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Материал и методы

Регистр РЕГИОН-ИМ – проспективное многоцентровое наблюдательное исследование. Включение пациентов осуществлялось с 01.11.2020 по 30.06.2023. В РЕГИОН-ИМ было включено 10884 пациента с ОИМ, из них – 3252 больных с ОИМ без подъема сегмента ST и 7631 – с ИМnST. В регистре РЕГИОН-ИМ принимали участие 57 лечебных учреждений, входящих в "инфарктную сеть",

в Центральном, Северо-Западном, Приволжском, Уральском, Сибирском, Дальневосточном округах, из них 35 региональных сосудистых центров и 22 стационара с первичными сосудистыми отделениями [5]. В исследование включались все пациенты, госпитализированные в стационар с диагнозом ОИМ, установленным на основании критериев четвертого универсального определения ИМ ЕОК [6].

Дизайн проведения многоцентрового проспективного наблюдательного исследования – Российского

Таблица 2. Варианты начала терапии пероральными БАБ у больных, не получивших внутривенные БАБ, в ранние сроки госпитализации

Препарат	Время начала приема			
	Первые сутки госпитализации		Вторые сутки госпитализации	
	Количество пациентов, n (%)	Средняя суточная доза БАБ, мг	Количество пациентов, n (%)	Средняя суточная доза БАБ, мг
Бисопролол	3694 (66,3)	3,8	16 (0,84)	8,4
Метопролол	1769 (31,7)	37,8	1810 (94,9)	45,6
Пропранолол	106 (1,9)	20,8	-	-
Карведилол	3 (0,05)	11,7	81 (4,25)	17,9
БАБ — бета-адреноблокатор				

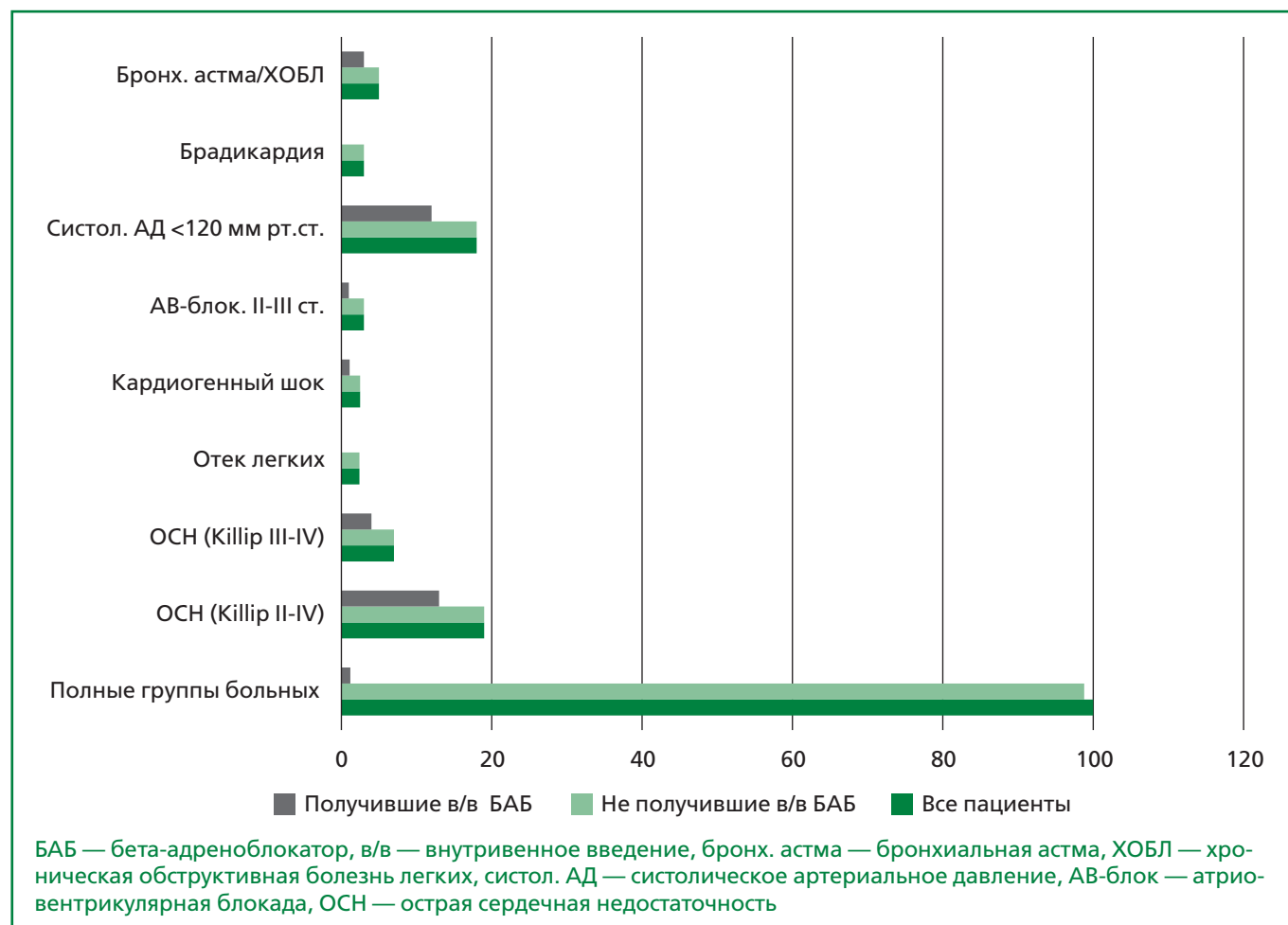


Рисунок 1. Частота встречаемости (%) относительных и абсолютных противопоказаний к внутривенным БАБ в исследуемых группах

регистр Острого инфаркта миокарда (РЕГИОН-ИМ) был подробно описан в наших предыдущих статьях [4, 5, 7]. Протокол и информированное согласие одобрены Этическим комитетом "НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова". 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.

В настоящее исследование включено 7597 пациентов с ИМпST, в регистрационные карты которых была внесена информация о назначении или отказе от терапии в/в БАБ в первые сутки госпитализации. Около 80% включенных больных (n=5978) поступили в стационар в первые 48 ч заболевания и получили реперфузионную терапию с помощью пЧКВ, тромболитической терапии (ТЛТ) или фармакоинвазивной стратегии.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программ IBM SPSS Statistics ver.24, R

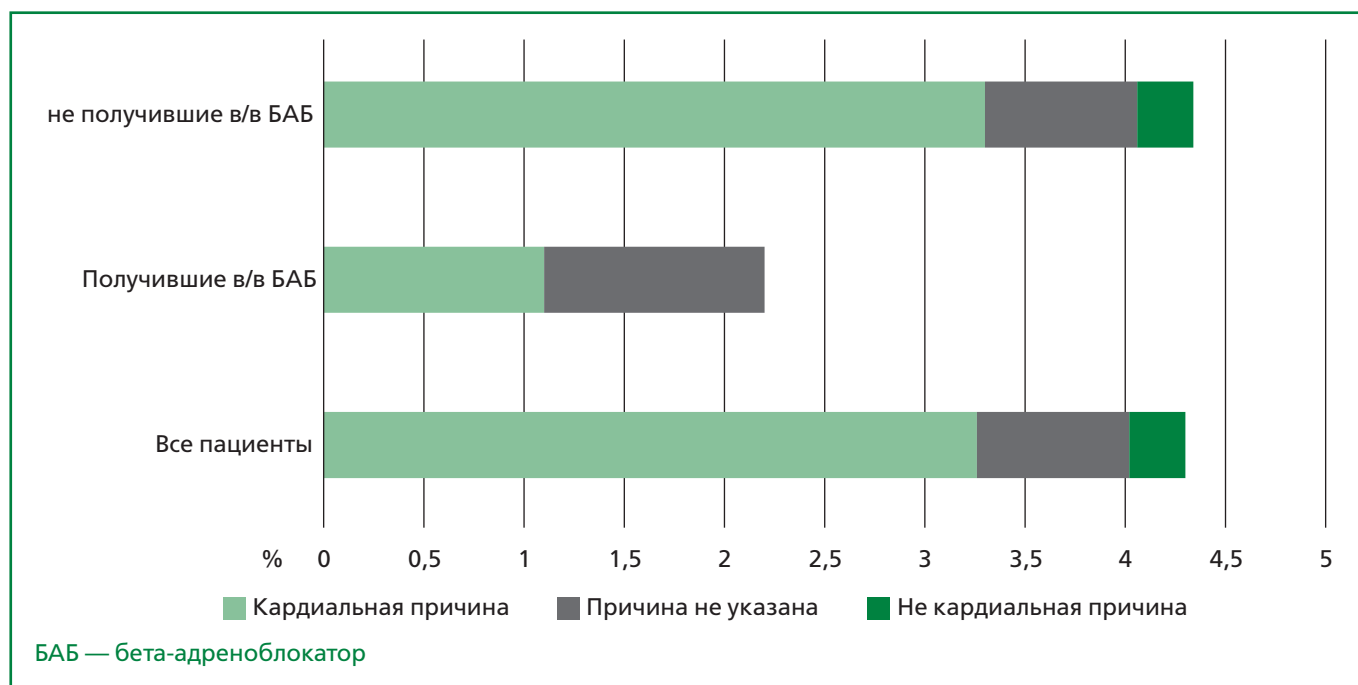


Рисунок 2. Госпитальная летальность (%) в исследуемых группах

и MedCalc 22.021. Для количественных параметров определяли медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR). При сравнении двух независимых выборок по количественным параметрам использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При сравнении частоты встречаемости признака или события применяли критерий хи-квадрат. В случаях с частотой наблюдения не более 5 использовали метод с расчетом точного критерия Фишера. Статистически значимую разницу между двумя группами определяли при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Лечение в/в БАБ в первые сутки госпитализации проводилось только у 1,2% пациентов ($n=91$) из 7597 пациентов, включенных в анализ, и у 1,3% ($n=78$) — из группы больных, получивших реперфузионную терапию. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Группы больных не различались по полу, возрасту и большинству клинических характеристик, включая среднее значение фракции выброса (ФВ), частоту встречаемости артериальной гипотонии или бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких. Среднее значение ЧСС и АД при поступлении были статистически значимо выше у пациентов, получивших в/в БАБ (табл. 1).

В большинстве случаев отказ лечащих врачей от назначения в/в БАБ не был обусловлен наличием противопоказаний к введению препарата. На рис. 1 представлена частота (в %) относительных и абсолютных

противопоказаний к в/в БАБ в исследуемых группах. Наиболее часто встречаемые противопоказания — ОСН, включая Killp II, и систолическое АД менее 120 мм рт.ст. наблюдались менее чем у 20% всех больных с ИМпСТ и у 13% и 12% пациентов, получивших в/в БАБ. Информация о точном времени введения в/в БАБ отсутствует. В/в БАБ был использован у 4 пациентов с Killp IV, 1 — с КШ и 1 — с АВ-блокадой II-III ст. Лечащие врачи объясняют это тем, что препарат использовался после стабилизации состояния. Во всех случаях в/в введения БАБ использовался метопролол в средней суммарной дозе 4,43 мг. Большинство пациентов ($n=57$, 70%) получили 5 мг, максимально используемая доза составила 10 мг, минимальная 1 мг.

В первые сутки госпитализации после в/в БАБ 61,5% больных ($n=56$) был назначен пероральный прием БАБ, еще 33% ($n=30$) были переведены на пероральные препараты на следующий день, 4,4% ($n=4$) получили только в/в БАБ, об 1 пациенте (1,1%) информация отсутствует в связи с переводом в другой стационар. Двое из четырех пациентов, у которых использовался только в/в БАБ, умерли в первые сутки госпитализации. Одному из них проводилось пЧКВ, у второго при проведении коронароангиографии было выявлено многососудистое поражение, реваскуляризация не проводилась. Среди больных, переведенных на пероральный прием, бисопролол получали 82% пациентов ($n=75$), средняя суточная доза составила 4,37 мг; метопролол — 11% ($n=10$) в средней суточной дозе 41,5 мг; карведилол — 1,1% ($n=1$), в дозе 25 мг в сутки.

Среди пациентов, не получивших в/в БАБ, 74% больных ($n=5572$) в первые сутки госпитализации

начали принимать БАБ перорально, 25% (n=1907) – во вторые сутки. Большинству назначался бисопролол и метопролол (табл. 2). Среди всех включенных в исследования больных пероральный БАБ был назначен в первые сутки пребывания в стационаре 74% пациентов (n=5628), 73% больных (n=5542) получили препарат без предварительного в/в введения. Пероральная форма БАБ использовалась для начала терапии в 61 раз чаще, чем в/в БАБ (p<0,0001).

Госпитальная летальность среди всех больных с ИМпСТ составила 4,3% (n=328). Из них у 3,3% (n=249) причиной была кардиальная смерть, у 0,7% (n=58) – некардиальная причина, 0,3% (n=21) – причина смерти не указана (рис. 2). В группе пациентов, получивших в/в БАБ, умерло 2,2% (n=2, из них 1 – кардиальная причина, 1 – не указана), не получивших – 4,3% (n=326, 76% – кардиальная причина). Статистически значимой разницы в госпитальной летальности у пациентов, пролеченных в/в БАБ, и не получивших в/в БАБ не наблюдалось (p=0,6827 на основании точного критерия Фишера).

Обсуждение

По данным регистра РЕГИОН-ИМ, в реальной клинической практике в РФ частота назначения в/в БАБ больным с ИМпСТ, которым проводится реперфузионная терапия (не менее 60% – пЧКВ), является низкой (1,2%). При этом у большинства включенных в исследования больных не было ОЧН и других противопоказаний к в/в БАБ. Это частично может быть обусловлено более строгими показаниями к применению в/в БАБ в текущих Российских рекомендациях по ведению пациентов с ИМпСТ [1] по сравнению с рекомендациями ЕОК 2023 г. и опасением врачей назначать БАБ в первые часы заболевания, до проведения реваскуляризации и очевидной стабилизации состояния, из-за риска развития осложнений. Пациентам с ИМпСТ, включенным в регистр РЕГИОН-ИМ, в первые сутки госпитализации значительно чаще назначался пероральный БАБ, без предварительного использования в/в форм (73% пациентов). Такая тактика лечения соответствует принципам, изложенным в клинических рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации 2013 г. [8], согласно которым в первые 24 ч заболевания пациентам с ИМпСТ, у которых отсутствуют признаки ОЧН, высокого риска развития КШ и другие противопоказания к назначению БАБ, рекомендованы пероральные БАБ (класс I, уровень доказанности В); в/в БАБ могут быть использованы у пациентов с артериальной гипертензией или продолжающейся ишемией при отсутствии противопоказаний (класс IIa, уровень доказанности В [8]. Основой этих принципов лечения послужили РКИ, проведенные в тот период.

В дореперфузионную эру в двух РКИ (с использованием атенолола в одном и метопролола в другом) было показано, что в/в введение БАБ в ранние сроки ИМпСТ с последующим переходом на пероральный прием улучшает выживаемость пациентов в первые 3 мес. после перенесенного ИМ, в основном, за счет снижения смертности в первые сутки заболевания [9-11]. С началом использования ТЛТ было выполнено несколько РКИ для подтверждения положительных эффектов применения в/в БАБ в ранние сроки ИМпСТ. Преимуществ от раннего использования в/в форм по сравнению с назначением пероральных БАБ в отношении снижения смертности, уменьшения размеров ИМ и увеличения ФВ не было показано [11]. Следует отметить, что во всех этих исследованиях БАБ назначались в первые сутки заболевания, но уже после проведения ТЛТ. В одном из РКИ в группе пациентов, у которых использовалась комбинация в/в и пероральной форм атенолола в ранние сроки ИМ, чаще развивались КШ, ОЧН, требовалась имплантация электрокардиостимулятора и наблюдалась более высокая смертность в первые 30 дней госпитализации по сравнению с больными, получившими БАБ только перорально (отношение шансов (ОШ) =1,2 (1,1-1,5), p=0,0001, для скорректированной смертности, с учетом исходной тяжести состояния,) [12]. При этом смертность в первые 30 дней у пациентов, получивших только пероральный или только в/в атенолол, была значительно ниже, чем у больных группы плацебо (ОШ=0,33 (0,31-0,36), p<0,0001 для скорректированной смертности) [12]. Это исследование вызвало сомнения в целесообразности в/в применения БАБ. Было выдвинуто предположение, что прием БАБ лучше начинать перорально, после стабилизации состояния [11]. В последующем РКИ – COMMIT/CCS-2 с участием более 45000 пациентов с ИМ (более 90% с ИМпСТ) рутинное раннее использование в/в метопролола с последующей пероральной терапией высокими дозами не оказало влияние на частоту комбинированной первичной конечной точки, включающей смерть, повторный ИМ, остановку сердца [8]. В группе с в/в препарата реже наблюдались ФЖ и рецидивы ИМ, но чаще развивался КШ, особенно в первые 48 ч, у пациентов старше 70 лет, с исходным систолическим АД <120 мм рт.ст., ЧСС >110 в минуту и с увеличением времени от начала симптомов до поступления [8]. На основании полученных данных в клинических рекомендациях того периода всем больным с ИМпСТ при отсутствии противопоказаний было рекомендовано назначение пероральных БАБ в первые 24 ч от начала заболевания. В последнее десятилетие эти рекомендации, ограничивающие широкое применение в/в БАБ, подверглись критике. Анализ популяции, участвующей в РКИ COMMIT/CCS-2, показал, что около 50% пациентов не получили реперфузионной терапии. У большинства больных из тех, кому была выполнена ТЛТ, она проводилась в достаточно поздние сроки. Среднее время от

начала симптомов до проведения ТЛТ составило 10,3 ч, никому из пациентов после ТЛТ не было выполнено ЧКВ. Большинство случаев КШ, развившегося у пациентов, получивших метопролол в/в, в основном, наблюдалось у больных с ОЧН Killip III при поступлении. У пациентов с Killip I-II при поступлении в/в введение метопролола было ассоциировано со снижением общей смертности [13]. В более поздние РКИ, показавшие пользу и безопасность в/в введения метопролола в острейшую фазу ИМпСТ у больных, которым проводилось пЧКВ, включались пациенты с Killip I-II и достаточно ранними сроками проведения пЧКВ: в METOCARD-CNIC — в первые 6 ч от начала заболевания [14], в EARLI-BAMI — в первые 12 ч [15]. В этих двух РКИ препарат снижал частоту ФЖ; осложнений после в/в метопролола, увеличения частоты неблагоприятных клинических исходов не наблюдалось. В METOCARD-CNIC было продемонстрировано, что назначение в/в метопролола перед проведением ЧКВ у больных с передним ИМпСТ уменьшает размер ИМ, наличие и степень микроциркуляторных нарушений, так называемых микрососудистых обструкций по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием препаратами гадолиния, а также увеличивает ФВ в долгосрочной перспективе [16]. Крупное РКИ EARLI-BAMI, аналогичное METOCARD-CNIC, не подтвердило кардиопротективного действия в/в метопролола для снижения размера ИМ [17]. Причиной противоречивых результатов исследований в отношении влияния препарата на размер ИМ может быть более позднее введение метопролола и более поздние сроки реперфузии в EARLI-BAMI по сравнению с METOCARD-CNIC. Результаты экспериментов на животных показали зависимость влияния метопролола на размер ИМ от продолжительности окклюзии коронарной артерии и времени назначения препарата перед реперфузией [16]. Считается, что в/в БАБ нужно назначать как можно раньше, лучше сразу после постановки диагноза ИМпСТ [2].

В исследовании РЕГИОН-ИМ отсутствует информация о точном времени назначения в/в БАБ и критериях к их использованию, 1,2% (91 человек) — это те пациенты, которые получили препарат в/в в течение первых суток госпитализации. Возможно, именно этим обусловлена одинаковая частота встречаемости ФЖ и желудочковой тахикардии у пациентов, которых лечили в/в БАБ и которым БАБ не назначали. Терапия могла быть назначена уже после развития нарушения ритма сердца, с целью вторичной профилактики. В реальной клинической практике в первые сутки ИМ нередко именно желудочковые нарушения ритма сердца или фибрилляция предсердий являются частыми показаниями, на основании которых в/в вводятся БАБ. Другая часто встречающаяся причина назначения в/в БАБ — синусовая тахикардия, которая может способствовать продолжающейся ишемии. Тахикардия у пациентов с ИМ — независимый

предиктор прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и смертности от кардиальных причин. Снижение ЧСС — один из аспектов положительного влияния БАБ у пациентов с ИМ. Вместе с тем тахикардия может быть обусловлена более тяжелым состоянием пациента, являться первым проявлением развивающейся ОЧН. Введение в/в БАБ в таких ситуациях может отрицательно повлиять на клинические исходы. При проведении регистров и наблюдательных исследований в группе пациентов, получивших в/в БАБ, могут оказаться больные исходно с более высокой ЧСС и более тяжелым повреждением миокарда, что может быть одной из причин, приводящих к впечатлению о негативном влиянии в/в БАБ на прогноз больных. По данным шведского регистра SWEDEHEART, в период с 2006 по 2013 гг. частота назначения в/в БАБ пациентам с ИМпСТ, подвергшихся пЧКВ, составила 17%. В/в введение БАБ было ассоциировано с увеличением смертности в первые 30 дней, более низкой ФВ при выписке и более высоким риском развития КШ в стационаре. Увеличение смертности в течение 30 дней было обусловлено увеличением частоты развития КШ в группе, получившей в/в БАБ [18]. Авторы исследования, анализируя полученные данные в 2017 г., сообщают о том, что рутинное применение в/в БАБ перед пЧКВ может быть использовано только у тщательно отобранных больных, и обращают внимания на ограничения исследования, провоцирующие сомнения в достоверности результатов. На протяжении исследования, в период с 2006 по 2013 гг. частота использования в/в БАБ неуклонно снижалась, а другие методы лечения совершенствовались, увеличилась частота использования тикагрелора, радиального доступа для ЧКВ и др. Это могло повлиять на результаты работы [18]. В регистре SWEDEHEART также, как и в представленном исследовании, отсутствует информация о точном времени введения БАБ. В представленной работе статистически значимой разницы в частоте госпитальной летальности в группах назначения в/в БАБ и без их использования не наблюдалось, но в/в БАБ вводился значительно реже, чем в шведском регистре. В российском регистре РЕГИОН-ИМ в качестве в/в БАБ всегда использовался метопролол, средняя суточная доза составила 4,43 мг. В исследовании на основании регистра SWEDEHEART нет данных о точных вариантах и дозах препаратов. Известно, что часть пациентов получила в/в БАБ в соответствии с клиническими рекомендациями, вероятно, метопролол. Для других больных использовались препараты, не указанные в клинических рекомендациях [18]. Эксперты ЕОК рекомендуют использовать именно метопролол для в/в введения у пациентов с ИМпСТ, так как этот препарат наиболее изучен и обладает более выраженным кардиопротективным эффектом по сравнению с пропранололом и атенололом (по данным экспериментальных исследований) [2, 16, 19]. Исследователи объясняют это способностью мето-

пролола вызывать отчетливые конформационные изменения β_1 -адренорецепторов [19].

В последних РКИ по изучению эффективности в/в метопролола использовались достаточно высокие дозы препарата. В METOCARD-CNIC, продемонстрировавшем снижение размера переднего ИМ после раннего в/в метопролола, большинство пациентов получили 15 мг, в РКИ EARLI-BAMI — 10 мг. Метопролол — БАБ со средней продолжительностью действия, период полувыведения препарата 3-4 ч, у больных с нарушенной функцией печени действие препарата может продолжаться до 8 ч. В реальной клинической практике использование высоких доз БАБ с достаточно медленным выведением из организма в острейшую фазу ИМпСТ, до проведения реперфузионной терапии, когда нередко сложно однозначно оценить прогноз пациента, может быть проблематичным. С точки зрения безопасности предпочтительней применение в/в БАБ с коротким и ультракоротким периодом полувыведения. Селективный БАБ эсмолол обладает уникальной фармакокинетикой: препарат начинает действовать уже через 60 сек после введения, полный терапевтический эффект достигается через 2 мин, период полувыведения препарата составляет 9 мин, полное восстановление β -адренорецепторов наблюдается через 10-30 мин после прекращения в/в инфузии. Препарат метаболизируется эстеразой эритроцитов и не зависит от функции печени и почек. Применение в/в инфузии эсмолола у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (Killip I и II) и успешным пЧКВ, выполненным в первые 6 часов от начала симптомов заболевания, изучалось в одноцентровом рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании BEAT-AMI [20]. Препарат начинали вводить после выполнения ЧКВ. В качестве конечных точек были выбраны маркеры объема повреждения миокарда: динамика уровня тропонина к 48 часу после поступления, КФК, МВ-КФК, NT-pro-BNP и ФВ ЛЖ. Лечение эсмололом статистически значимо снижало уровень исследуемых маркеров и являлось безопасным, в группе эсмолола не наблюдалось случаев развития КШ (в плацебо группе — 3), клинически значимых нарушений проводимости сердца [20]. Путем изменения химической структуры эсмолола был разработан БАБ с более высокой β_1 -селективностью и еще более коротким периодом полувыведения (3-4 мин) — ландиолол [21]. Японскими учеными были проведены два небольших исследования, в которых было показано, что в/в инфузия ландиолола, начатая перед проведением пЧКВ, является безопасной и способствует восстановлению миокарда после реперфузии у пациентов с ИМпСТ по данным МРТ [22, 23]. В реальной клинической практике эсмолол редко используется у больных с ИМпСТ, в нашем исследовании случаев введения этого препарата не зарегистрировано. В текущих Российских рекомендациях по ведению пациентов с ИМпСТ эсмолол упоминает-

ся в качестве возможного варианта терапии в/в БАБ [1]. Несмотря на это, в инструкции к препарату ИМ не включен в перечень нозологий по МКБ-10, являющихся показаниями к его введению¹. Дальнейшее изучение эффективности кардиопротективного действия и безопасности применения эсмолола при ИМ может способствовать изменению инструкции и его более широкому использованию у больных ИМпСТ. В ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова" стартовало небольшое открытое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ESMO-VASCM (ClinicalTrials.gov ID NCT06376630), цель которого — оценка влияния эсмолола на выраженность реперфузионного повреждения по данным МРТ и клинические исходы у больных с ИМпСТ. Планируется включение не менее 100 гемодинамически стабильных больных, подлежащих пЧКВ, не имеющих абсолютных противопоказаний к приему БАБ, которым лечащие врачи не планируют в/в вводить метопролол, опасаясь риска развития осложнений.

Ограничения исследования

Дизайн наблюдательного исследования РЕГИОН-ИМ не предусматривал анализ точного времени в/в введения БАБ в течение первых суток. Неизвестно, кому из больных, получивших в/в БАБ терапия проводилась до пЧКВ, кому после реперфузионной терапии, какова была продолжительность периода от начала симптомов до введения лекарственного препарата. При анализе частоты нарушений ритма сердца невозможно оценить, развивалась ли аритмия, несмотря на в/в БАБ, или препарат использовался для ее лечения или вторичной профилактики. По поводу случаев КШ, ОШ Killip III-IV, АВ-блокады II-III степени среди пациентов, пролеченных в/в БАБ, ситуация дополнительно уточнялась у лечащих врачей. Эти осложнения заболевания наблюдались до введения в/в БАБ, препарат назначался после стабилизации состояния.

Заключение

Результаты проведенного исследования (на основе данных регистра РЕГИОН-ИМ) демонстрируют необоснованно редкую частоту использования в/в БАБ в ранние сроки заболевания у пациентов с ИМпСТ. В/в введение метопролола в средней суммарной дозе около 4-5 мг в первые сутки госпитализации с дальнейшим переходом на пероральный прием БАБ являлось безопасным. Частота госпитальной летальности, случаев развития ОШ, КШ, тяжелых нарушений проводимости в виде АВ-блокады II-III степени в группах больных, получивших и не получивших в/в БАБ, статистически значимо не различалась. Дальнейшие исследования по изучению эффектов в/в БАБ в ранние

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Москва, Минздрав России. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 2024 г.

сроки ИМпСТ, включая изучения с использованием БАБ с ультракоротким периодом полувыведения, могут способствовать более широкому применению и назначению более эффективных доз в/в БАБ в острейшую фазу ИМпСТ.

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

References / Литература

- 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. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. DOI: 10.15829/291560-4071-2020-4103.
- Byrne RA, Rosello 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.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2021;61(6):41-51 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский регистр острого инфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41-51]. DOI:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereshchenko SN, et al. Features of the Reperfusion Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction According to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. Kardiologiya. 2024;64(2):3-17 (In Russ.) [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. Кардиология. 2024;2(64):3-17]. DOI:10.18087/cardio.2024.2.n2601.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69. DOI:10.1093/eurheartj/ehy462.
- Kostritsa NS, Rabinovich RM, Shakhnovich RM, et al. 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):322-30 (In Russ.) [Кострица Н.С., Рабинович Р.М., Шахнович Р.М., и др. 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;3(20):322-30]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3045.
- O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127(4):362-425. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- Randomised Trial of Intravenous Atenolol among 16027 Cases of Suspected Acute Myocardial Infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet. 1986;2(8498):57-66.
- Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on Mortality of Metoprolol in Acute Myocardial Infarction. A Double-Blind Randomised Trial. Lancet. 1981;2(8251):823-7. DOI:10.1016/s0140-6736(81)91101-6.
- Santucci A, Cavallini C. Favorable Effects of Intravenous Beta Blockers in ST Elevation Myocardial Infarct: Time for a Revival? J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19 Suppl 1:e26-e30. DOI:10.2459/JCM.0000000000000553.
- Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol. 1998;32(3):634-40. DOI:10.1016/s0735-1097(98)00279-4.
- Ibanez B. Intravenous β-blockers in STEMI: what you are about to do, do it quickly. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2020;9(5):459-61. DOI:10.1177/2048872620950205.
- Ibanez B, Macaya C, Sanchez-Brunete V, et al. Effect of Early Metoprolol on Infarct Size in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) Trial. Circulation. 2013;128(14):1495-503. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003653.
- Fabris E, Hermanides R, Roolvink V, et al. Beta-Blocker Effect on ST-Segment: A Prespecified Analysis of the EARLY-BAMI Randomised Trial. Open Heart. 2020;7(2):e001316. DOI:10.1136/openhrt-2020-001316.
- Lobo-Gonzalez M, Galán-Arriola C, Rossello X, et al. Metoprolol Blunts the Time-Dependent Progression of Infarct Size. Basic Res Cardiol. 2020;115(5):55. DOI:10.1007/s00395-020-0812-4.
- Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al; EARLY-BAMI Investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2016;67(23):2705-15. DOI:10.1016/j.jacc.2016.03.522.
- Mohammad MA, Andell P, Koul S, et al. Intravenous beta-blocker therapy in ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention is not associated with benefit regarding short-term mortality: a Swedish nationwide observational study. EuroIntervention. 2017;13(2):e210-e218. DOI:10.4244/EIJ-D-16-01021.
- Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, et al. Metoprolol Exerts a Non-Class Effect against Ischaemia-Reperfusion Injury by Abrogating Exacerbated Inflammation. Eur Heart J. 2020;41(46):4425-40. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa733.
- Er F, Erdmann E, Nia AM, et al. Esmolol for tight heart rate control in patients with STEMI: Design and rationale of the beta-blocker in acute myocardial infarction (BEAT-AMI) trial. Int J Cardiol. 2015;190:351-2. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.177.
- Nasrollahi-Shirazi S, Susic S, Yang Q, et al. Comparison of the β-Adrenergic Receptor Antagonists Landiolol and Esmolol: Receptor Selectivity, Partial Agonism, and Pharmacochaperoning Actions. J Pharmacol Exp Ther. 2016;359(1):73-81. DOI:10.1124/jpet.116.232884.
- Kiyokuni M, Konishi M, Sakamaki K, et al. Beneficial Effect of Early Infusion of Landiolol, a Very Short-Acting Beta-1 Adrenergic Receptor Blocker, on Reperfusion Status in Acute Myocardial Infarction. Int J Cardiol. 2016;221:321-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.07.076.
- Miyamoto M, Osawa K, Miyoshi T, et al. Efficacy and Safety of Early Intravenous Landiolol on Myocardial Salvage in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction before Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Study. Acta Med Okayama. 2021;75(3):289-97. DOI:10.18926/AMO/62220.

Финансирование: Исследование проведено при поддержке ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Funding: The study was performed with the support of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology.

Сведения об Авторах/About the Authors

Сухинина Татьяна Сергеевна [Tatiana S. Sukhinina]
SPIN 6629-7608, ORCID 0000-0002-5509-6623

Тереничева Мария Алексеевна [Mariya A. Terenicheva]
eLibrary SPIN 4817-7828 ORCID 0000-0002-6064-4663

Гулян Римма Гагиковна [Rimma G. Gulyan]
eLibrary SPIN 8569-9407, ORCID 0000-0003-3629-6192

Шахнович Роман Михайлович [Roman M. Shakhnovich]
eLibrary SPIN 9864-1107, ORCID 0000-0003-3248-0224

Стукалова Ольга Владимировна [Olga V. Stukalova]
eLibrary SPIN 4261-0827, ORCID 0000-0001-8377-2388

Сайгина Оксана Александровна [Oksana A. Saygina]
ORCID 0009-0002-0768-7688

Явелов Игорь Семенович [Igor S. Yavelov]
eLibrary SPIN 7248-923, ORCID 0000-0003-2816-1183

Певзнер Дмитрий Вольфович [Dmitry V. Pevsner]
eLibrary SPIN 9982-5926, ORCID 0000-0002-5290-0065

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Гендерные различия в выживаемости и ее предикторах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: анализ данных регистра РИМИС

Афони́на О. С.^{1*}, Марцевич С. Ю.¹, Загребельный А. В.¹, Сичинава Д. П.², Драпкина О. М.¹

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

²Городская поликлиника №9 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Цель. Оценить гендерные различия в клинико-анамнестических показателях, отдаленной выживаемости, а также факторов, влияющих на нее у больных, выживших после острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМПСТ), и сравнить влияние повторного ИМ на отдаленную выживаемость у мужчин и женщин.

Материал и методы. Использованы данные ретро-проспективного регистра РИМИС. В 2017 г. в отделение неотложной кардиологии сосудистого центра поступили 214 больных с ИМПСТ, 23 (10,8%) из них умерли в стационаре. Через 6 лет оценивали жизненный статус выписанных из стационара больных (191 человек, 129 мужчин, 62 женщины). Отклик составил 93,2%. Факторы, влияющие на смертельный исход, оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса отдельно для мужчин и для женщин. Первичной конечной точкой была общая смертность больных.

Результаты. Выжившие после ИМ женщины были в среднем на 16,5 лет старше выживших мужчин, у них чаще встречались сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ожирение). За период наблюдения умерли 34 мужчины (26,4%) и 26 женщин (41,9%). Кривые Каплана-Мейера продемонстрировали значимо худшую выживаемость у женщин по сравнению с мужчинами. Однако после введения поправки на возраст риск смерти у женщин был ниже, чем у мужчин (HR = 0,981 (0,968-0,993), p=0,003). Основными предикторами смерти у женщин были госпитализации до референсного ИМ, ишемическая болезнь сердца в анамнезе, мозговой инсульт в анамнезе, анемия. У мужчин основными предикторами смерти были наличие инвалидности, факт повторного ИМ, хроническая болезнь почек в анамнезе и наличие онкологических заболеваний (последние два фактора встречались редко, соответственно, у 6,2% и 3,9% больных).

Заключение. Женщины переносили ИМ значительно позже, чем мужчины. Поэтому более высокие показатели смертности после ИМ в основном определялись сопутствующими заболеваниями. Главным предиктором смерти у мужчин был повторный ИМ. Скорректированный по возрасту риск смерти после ИМ у женщин ниже, чем у мужчин.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, предикторы отдаленного летального исхода, отдаленная выживаемость, факторы риска, гендерные различия, регистр острого коронарного синдрома, ишемическая болезнь сердца.



Для цитирования: Афони́на О. С., Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Сичинава Д. П., Драпкина О. М. Гендерные различия в выживаемости и ее предикторах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: анализ данных регистра РИМИС. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):541-549. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3096. EDN PCKVNH

Gender differences in survival and its predictors in patients after myocardial infarction: data analysis from the RIMIS register

Afonina O. S.^{1*}, Martsevich S. Yu.¹, Zagrebelsky A. V.¹, Sichinava D. P.², Drapkina O. M.¹

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

²City polyclinic No. 9 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Aim. Among patients who survived acute myocardial infarction (MI) with ST segment elevation (STEMI), to assess gender differences in clinical and anamnestic indicators, long-term survival, as well as factors affecting it. To compare the effect of recurrent MI on long-term survival in men and women.

Material and methods. Data from the retro-prospective RIMIS register were used. In 2017, 214 patients with STEMI were admitted to the emergency cardiology department of the vascular center, 23 (10.8%) of them died in the hospital. After 6 years, the life status of patients discharged from the hospital was assessed (191 people, 129 men, 62 women). The response was 93.2%. The factors influencing the fatal outcome were assessed using a model of proportional Cox risks separately for men and women. The primary endpoint was the overall patient's mortality.

Results. The women who survived MI were, on average, 16.5 years older than the men who survived, and they were more likely to have concomitant diseases (diabetes mellitus, obesity). During the follow-up period, 34 men (26.4%) and 26 women (41.9%) died. Kaplan-Meier curves demonstrated significantly worse survival in women compared to men. However, after the age adjustment was introduced, the risk of death in women was lower than in men (HR = 0.981 (0.968-0.993), p=0.003). The main mortality predictors in women were hospitalization before reference MI, a history of coronary heart disease, a history of cerebral stroke, and anemia. In men, the main predictor of death was the presence of disability, the fact of recurrent MI, a history of chronic kidney disease and the presence of oncology (the latter two factors were rare, respectively, in 6.2% and 3.9% of patients).

Conclusion. Women suffered MI much later than men. Therefore, higher mortality rates after MI were mainly determined by concomitant diseases. The main mortality predictor in men was recurrent MI. The age-adjusted risk of death after MI is lower in women than in men.

Keywords: myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, long-term mortality predictors, long-term survival, gender differences, risk factors, gender differences, acute coronary syndrome registry, coronary heart disease.

For citation: Afonina O. S., Martsevich S. Yu., Zagrebelnyy A. V., Sichinava D. P., Drapkina O. M. Gender differences in survival and its predictors in patients after myocardial infarction: data analysis from the RIMIS registry. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):541-549. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3096. EDN PCKVHQ

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

Received/Поступила: 13.08.2024

Review received/Рецензия получена: 18.09.2024

Accepted/Принята в печать: 24.10.2024

Введение

Несмотря на значительные успехи в лечении острого инфаркта миокарда (ИМ) и его последствий, смертность от ИМ остается достаточно высокой [1]. Несмотря на проведение большого числа наблюдательных исследований, в том числе регистров, изучающих как ближайшие, так и отдаленные исходы этого заболевания, данные о факторах, влияющих на прогноз жизни больных, перенесших ИМ, являются противоречивыми. В последнее время возросло внимание к гендерным различиям при ИМ [2], их влиянию на течение и исходы болезни.

ИМ традиционно считается заболеванием мужчин, однако, в некоторых исследованиях показано, что женщины подвергаются большему риску смерти после ИМ, а также чаще имеют сопутствующие заболевания [3-6]. Возможно, отчасти это объясняется тем, что женщины переносят ИМ в более позднем возрасте, чем мужчины. Этим же можно объяснить худшую выживаемость женщин после ИМ, отмеченную в ряде публикаций [3-6]. Российские исследования по сравнению течения ИМ у мужчин и женщин единичны и выполнены достаточно давно, когда терапия острого ИМ существенно отличалась от современной [7]. В ряде исследований отмечалось, что женщины реже получают современную реперфузионную терапию в острой стадии ИМ [3-7]. В предыдущей публикации, выполненной в рамках регистра РИМИС, при проведении многофакторного анализа нами было показано, что женский пол, напротив, может рассматриваться как предиктор более благоприятного исхода на госпитальном этапе и в отдаленном периоде у пациентов как с первичным, так и с повторным ИМ [8, 9].

Цель настоящего исследования — оценить гендерные различия в клинко-анамнестических показателях, отдаленной выживаемости, а также факторов, влияющих на нее у больных, выживших после острого ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), а также сравнить влияние повторного ИМ на отдаленную выживаемость у мужчин и женщин.

Материал и методы

В работе использованы данные ретро-проспективного регистра РИМИС (Регистр Инфаркта

МИОкарда отделения неотложной кардиологии Сосудистого центра города Москвы), в рамках которого последовательно включались все пациенты с диагнозом острого трансмурального ИМ с подъемом сегмента ST (коды МКБ I21.0-I21.3), госпитализированные в отделение неотложной кардиологии. В данную часть работы вошли больные, поступавшие с 1 января по 31 декабря 2017 г. Критерием включения было также постоянное проживание в городе Москве или Московской области. Подробное описание критериев включения и исключения, а также процедуры сбора данных для ретроспективной и проспективной частей регистра содержится в предыдущих публикациях [8, 9].

Диагноз повторного ИМ устанавливался коллегиально на основании данных анамнеза, электрокардиографии, коронароангиографии, при смерти пациента — по данным патологоанатомического вскрытия. В рамках данного исследования повторным ИМ считали случаи, когда ИМ возникал позднее чем через 28 суток после полного завершения предыдущего ИМ.

Гендерно-возрастные, социальные показатели, данные о факторах риска, сопутствующих и перенесенных заболеваниях на догоспитальном этапе были внесены в карту регистра из истории болезни. Всего в регистр включены 214 пациентов, из которых 10,8% пациентов (n=23) умерли в стационаре. Из стационара был выписан 191 человек (129 мужчин, 62 женщины). В среднем через 6 лет после выписки из стационара производился сбор данных для проспективной части исследования с помощью телефонных контактов и стандартизированного опросника [9]. Отклик пациентов в исследовании составил 93,19%. При наступлении смерти пациента, информация о дате и обстоятельствах смерти (если это было возможно) уточнялись у его родственников. В случае невозможности установить контакт с выписанными пациентами или их родственниками, единая медицинская информационно-аналитическая система (ЕМИАС) использовалась для подтверждения жизненного статуса. Вследствие того, что истинную причину смерти у значительной части больных установить не представлялось возможным, первичной конечной точкой в данном исследовании была смерть от любой причины.

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом НМИЦ ТПМ Минздрава

Таблица 1. Сравнительная характеристика выписанных пациентов женского и мужского пола, после перенесенного ИМ

Показатель	Мужчины (n=129)	Женщины (n=62)	p
Возраст, лет (Me [25%; 75%])	58 [52;69]	74,5 [64;80]	<0,001
Койко-дни в стационаре (Me [25%; 75%])	11 [10;12]	11,5 [10;13]	0,235
Повторная госпитализация по поводу ССЗ, n (%)	8 (6,2)	4 (6,5)	1
Время госпитализации 0-6 ч, n (%)	80 (62)	36 (58,1)	0,601
Время госпитализации 6-12 ч, n (%)	12 (9,3)	8 (12,9)	0,447
Время госпитализации 12-24 ч, n (%)	2 (1,6)	1 (1,6)	1
Время госпитализации более 24 ч, n (%)	35 (27,1)	17 (27,4)	0,967
Курение, n (%)	65 (51,2)	17 (27,4)	0,002
Статус работающего, n (%)	59 (51,8)	8 (12,9)	<0,001
Инвалидность, n (%)	31 (24)	27 (43,5)	0,006
ИБС в анамнезе, n (%)	35 (27,1)	24 (38,7)	0,105
ИМ в анамнезе, n (%)	27 (20,9)	19 (30,6)	0,142
Артериальная гипертензия, n (%)	101 (78,3)	59 (95,2)	0,003
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	24 (18,8)	13 (21,3)	0,678
ХСН в анамнезе, n (%)	2 (1,6)	2 (3,2)	0,597
ФП в анамнезе, n (%)	4 (3,1)	3 (4,8)	0,684
Ранее проведенное ЧКВ, n (%)	12 (9,3)	3 (4,8)	0,393
ОНМК в анамнезе, n (%)	11 (8,5)	10 (16,1)	0,116
Сахарный диабет, n (%)	15 (11,6)	14 (22,6)	0,048
Ожирение, n (%)	23 (17,8)	27 (43,5)	<0,001
Анемия в анамнезе, n (%)	13 (10,1)	7 (11,3)	0,798
ХБП в анамнезе, n (%)	8 (6,2)	4 (6,5)	1
Массивные кровотечения в анамнезе, n (%)	3 (2,3)	0 (0)	0,552
Онкологические заболевания, n (%)	5 (3,9)	5 (8,1)	0,224
АКШ в анамнезе, n (%)	3 (2,3)	0 (0)	0,552
КАГ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	126 (97,7)	59 (95,2)	0,351
ЧКВ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	118 (91,5)	55 (88,7)	0,541
Прием лекарств до госпитализации, n (%)	37 (28,7)	36 (58,1)	<0,001
Регулярность приема лекарств, n (%)	31 (24)	33 (53,2)	<0,001
ОСН, n (%)	11 (8,5)	17 (27,4)	0,001
Кардиогенный шок, n (%)	3 (2,3)	2 (3,2)	0,660
Фибрилляция желудочков, n (%)	13 (10,1)	2 (3,2)	0,15
Желудочковая тахикардия, n (%)	7 (5,4)	0 (0)	0,098
Фибрилляция предсердий, n (%)	17 (13,2)	11 (17,7)	0,404
АВ-блокада 2-3 ст., n (%)	1 (0,8)	2 (3,2)	0,246
СА-блокада 2-3 ст., n (%)	1 (0,8)	1 (1,6)	0,545
Аневризма ЛЖ, n (%)	6 (4,7)	3 (4,8)	1
Тромбоз полости ЛЖ, n (%)	1 (0,8)	1 (1,6)	0,545
Острая митральная недостаточность, n (%)	1 (0,8)	0 (0)	1
Перикардит, n (%)	2 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)
ВАБК, n (%)	2 (1,6)	3 (4,8)	0,331
ВЭКС, n (%)	0 (0)	1 (1,6)	0,325
ИВЛ, n (%)	4 (3,1)	1 (1,6)	1
ЭИТ, n (%)	3 (2,3)	0 (0)	0,552
Летальный исход, n (%)	34 (26,4)	26 (41,9)	0,01

АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ВЭКС — временная электрокардиостимуляция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ЛЖ — левый желудочек, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, НМК — нарушения мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, СА-блокада — синоаурикулярная блокада, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭИТ — электроимпульсная терапия

РФ. Все пациенты подписывали при поступлении в стационар согласие на обработку персональных данных, а также информированное согласие на проведение телефонного опроса.

Статистический анализ проведен в программе IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Использовались стандартные методы описательной статистики для определения средних значений и стандартного от-

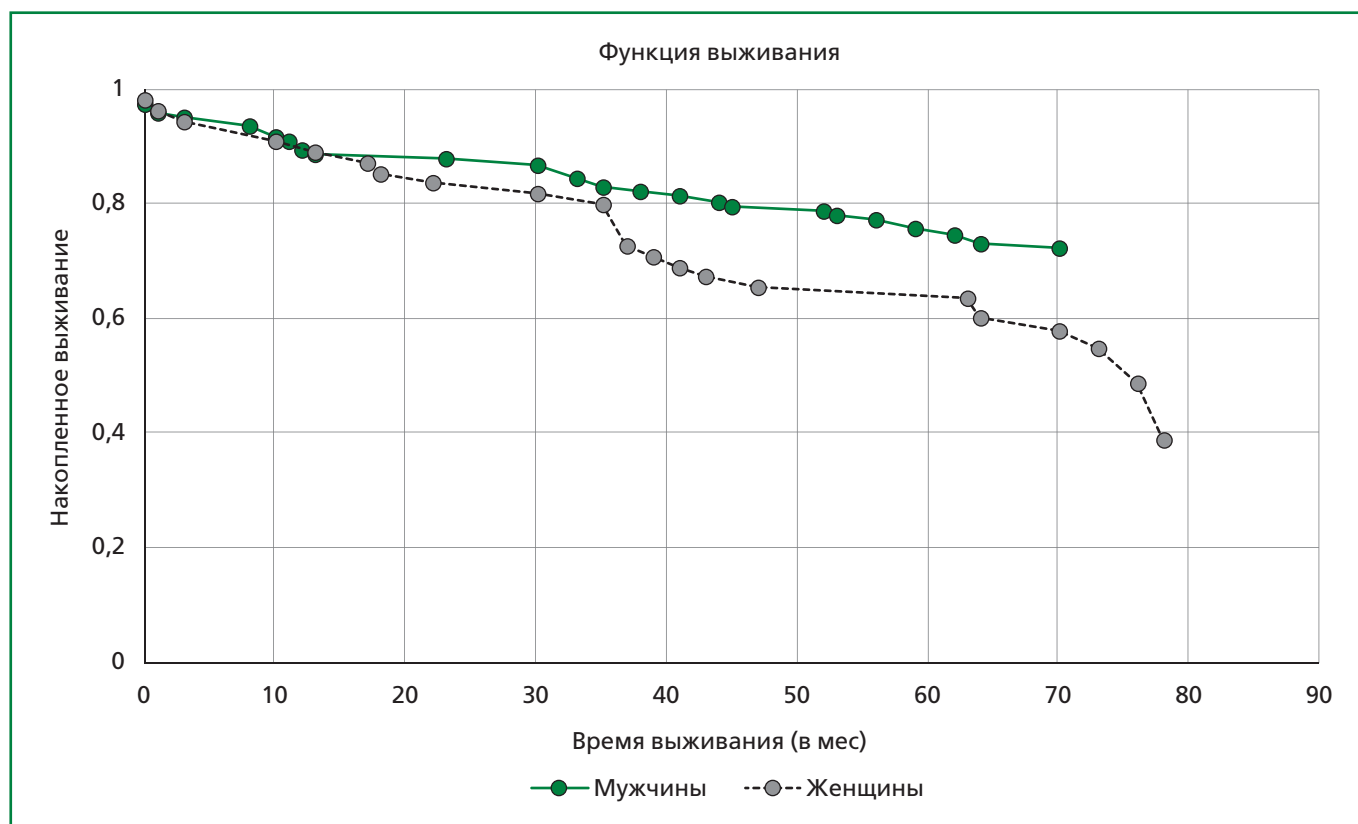


Рисунок 1. Кривые Каплана-Мейера у мужчин и женщин после перенесенного ИМ при отдаленном наблюдении ($p=0,014$)

клонения количественных показателей при нормальном распределении дисперсии. При распределении, отличающемся от нормального, определяли медианы и перцентили (25%; 75%). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Номинальные качественные показатели представлены в абсолютных значениях и в процентном соотношении по отношению к числу пациентов с известным статусом (о статусе курения отсутствовали данные у 2 пациентов, о статусе работающего — у 15 пациентов, о наличии стенокардии напряжения в анамнезе — у 2 пациентов). Исследование связи между переменными и определение степени их взаимосвязи проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнение качественных показателей малых выборок проводилось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей с нормальным распределением — с помощью t-критерия Стьюдента, количественных показателей с распределением, отличающимся от нормального — с помощью критерия Манна — Уитни.

Для оценки смертности у пациентов мужского и женского пола на отдаленном этапе наблюдения были построены кривые Каплана-Мейера, статистическая значимость различий между кривыми определялась с помощью Log Rank-критерия. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Оценка факторов, влияющих на показатели смертности, про-

водилась отдельно для мужского и женского пола (перенесших первичный и повторный ИМ). После однофакторного анализа статистической значимости различий между конкретными показателями с помощью критерия χ^2 Пирсона между выжившими и умершими пациентами в модель регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса с определением "hazard ratio" (HR) были включены факторы с $p < 0,1$. Анализ проводился с поправкой на возраст. Также проводилась оценка корреляционной связи между доступными для анализа факторами, из анализа исключались факторы, имеющие высокую корреляционную связь ($> 0,7$). При оценке полученных результатов считали значимо влияющими на смерть факторы при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Из 214 пациентов, поступавших в стационар в 2017 г, мужчин было 143 (66,8%), женщин — 71 (33,2%). Средний возраст мужчин составил 58 [52; 70] лет, женщины были статистически значимо старше ($p < 0,0001$), в среднем их возраст составил 75 [64; 80] лет. Из стационара был выписан 191 человек (129 мужчин (67,5%) и 62 женщины (32,5%). Среди выписанных пациентов не удалось установить судьбу 13 человек (6,81%). Таким образом, от-

Таблица 2. Сравнительная характеристика выживших и умерших пациентов (проспективное наблюдение)

Показатель	Мужчины			Женщины		
	Выжившие (n=89)	Умершие (n=34)	p	Выжившие (n=29)	Умершие (n=26)	p
Возраст, лет (Me [25%; 75%])	56 [50; 64]	69,5 [60; 78]	<0,001	67 [60; 78]	78,5 [71; 84]	0,001
Повторная госпитализация по поводу ССЗ, n (%)	3 (3,4)	5 (14,7)	0,036	0 (0)	4 (15,4)	0,044
Время госпитализации 0-6 ч, n (%)	60 (67,4)	16 (47,1)	0,038	19 (65,5)	13 (50)	0,244
Время госпитализации 6-12 ч, n (%)	8 (9)	4 (11,8)	0,736	3 (10,3)	4 (15,4)	0,696
Время госпитализации 12-24 ч, n (%)	2 (2,2)	0 (0)	1	0 (0)	1 (3,8)	0,473
Время госпитализации более 24 ч, n (%)	19 (21,3)	14 (41,2)	0,026	7 (24,1)	8 (30,8)	0,581
Курение, n (%)	48 (53,9)	13 (39,4)	0,154	9 (31)	5 (19,2)	0,316
Статус работающего, n (%)	46 (59,7)	9 (29)	0,004	6 (20,7)	1 (3,8)	0,105
Инвалидность, n (%)	12 (13,5)	17 (50)	<0,001	9 (31)	15 (57,7)	0,047
ИБС в анамнезе, n (%)	17 (19,1)	16 (47,1)	0,002	6 (20,7)	15 (57,7)	0,005
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (11,2)	15 (44,1)	<0,001	4 (13,8)	11 (42,3)	0,032
Артериальная гипертензия, n (%)	67 (75,3)	29 (85,3)	0,230	26 (89,7)	26 (100)	0,092
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%)	15 (16,9)	9 (27,3)	0,198	5 (17,2)	7 (26,9)	0,385
ХСН в анамнезе, n (%)	0 (0)	2 (5,9)	0,075	0 (0)	1 (3,8)	0,473
ФП в анамнезе, n (%)	2 (2,2)	2 (5,9)	0,306	0 (0)	3 (11,5)	0,099
Ранее проведенное ЧКВ, n (%)	6 (6,7)	4 (11,8)	0,461	1 (3,4)	1 (3,8)	1
ОНМК в анамнезе, n (%)	5 (5,6)	4 (11,8)	0,260	1 (3,4)	8 (30,8)	0,009
Сахарный диабет, n (%)	8 (9,0)	7 (20,6)	0,079	5 (17,2)	7 (26,9)	0,385
Ожирение, n (%)	19 (21,3)	3 (8,8)	0,122	11 (37,9)	12 (46,2)	0,537
Анемия, n (%)	5 (5,6)	8 (23,5)	0,004	1 (3,4)	5 (19,2)	0,090
ХБП, n (%)	0 (0)	8 (23,5)	<0,001	2 (6,9)	2 (7,7)	1
Массивные кровотечения в анамнезе, n (%)	0 (0)	3 (8,8)	0,02	0 (0)	0 (0)	
Онкологические заболевания, n (%)	0 (0)	5 (14,7)	0,001	1 (3,4)	3 (11,5)	0,335
АКШ в анамнезе, n (%)	1 (1,1)	2 (5,9)	0,185	0 (0)	0 (0)	
КАГ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	88 (98,9)	32 (94,1)	0,126	29 (100)	23 (88,5)	0,099
ЧКВ в остром периоде во время госпитализации, n (%)	84 (94,4)	29 (85,3)	0,099	29 (100)	19 (73,1)	0,003
Прием лекарств до госпитализации	23 (25,8)	13 (38,2)	0,022	17 (58,6)	17 (65,4)	0,018
Регулярность приема лекарств, n (%)	18 (20,2)	12 (35,3)	0,011	15 (51,7)	16 (61,5)	0,053
ОСН, n (%)	6 (6,7)	4 (11,8)	0,461	5 (17,2)	7 (26,9)	0,385
Кардиогенный шок, n (%)	1 (1,1)	2 (5,9)	0,185	1 (3,4)	1 (3,8)	1
Фибрилляция желудочков, n (%)	10 (11,1)	2 (5,9)	0,508	1 (3,4)	1 (3,8)	1
Желудочковая тахикардия, n (%)	7 (7,9)	0 (0)	0,188	0 (0)	0 (0)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	10 (11,2)	7 (20,6)	0,179	1 (3,4)	8 (30,8)	0,009
АВ-блокада 2-3 ст., n (%)	1 (1,1)	0 (0)	1	2 (6,9)	0 (0)	0,173
СА-блокада 2-3 ст., n (%)	1 (1,1)	0 (0)	1	0 (0)	1 (3,8)	0,473
Аневризма ЛЖ, n (%)	6 (6,7)	0 (0)	0,186	1 (3,4)	2 (7,7)	0,598
Тромбоз полости ЛЖ, n (%)	0 (0)	1 (2,9)	0,275	0 (0)	1 (3,8)	0,473
Острая митральная недостаточность, n (%)	0 (0)	1 (2,9)	0,275	0 (0)	0 (0)	
Перикардит, n (%)	1 (1,1)	1 (2,9)	0,478	0 (0)	0 (0)	
ВАБК, n (%)	1 (1,1)	1 (2,9)	0,478	2 (6,9)	1 (3,8)	1
ВЭКС, n (%)	0 (0)	0 (0)		1 (3,4)	0 (0)	1
ИВЛ, n (%)	3 (3,4)	0 (0)	0,560	1 (3,4)	0 (0)	1
ЭИТ, n (%)	3 (3,4)	0 (0)	0,560	0 (0)	0 (0)	

АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ВЭКС — временная электрокардиостимуляция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ЛЖ — левый желудочек, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, НМК — нарушения мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, СА-блокада — синоаурикулярная блокада, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭИТ — электроимпульсная терапия

клик пациентов в проспективной части исследования составил 93,19%. За это время умерли 34 пациента мужского пола (27,6%) и 26 пациентов (47,3%), женского пола (p=0,01).

Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика выписанных пациентов мужского и жен-

ского пола с первичным и повторным ИМ представлена в табл. 1. В первую очередь обращает внимание то, что женщины были более чем на 16 лет старше мужчин. Женщины чаще имели сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ожирение), а также артериальную гипертензию. Косвенным подтверждением

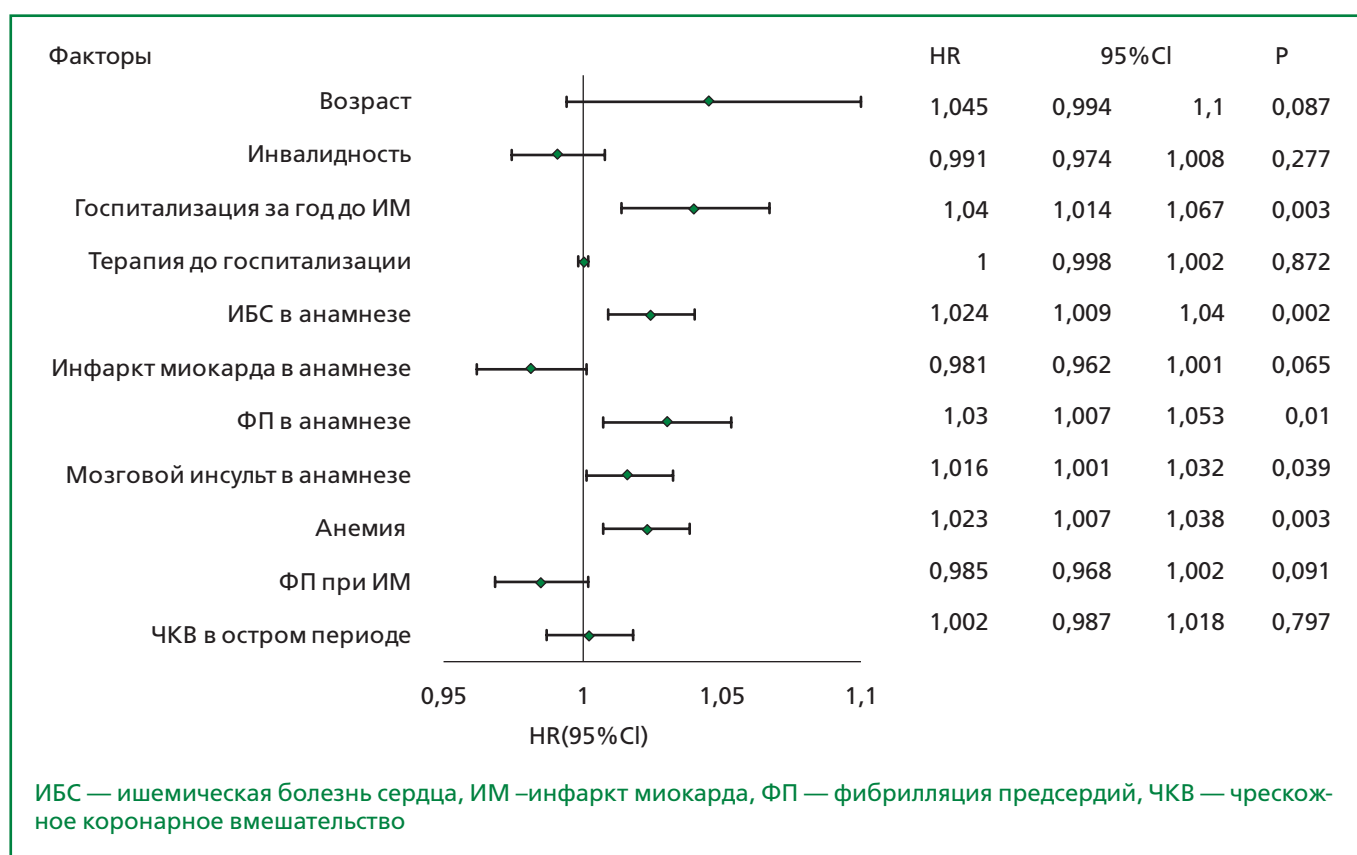


Рисунок 2. Предикторы отдаленной смертности у женщин после перенесенного ИМ. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст (кроме самого возраста)

ем более частой коморбидности у женщин является более частое наличие инвалидности. Также женщины чаще принимали лекарственные препараты до госпитализации. Различий во времени поступления в стационар, а также в проведение эндоваскулярных методов диагностики и лечения между мужчинами и женщинами в обеих группах мы не выявили.

Кривые Каплана-Мейера (рис. 1) демонстрируют, что выживаемость женщин после перенесенного ИМ была статистически значимо хуже, чем выживаемость у мужчин. Однако, когда были проанализировали предикторы отдаленной летальности у пациентов, перенесших ИМ, после поправки на возраст, женский пол играл положительную роль в риске смерти в отдаленном периоде (HR=0,981 (CI 0,968-0,993), $p=0,003$). Сравнение характеристик выживших и умерших пациентов представлено в табл. 2. Были отобраны факторы, включенные в регрессионный анализ для оценки предикторов смерти у мужчин и женщин.

На рис. 2 представлен анализ факторов, определявших смертельный исход для женщин, выживших после ИМ, сделанный с поправкой на возраст. Из анализа удален фактор регулярного приема лекарственных препаратов до госпитализации, так как была выявлена высокая корреляционная связь с фактором приёма лекарственных препаратов. Также

в анализ не включена артериальная гипертензия, так как у пациентов без гипертензии не было летального исхода. Отрицательную прогностическую роль у женщин сыграли повторные госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, анемия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердия в анамнезе, мозговой инсульт. У мужчин же предикторами смерти были повторный ИМ, инвалидность, хроническая болезнь почек и онкологические заболевания в анамнезе (последние два фактора встречались редко, соответственно у 6,2% и 3,9% больных, рис. 3). Таким образом, у мужчин повторный ИМ оказался основным прогностическим фактором, влияющим на отдаленный летальный исход, тогда как у женщин этот фактор не имел самостоятельной прогностической значимости в отношении отдаленной выживаемости.

Обсуждение

Представленное исследование выполнено с жестким соблюдением всех основных требований, предъявляемых к проведению данного вида исследований [10], выполнено на базе регистра, что позволило рассматривать включенную в него выборку больных как достаточно репрезентативную. Отклик при столь дли-

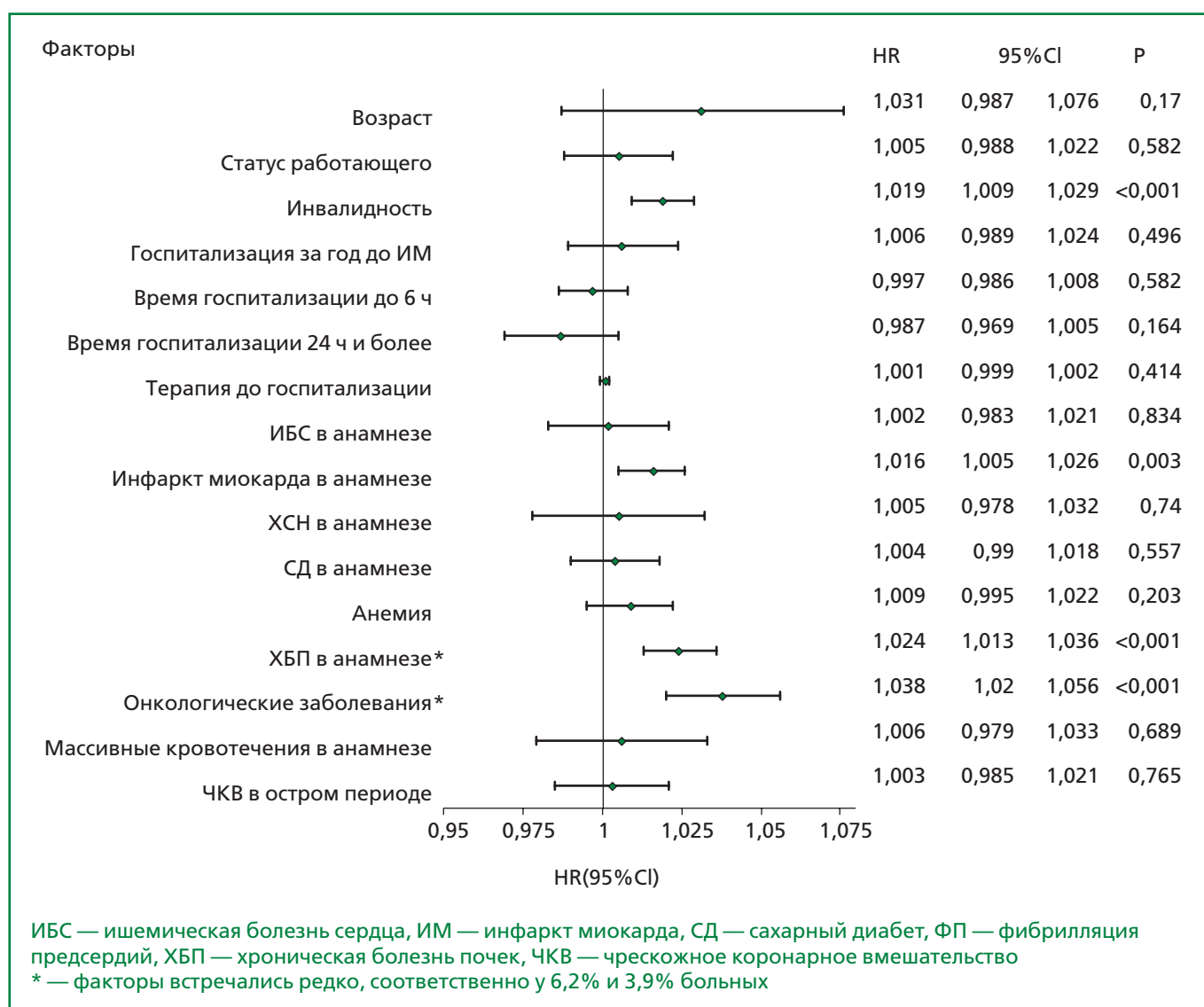


Рисунок 3. Предикторы отдаленной смертности у мужчин после перенесенного ИМ. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса с поправкой на возраст (кроме самого возраста)

тельном сроке наблюдения (6 лет) оказался очень высоким. Это позволяет рассматривать полученные результаты как значимые и отражающие реальную клиническую картину. Результаты нашего исследования подтверждают наличие гендерных различий в демографических и клинико-анамнестических характеристиках пациентов, переносящих ИМ. Кроме того они указывают на различия в факторах, влияющих на отдаленные смертельные исходы у женщин и мужчин, выживших после перенесенного ИМ.

В нашем регистре, как и в других исследованиях [3-7], наблюдается неравномерное распределение по полу и возрасту между мужчинами и женщинами. Доля мужчин была существенно выше (в два раза больше, чем женщин), а женщины были статистически значимо старше. Эти данные полностью согласуются с исследованием T. Hellgren и соавт., в который

было включено четыре Европейских регистра из разных стран [4].

В настоящем исследовании было выявлено, что женщины с ИМ имеют более высокий уровень сопутствующих заболеваний, в первую очередь, сахарный диабет, ожирение. В силу того, что эта часть исследования была ретроспективной, нам не были доступны данные о ряде других сопутствующих заболеваний, однако косвенным свидетельством более частой коморбидности у женщин было существенно более частое наличие у них инвалидности. Вероятно, из-за наличия более широкого спектра сопутствующей патологии у женщин, они чаще принимали лекарственные препараты до госпитализации. Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых женщины также чаще имели в анамнезе сопутствующие заболевания [3-7].

Важно, что в зарубежных исследованиях отмечается, что женщинам реже выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), а также отмечается более поздние сроки их госпитализации [3, 4, 6]. В нашем же исследовании не выявлено различий в выполнении эндоваскулярных вмешательств у мужчин и женщин, а также в сроках поступления в стационар от начала ангинозного приступа. Вероятно, что в сосудистом центре, в котором выполнялось настоящее исследование, не делалось различий в подходах к лечению мужчин и женщин с ИМ. Это, по мнению авторов данной статьи, свидетельствует о том, что здесь более строго выполнялись современные клинические рекомендации, которые не выделяют принципиальных различий в стратегии лечения между мужчинами и женщинами, в первую очередь в отношении выполнения ЧКВ [11].

Нельзя не отметить, что в разных исследованиях получены неодинаковые результаты по влиянию женского пола на летальный исход как в стационаре, так и в отдаленном периоде. В исследовании T. Hellgren и соавт. [4] при скорректированном анализе (ЧКВ в анамнезе, ИМ, инсульт, сердечная недостаточность, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, индекс массы тела, возраст, гиперлипидемия и заболевания периферических артерий) у женщин оказался выше риск госпитальной летальности, тогда как в отношении риска летального исхода через 1 год после госпитализации не выявлено существенной разницы между мужским и женским полом. В исследовании C.Y. Lee и соавт., наоборот, разница между полами в риске госпитального исхода при скорректированном анализе (на возраст, частоту сердечных сокращений и артериальное давление при поступлении, IV класс по Killip, повышение креатинкиназы, курение, артериальную гипертензию, исследуемый центр) не была обнаружена, тогда как у женщин был выше риск летального исхода через 1 год после госпитализации [3]. В исследовании V. Kunadian и соавт., выполненном на основе регистров Великобритании и Швеции у пациентов после ЧКВ, показано, что женский пол является независимым предиктором смертности через 30 дней и через 1 год после ЧКВ [12].

По данным настоящего исследования очевидно, что смертность после перенесенного ИМ у женщин была существенно выше, чем у мужчин. Количественно при анализе отдаленных результатов женщины умирали чаще. Однако, после введения поправки на возраст, риск смерти у женщин оказался даже ниже, чем у мужчин (HR=0,981 (CI 0,968-0,993), p=0,003). Таким образом, при одинаковом возрасте женщины, вероятно, имеют лучший прогноз жизни, чем мужчины. Но нельзя исключить, что женщинам в настоящем исследовании (в отличие от других) в острой фазе ИМ ЧКВ выполнялось также часто,

как и мужчинам. При поиске в библиографических базах данных не было найдено отечественных работ по сравнению выживаемости мужчин и женщин после ИМ в столь длительные сроки.

Представляет интерес полученный результат, что факт повторного ИМ играл отрицательную прогностическую роль только у мужчин. Этот факт довольно трудно объяснить, во всяком случае в рамках проведенного исследования, так как частота повторного ИМ в когортах мужчин и женщин была одинаковой. При этом анализировали только общую смертность и возможности установить, от каких именно причин умирали пациенты после повторного ИМ, не было.

Ограничения исследования

Относительно небольшой объем выборки компенсируется ее репрезентативностью и высоким откликом при отдаленном наблюдении. Поскольку первая часть исследования была ретроспективной, многие интересующие авторов показатели (например, факторы риска, данные анамнеза) могли собираться не полностью, а некоторые могли просто отсутствовать. Отсутствие данных о причинах смерти также не позволяет провести более подробный анализ предикторов смертельного исхода.

Заключение

Полученные результаты подтверждают наличие гендерных различий в клинико-анамнестических характеристиках и исходах пациентов, перенесших ИМ. Кроме того, они указывают на различия в факторах, влияющих на смертельный исход у женщин и мужчин после ИМ. Женщины переносили ИМ значительно позже, чем мужчины. Поэтому более высокие показатели смертности после ИМ в основном определялись сопутствующими заболеваниями. Скорректированный по возрасту риск смерти после ИМ у женщин оказался ниже, чем у мужчин. Главным предиктором смерти у мужчин был повторный ИМ, даже несмотря на проведение ЧКВ в острой стадии. Это свидетельствует о том, что даже современные методы лечения не устраняют полностью высокий остаточный риск после перенесенного ИМ.

Отношения и Деятельность. Нет.

Relationships and Activities. None.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины Минздрава России.

Funding: The study was performed with the support of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

References / Литература

1. Samorodskaya IV, Klyuchnikov IV, Shepel RN, et al. Regional variability of male and female mortality from three types of coronary artery disease: comparison of two periods 2017-2019 and 2020-2022. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(4):3984. (In Russ.) [Самородская И.В., Ключников И.В., Шепель Р.Н. и др. Региональная вариабельность мужской и женской смертности от трех форм ишемической болезни сердца (сравнение двух периодов 2017-2019 и 2020-2022 гг). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(4):3984]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3984.
2. Liliothia SH. Gender inequality and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(6):5873 (In Russ.) [Лилотхия С.Х. Гендерно-половое неравенство и сердечно-сосудистые заболевания. Российский кардиологический журнал. 2024;29(6):5873]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-5873.
3. Lee CY, Liu KT, Lu HT, et al. Sex and gender differences in presentation, treatment and outcomes in acute coronary syndrome, a 10 year study from a multi-ethnic Asian population: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246474. DOI:10.1371/journal.pone.0246474.
4. Hellgren T, Blöndal M, Jortveit J, et al. Sex-related differences in the management and outcomes of patients hospitalized with ST-elevation myocardial infarction: a comparison within four European myocardial infarction registries. *Eur Heart J Open*. 2022;2(4):oeac042. DOI:10.1093/ehjopen/oeac042.
5. Kosmidou I, Leon MB, Zhang Y, et al. Long-Term Outcomes in Women and Men Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(14):1631-40. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.056.
6. Gottlieb S, Harpaz D, Shotan A, et al. Sex differences in management and outcome after acute myocardial infarction in the 1990s: A prospective observational community-based study. *Israeli Thrombolytic Survey Group. Circulation*. 2000;102(20):2484-90. DOI:10.1161/01.cir.102.20.2484.
7. Erlikh AD, Shevchenko II, Alekseev DV, et al. Acute coronary syndrome in clinical practice: gender specifics of risk levels, treatment, and outcomes: RECORD Registry results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(8):45-51 (In Russ.) [Эрлих А.Д., Шевченко И.И., Алексеев Д.В. и др. Острый коронарный синдром в клинической практике: отличия в степени риска, лечении и исходах у мужчин и женщин (по результатам регистра "Рекорд"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(8):45-51].
8. Martsevich SYu, Afonina OS, Zagrebelsky AV, et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):4001. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Афонина О.С., Загребельный А.В. и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4001]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4001.
9. Martsevich SYu, Zagrebelsky AV, Afonina OS, et al. Study of the course of recurrent myocardial infarction in the acute stage within the framework of the hospital register. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(1):46-51. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Афонина О.С. и др. Изучение особенностей течения повторного инфаркта миокарда в острой стадии в рамках госпитального регистра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(1):46-51]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3008.
10. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Medical registers. Role in evidence-based medicine. Guidelines for creation. *Methodological guidelines*. M.: ROPNIZ, Silicea-Poligraf, 2023. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию. Методические рекомендации. М.: ООО "Силицея-Полиграф", 2023]. DOI:10.15829/ROPNIZ-m1-2023.
11. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) [Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
12. Kunadian V, Qiu W, Lagerqvist B, et al. Gender Differences in Outcomes and Predictors of All-Cause Mortality After Percutaneous Coronary Intervention (Data from United Kingdom and Sweden). *Am J Cardiol*. 2017;119(2):210-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.052.

Сведения об Авторах/About the Authors

Афонина Ольга Сергеевна [Olga S. Afonina]

eLibrary SPIN 8140-8459, ORCID 0000-0002-6635-9628

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

eLibrary SPIN 7908-9554, ORCID 0000-0002-7717-4362

Загребельный Александр Васильевич [Alexander V. Zagrebelsky]

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

Сичинава Давид Петрович [David P. Sichinava]

ORCID 0000-0002-7399-5315

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Перспективы применения противовоспалительной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Абдузамалова Н. М.^{1*}, Мамедов М. Н.²

¹ООО "СамМед", Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Минздрава России, Москва, Россия

Одной из ведущих причин смертности во всем мире по-прежнему остается ишемическая болезнь сердца (ИБС), в основе которой чаще всего лежит атеросклероз коронарных сосудов. В формирование и прогрессирование атеросклероза значительный вклад вносит воспаление. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как дислипидемия, гипергликемия, курение и артериальная гипертензия, способствуют повреждению эндотелия сосудов. Это запускает каскад воспалительных реакций, сопровождающихся высвобождением цитокинов и других воспалительных медиаторов, что в итоге приводит к разрыву/эрозии атеросклеротической бляшки и тромбозу сосуда. Крупные научные исследования, такие как CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study); COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) и LoDoCo2 (Low Dose Colchicine 2) продемонстрировали, что применение противовоспалительных препаратов позволяет улучшить прогноз у пациентов с коронарным атеросклерозом. На данный момент наиболее убедительные данные, подтверждающие эффективность противовоспалительного лечения, получены только в отношении колхицина и канакинумаба. Однако, несмотря на эти многообещающие результаты, остается много вопросов, требующих дальнейшего изучения. Во-первых, необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных дозировок и длительности терапии этими препаратами. Во-вторых, следует тщательно оценить безопасность их продолжительного применения, особенно в контексте возможных побочных эффектов. К примеру, противовоспалительные препараты могут потенцировать риск инфекций, что требует особого контроля и мониторинга пациентов. В данной обзорной статье освещены актуальные сведения о перспективах применения иммуномодулирующих препаратов в рамках комплексного лечения атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, противовоспалительная терапия, воспаление, инфламасома NLRP3, колхицин, метатрексат, канакинумаб, ишемическая болезнь сердца.



Для цитирования: Абдузамалова Н. М., Мамедов М. Н. Перспективы применения противовоспалительной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):550-558. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3105. EDN OBB DHL

Prospects for the use of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease

Abduzhamalova N. M.^{1*}, Mamedov M. N.²

¹SumMed LLC, Moscow, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Coronary atherosclerosis is the primary cause of coronary artery disease, one of the world's greatest causes of death. Inflammation plays a major role in atherosclerosis formation and progression. Cardiovascular disease risk factors such as dyslipidemia, hyperglycemia, smoking, hypertension and others contribute to endothelial injury. This sets off a cascade of inflammatory reactions accompanied by the release of cytokines and other inflammatory mediators, ultimately leading to rupture or erosion of the atherosclerotic plaque and atherothrombosis. Large studies such as CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study); COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) and LoDoCo2 (Low Dose Colchicine 2) demonstrated that the use of anti-inflammatory drugs improves the prognosis of patients with coronary atherosclerosis. At present, the most convincing evidence of the effectiveness of anti-inflammatory therapy was obtained only for colchicine and canakinumab. However, despite these promising results, there are still many issues to be addressed. Firstly, more research is needed to determine the optimal dosage and duration of these drugs. Secondly, the safety of their prolonged use should be carefully assessed, especially in the context of possible side effects. For example, anti-inflammatory drugs can potentially pose infectious risks that require special monitoring and follow-up. The review presents current views on the possibilities immunomodulatory drugs using in the complex treatment of atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, anti-inflammatory drugs, inflammation, NLRP3 inflammasome, colchicine, canakinumab, methotrexate, coronary artery disease.

For citation: Abduzhamalova N. M., Mamedov M. N. Prospects for the use of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):550-558. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3105. EDN OBB DHL

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

Received/Поступила: 02.09.2024

Review received/Рецензия получена: 13.09.2024

Accepted/Принята в печать: 24.10.2024

Введение

Вопреки современным возможностям первичной и вторичной профилактики, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности взрослого населения в последние десятилетия. Атеросклероз, клиническими проявлениями которого служат ишемическая болезнь сердца (ИБС) и его осложнение — инфаркт миокарда (ИМ), рассматривается как хроническое заболевание, обладающее двумя ключевыми характеристиками: накоплением липидов в сосудистой стенке и воспалительным процессом [1-3]. Многочисленные исследования показали, что воспаление занимает ключевое место на всех стадиях развития атеросклероза, способствует как образованию атероматозных бляшек, так и их разрушению, истончению фиброзной покрышки атеромы и последующему атеротромбозу [1, 4, 5]. Несмотря на наличие безопасных и эффективных гиполипидемических и антитромбоцитарных препаратов, частота развития острых кардиоваскулярных осложнений все еще остается высокой.

Воспалительные реакции при атеросклерозе преимущественно опосредуются через NLRP3 инфламмасому (белковый комплекс, отвечающий за активацию воспалительного ответа), интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), который индуцирует синтез в печени С-реактивного белка (СРБ) [6, 7]. Согласно современным представлениям, повышение уровня высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) до значения ≥ 2 мг/л интерпретируется как маркер субклинического воспаления в стенке артерии, вызванного атеросклерозом [1, 6, 8]. Доказано, что плазменная концентрация СРБ статистически значимо ассоциирована с риском развития ИМ, инсульта и поражения периферических артерий [1, 9, 10].

Значительный вклад воспаления в развитие атеросклероза привлек внимание ученых к параллелям между механизмами иммунопатогенеза атеросклероза и такого иммуновоспалительного заболевания, как ревматоидный артрит (РА) [11, 12]. В развитии обеих патологий особо важную роль играют не только уже упомянутые цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6), но и фактор некроза опухоли α , ИЛ-17 и др. [12]. Известно, что основная причина (40-50%) смертности у пациентов с РА является раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза [12-14]. Результаты патоморфологического исследования, проведенного у больных РА, выявили интересную картину: несмотря на относительно низкий процент "критических" стенозов в коронарных артериях, наблюдались высокая частота "уязвимых" атеросклеротических бляшек (АСБ) и выраженные воспалительные изменения в сосудистой стенке [15]. Богатый арсенал иммуномодулирующих препаратов, применяемых в лечении ревматических заболеваний, в настоящее время включает в себя не только глюкокортикоиды и базисные противовоспалительные препараты, но и инновационные

биофармацевтические препараты, направленные на угнетение "провоспалительных" свойств цитокинов [12]. В ряде работ отмечено, что интенсивная противовоспалительная терапия способствует замедлению прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов страдающих РА [12, 16].

Таким образом, проанализировав эти данные, исследователи сосредоточили свое внимание на потенциале применения иммуномодулирующих средств, используемых в ревматологии, для лечения атеросклероза. На сегодняшний день в научной литературе представлены исследования, подтверждающие положительные клинические эффекты двух лекарственных средств: канакинумаба (табл. 1) и колхицина (табл. 2).

Канакинумаб и метотрексат

Канакинумаб — человеческое моноклональное антитело, селективный блокатор провоспалительного цитокина ИЛ-1 β [17]. Препарат используется для лечения различных заболеваний, включая подагру, семейную средиземноморскую лихорадку, ювенильный идиопатический артрит, а также редкие аутоиммунные расстройства, такие как периодический синдром, связанный с рецептором фактора некроза опухоли, и синдром гипериммуноглобулинемии D (HIDS-синдром) и др.

Известно, что важную роль в развитии многих острых и хронических иммуновоспалительных заболеваний играет ИЛ-1 β . Обращают на себя внимание данные о способности кристаллов холестерина стимулировать выработку ИЛ-1 β за счет активации сборки NLRP3-инфламмасомы, контролирующей синтез этого цитокина. В свою очередь сам интерлейкин активизирует продукцию ИЛ-6 (рис. 1) [1, 7, 12]. Н. Kirii и соавт. в эксперименте на мышах продемонстрировали, что ингибируя образование ИЛ-1 β , можно ограничить прогрессирование атеросклероза [18]. Первым клиническим исследованием, подтвердившим действенность противовоспалительной терапии в предотвращении сердечно-сосудистых событий, стало опубликованное в 2017 г. исследование CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) с применением канакинумаба [19]. В нем принял участие 10061 пациент со стабильной ИБС, имевший в анамнезе ИМ и уровень вЧСРБ > 2 мг/л. В зависимости от получаемой дозы канакинумаба пациенты были распределены на 4 группы: 50 мг (n=2170), 150 мг (n=2284), 300 мг (n=2263) подкожно каждые три месяца и группа плацебо (n=3344). Результаты показали, что спустя 4 года наблюдения у больных, получавших канакинумаб, уровень вЧСРБ снизился на 26% (при дозировке 50 мг), на 37% (при дозировке 150 мг) и на 41% (при дозировке 300 мг) по сравнению с контрольной груп-

Таблица 1. Сводная таблица по исследованиям CANTOS и CIRT

Исследование	Год публикации	Дизайн исследования	Количество пациентов	Критерии включения	Препарат, доза	Медиана наблюдения, годы	Значимые результаты
CANTOS [19]	2017	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	10061	Пациенты с ИБС, ИМ в анамнезе, СРБ > 2 мг/л	Канакинумаб 50 мг (n=2170), 150 мг (n=2284), 300 мг (n=2263); 1 раз в 3 месяца	3,7	— прием канакинумаба в дозе 150 мг 1 раз в 3 месяца ассоциирован со статистически значимым снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, кардиоваскулярная смерть) в сравнении с плацебо группой; — снижение уровней вЧСРБ, ИЛ-6; — отсутствие влияния на частоту общей смертности; — увеличение частоты фатальных инфекционных осложнений
CIRT [21]	2019	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	4786	Пациенты с ИМ в анамнезе или многососудистым поражением и сахарным диабетом 2 типа или метаболическим синдромом	Метотрексат 15-20 мг в неделю	2,3	— низкодозовая терапия метотрексатом не оказала значимого влияния на уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и вЧСРБ; — отсутствие влияния на частоту развития сердечно-сосудистых событий; — отсутствие влияния на частоту общей смертности
ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СРБ — С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок							

пой. Аналогичные результаты были зафиксированы и по уровню ИЛ-6, который измеряли через 12 месяцев терапии. Кроме того, в группах, где канакинумаб вводился в дозах 150 мг и 300 мг, наблюдалось снижение риска комбинированной первичной конечной точки (ИМ, инсульт, кардиоваскулярная смерть), медиана наблюдения в исследовании составляла 3,7 лет. Следует отметить, что доза 150 мг продемонстрировала наилучшие результаты в сравнении с контрольной группой (относительный риск (ОР) 0,85 при 95%; доверительный интервал (ДИ) 0,74-0,98; $p=0,0208$). Вместе с тем, терапия канакинумабом не оказала значимого влияния на частоту общей смертности (ОР 0,94 при 95% ДИ, 0,83-1,06; $p=0,31$). Что касается побочных реакций, то в исследовании CANTOS прием канакинумаба ассоциировался с увеличением частоты фатальных инфекционных ослож-

нений в сравнении с плацебо (соответственно, 0,31 и 0,18 случаев на 100 человеко-лет; $p=0,02$). Кроме того, у пациентов, принимавших канакинумаб, наблюдалась тромбоцитопения, но случаев кровотечений не было зафиксировано [19].

Интересным открытием в исследовании стало снижение частоты смертности, связанной со злокачественными новообразованиями ($p=0,007$) в группе приема канакинумаба. У пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг летальность, ассоциированная с раком, была на 50% ниже ($p=0,0009$), чем в группе плацебо [19].

Таким образом, исследование CANTOS установило важные ориентиры для будущего клинической практики, подчеркнув необходимость регулярного мониторинга состояния здоровья пациентов, которые получают противовоспалительные препараты. Кроме

Таблица 2. Сводная таблица по исследованиям с колхицином

Исследование	Год публикации	Дизайн исследования	Количество пациентов	Критерии включения	Доза колхицина	Медиана наблюдения, годы (если не указано иное)	Значимые результаты
LoDoCo [35]	2013	Одиночное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование	532	Пациенты с ИБС	0,5 мг/сут	3	— снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий
COLCOT [36]	2019	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	4745	Пациенты, перенесшие ИМ в течение 30 дней	0,5 мг/сут	22,6 мес.	— снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий; — отсутствие влияния на частоту общей смертности
LoDoCo2 [37]	2020	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	5522	Пациенты с ИБС	0,5 мг/сут	2,4	— снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий; — отсутствие влияния на частоту общей смертности
COPS [43]	2020	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование	795	Пациенты с ОКС	1 мг/сут в течение 1 месяца, далее на протяжении 11 месяцев 0,5 мг/сут	1	— отсутствие влияния на частоту развития сердечно-сосудистых событий; — увеличение частоты общей смертности

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

того, результаты показали, что канакинумаб может служить эффективным средством вторичной профилактики и лечения атеросклероза, тем самым подтвердив концепцию необходимости направленного воздействия на воспаление. Однако, рост частоты развития инфекционных осложнений на фоне приема блокатора ИЛ-1 β послужил одной из причин, почему FDA (Food and Drug Administration, FDA) отклонило заявку по использованию канакинумаба при ССЗ [1, 20]. Вместе с тем, полученные в исследовании данные о снижении онкологического риска на фоне приема канакинумаба указывают на его потенциальную пользу в профилактике онкологических заболеваний, что требует детального изучения.

Следом за исследованием CANTOS в 2019 г. опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого исследования CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial, см. табл. 1), включавшего 4786 пациентов с анамнезом ИМ или многососудистым поражением, сахарным диабетом 2 типа или метаболическим синдромом [21]. Участники были распределены на 2 группы: одна группа принимала метотрексат в дозе 15-20 мг в неделю, а другая — плацебо. Основой для разработки исследования послу-

жили данные нескольких работ, продемонстрировавших что у пациентов с РА терапия метотрексатом сопровождалась снижением кардиоваскулярного риска [18, 22]. Анализ полученных результатов показал, что препарат не оказал значимого влияния на уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и вЧСРБ (медиана наблюдения 2,3 года) [1, 18, 21]. Кроме того, у пациентов группы метотрексата не наблюдалось улучшение сердечно-сосудистого прогноза в сравнении с плацебо. Среди побочных эффектов препарата зарегистрированы: умеренная лейкопения, повышение уровней печеночных трансаминаз, а также чаще встречался рак кожи, в связи с чем исследование было прекращено досрочно [21]. В отличие от канакинумаба, метотрексат не влияет на сигнальный путь NLRP3-инфламасома-ИЛ-1 β , чем и могут быть обусловлены полученные результаты [18, 23].

Колхицин

После того, как в 2009 г. Управление по санитарному контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США одобрило применение

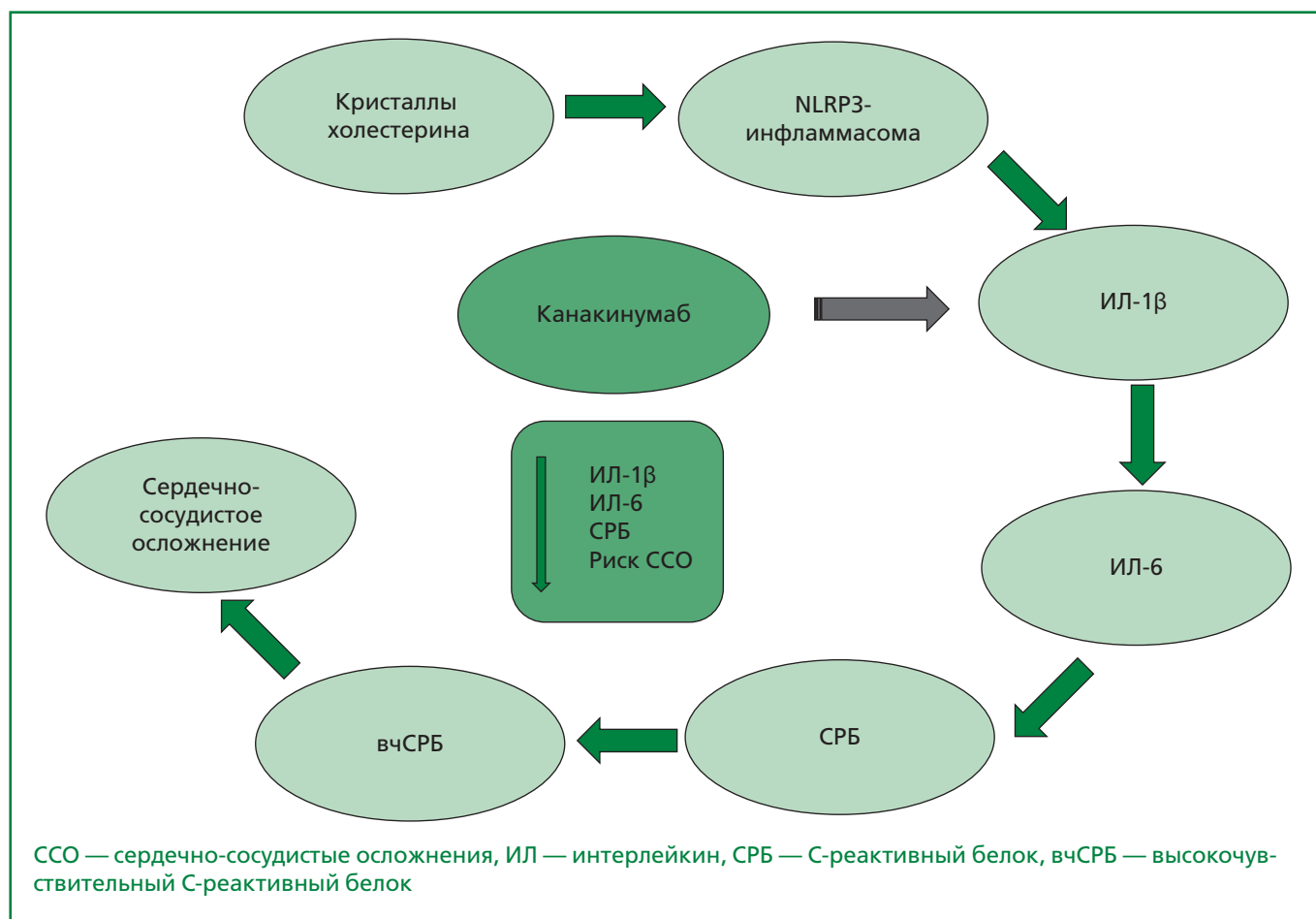


Рисунок 1. Механизм действия и эффекты канакинумаба у пациентов с ИБС

колхицина при подагре и семейной средиземноморской лихорадке, он стал одним из широко изучаемых препаратов [18].

Колхицин представляет собой мощное алкалоидное соединение, извлеченное из клубнелукович осеннего безвременника (*Colchicum autumnale* Stev.). Считается, что его название происходит от древнего царства Колхида, на территории которого растения рода *Colchicum* росли в изобилии. Первое свидетельство о применении колхицина в качестве средства для облегчения суставной боли можно найти в египетском медицинском манускрипте — папирусе Эберса, датированном около 1550 г. до нашей эры. В начале XIX века французские химики Пьер Жозеф Пеллетье и Жозеф Бьенеме выделили колхицин как активное вещество [5]. Благодаря своему выраженному противовоспалительному эффекту и в настоящее время он традиционно используется в лечении аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний (например, постперикардитомного синдрома), а в кардиологической практике успешно применяется для лечения перикардитов [4, 18].

Основной механизм действия колхицина, заключается в ингибировании полимеризации тубулина — белка стенки микротрубочек, являющихся клю-

чевой составляющей цитоскелета и в инактивации NLRP3 — инфламмосомы [4-6, 18, 20, 24, 25]. Это в свою очередь приводит к подавлению высвобождения цитокинов лейкоцитами (в частности ИЛ-1β, ИЛ-18, контролирующих выработку клетками ИЛ-6 и СРБ), ухудшает хемотаксис, адгезию и мобилизацию нейтрофилов, высвобождение супероксида (рис. 2). В ряде исследований отражено положительное влияние колхицина на уровни воспалительных маркеров у больных с коронарным атеросклерозом. Так, G.J. Martínez и соавт. показали, что краткосрочный прием колхицина у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) сопровождался значительным снижением локальной продукции ИЛ-1β, ИЛ-18, ИЛ-6 [26]. Аналогичные результаты в отношении концентраций СРБ и ИЛ-6 в крови выявлены в исследовании у пациентов с ИБС (n=138), где колхицин назначали в течение одного месяца в дозировке 0,5 мг/сут. [27]. S. M. Nidorf и соавт. также продемонстрировали, что у пациентов со стабильной ИБС (n=200) ежедневный прием колхицина в дозе 1 мг на протяжении месяца эффективно снижал уровень вчСРБ, независимо от использования аторвастатина [28]. В субисследовании LoDoCo2, о котором речь пойдет далее, установлено, что 30-дневный курс ле-

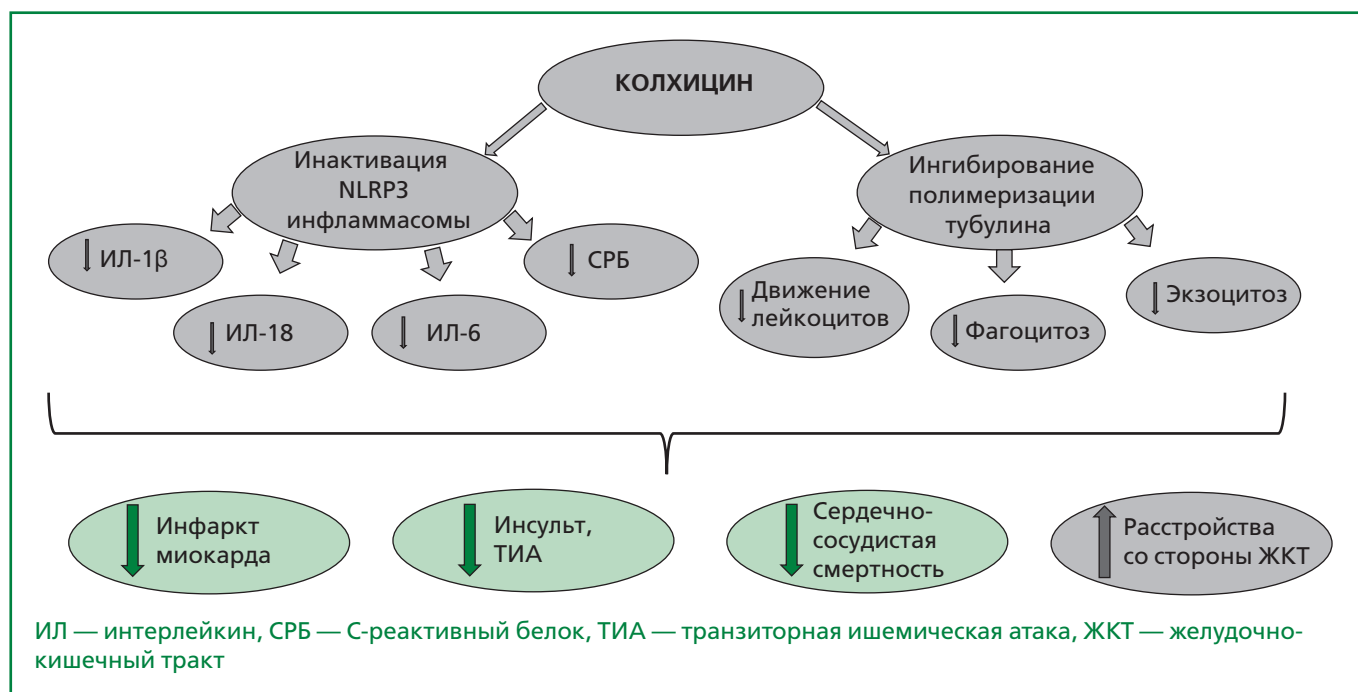


Рисунок 2. Биологические и клинические эффекты колхицина у пациентов с ИБС

чения колхицином пациентов, с ИМ давностью более чем 6 месяцев в анамнезе ($n=174$) сопровождался значимым уменьшением концентраций ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18 и СРБ в крови [29]. Вместе с тем наблюдалось увеличение экспрессии 23 биомаркеров, обладающих антиатеросклеротическими свойствами, включая фактор роста фибробластов; белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста и др. Метаанализ 8 рандомизированных контролируемых исследований, где наблюдались 5872 пациента, перенесших острый ИМ, выявил статистически значимое снижение уровня СРБ в крови на фоне приема колхицина в течении месяца (ОР -0,66, при 95% ДИ, 0,98-0,35; $p < 0,0001$) [30].

Помимо упомянутых свойств, колхицин подавляет миграцию нейтрофилов посредством снижения экспрессии молекул адгезии (L-селектина и E-селектина) на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток [4-6, 18, 25]. Важным эффектом этого препарата является его способность регулировать нейтрофильно-тромбоцитарное взаимодействие, препятствуя образованию тромба на атеросклеротически измененной сосудистой стенке. Кроме того установлено, что колхицин оказывает стабилизирующее действие на АСБ благодаря своему противовоспалительному воздействию на иммунные клетки, что в свою очередь уменьшает вероятность их разрыва [31]. Так, W. Li и соавт. в экспериментах на мышах продемонстрировали улучшение критериев стабильности атером на фоне терапии колхицином, в частности наблюдалось утолщение фиброзной крышки и сокращение размеров некротического ядра бляшки [32]. Влияние препарата в дозе 0,5 мг/сут на состав АСБ у мышей

было изучено группой австралийских авторов [33]. Согласно полученным данным, у Арое-/- мышей, получавших колхицин, площадь бляшек в аорте уменьшилась на 50% по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$). Также установлено, что препарат уменьшал количество рецепторов CD36 на поверхности клеток, участвующих в поглощении окисленных липопротеидов низкой плотности, таким образом препятствуя образованию пенных клеток и прогрессированию воспаления. В обсервационном, нерандомизированном, проспективном исследовании K. Vaidya и соавт. в течение года наблюдали 80 пациентов с ОКС [34]. На основании результатов ангиографии, выполненной с помощью компьютерной томографии, выявлено, что в группе приема колхицина 0,5 мг/сут. дополнительно к оптимальной медикаментозной терапии, отмечалось статистически значимое снижение объема компонентов низкой плотности в бляшке (признак нестабильности АСБ, т.н. low attenuation plaque volume – LAPV) в сравнении с группой контроля. Таким образом, благодаря росту знаний о механизмах действия и противовоспалительных эффектах колхицина, его стали рассматривать, как перспективное средство, в терапии пациентов с ИБС [24].

Необходимо подчеркнуть, что за последние годы была выполнена серия крупномасштабных клинических исследований с участием колхицина. В 2013 г. S. M. Nidorf и соавт. опубликовали одиночное слепое, рандомизированное контролируемое исследование LoDoCo (Low-dose Colchicine), где наблюдали 532 пациента с ИБС на протяжении 3 лет [35]. Результаты показали, что у больных, принимавших 0,5 мг кол-

хицина ежедневно в дополнение к стандартной терапии, частота кардиальных событий была статистически значимо ниже в сравнении с контрольной группой. Преимущества терапии колхицином в низких дозах были подтверждены в ходе исследования COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial), опубликованного в 2019 году [36]. В нем приняли участие 4745 пациентов, которые перенесли ИМ в течение 30 дней (в среднем 13,5 дней) до включения в исследование, медиана наблюдения составила 22,6 месяцев. Частота наступления событий первичной конечной точки (смерть от ССЗ, реанимационные мероприятия при остановке сердца, ИМ, инсульт, экстренная госпитализация по поводу ишемии миокарда, потребовавшей проведения коронарной реваскуляризации) составила 5,5% для группы приема колхицина и 7,1% для группы плацебо (ОР 0,77 при 95% ДИ 0,61-0,96; $p=0,02$) [36]. В последующем 5522 пациента со стабильной ИБС приняли участие в контролируемом двойном слепом исследовании LoDoCo2. За период наблюдения в 2,4 года выявлено, что частота сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, спонтанный ИМ, ишемический инсульт или ишемия миокарда, потребовавшая проведения коронарной реваскуляризации) была статистически значимо ниже у пациентов, ежедневно получавших стандартную терапию в комбинации с колхицином в дозе 0,5 мг, чем в группе плацебо (6,8% против 9,6% случаев соответственно; ОР 0,69 при 95% ДИ 0,57-0,83; $p<0,001$) [37-39]. Положительное влияние препарата на снижение частоты первичной конечной точки — смерти от ССЗ, ИМ или инсульта (ОР 0,70 при 95% ДИ 0,60-0,83, $P<0,0001$) также подтверждены в метаанализе, включающем 8 рандомизированных клинических исследований [40], и в ряде других работ [30, 41].

Следует отметить, что в обоих вышеупомянутых исследованиях (COLCOT и LoDoCo2), несмотря на уменьшении частоты ишемических осложнений и реваскуляризаций, не было установлено влияния колхицина на общую смертность [38].

Пока еще нет четких представлений связаны ли эти результаты с недостаточной статистической мощностью исследований либо обусловлены "нейтральностью" колхицина в отношении несердечной смертности. Однако, широкие доверительные интервалы показателя смертности в этих исследованиях (LoDoCo2: число смертей в группе лечения было 73 (ОР 1,21; 95% ДИ 0,86-1,71), в COLCOT число смертей 43 (ОР 0,98; 95% ДИ 0,64-1,49) больше свидетельствуют в пользу первой гипотезы [42]. Для более детального изучения этого вопроса требуется проведение дополнительных исследований либо анализ более длительного срока наблюдения пациентов.

Нельзя не упомянуть также о результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COPS (Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome), включивше-

го 795 больных с ОКС [43]. Пациенты, включенные в группу колхицина ($n=396$), принимали его в течение первого месяца в дозе 1 мг в сутки, после чего переходили на дозу 0,5 мг в день. По итогам годового наблюдения установлено, что терапия колхицином не оказала существенного влияния на риск возникновения кардиальных осложнений и сопровождалась высокой смертностью. Однако, если учитывать исключительно смертность от ССЗ, то частота событий в группе колхицина была статистически значимо ниже по сравнению с группой, получавшей плацебо (5,0% против 9,5%; ОР 0,51 при 95% ДИ: 0,29-0,89; $p=0,019$). Исследователи предполагают, что такой результат может быть связан с длительным приемом препарата и дозировкой 1 мг/сут в первые тридцать дней [43]. Анализ результатов показал эффективность раннего назначения препарата, в течение 3 суток после перенесенного ИМ. У пациентов группы колхицина отмечалось снижение частоты развития первичной конечной точки на 48% (95% ДИ 0,32-0,84; $p=0,007$) в отличие от группы больных, лечение которых начиналось позже [43]. Аналогичные данные подтверждены в метаанализе Y. Zhou и соавт [30]. Несмотря на выраженные противовоспалительные свойства колхицина, он обладает преимущественно дозозависимыми побочными эффектами, таким как желудочно-кишечные расстройства, миотоксичность, гематологические реакции (включая тромбоцитопению, нейтропению и в некоторых случаях апластическую анемию) и инфекционные заболевания [24, 27]. Согласно исследованию COLCOT, частота пневмонии как серьезного побочного эффекта была заметно выше в группе колхицина (0,9%), по сравнению с группой плацебо (0,4%) [36]. Важно подчеркнуть, что риск возникновения пневмонии напрямую связан с кумулятивной дозой и продолжительности использования препарата. В рамках упомянутого ранее исследования LoDoCo2 проводилась оценка влияния длительной терапии колхицином на функцию печени, почек, а также уровень креатининфосфокиназы [44]. Прием колхицина сопровождался небольшим повышением уровней аланинаминотрансферазы и креатинфосфокиназы и не оказывал значимого влияния на уровень креатинина крови. Считается, что при отсутствии значительных почечных или печеночных нарушений длительное применение низких доз колхицина является безопасным для пациентов с атеросклерозом [45]. У пациентов с хронической болезнью почек более 3а стадии рекомендуется избегать постоянной терапии колхицином [45]. Известно, что препарат, как и статины, способен провоцировать развитие миопатии, в связи с чем правомерен вопрос безопасности их совместного назначения пациентам с ИБС. Метаанализ крупных плацебо-контролируемых исследований показал, что у пациентов, получавших комбинированное лечение статинами и колхицином ($n=7136$), частота развития миотоксичности была

менее 1%, аналогично показателям группы плацебо (n=7052) [46]. Тем не менее в обзоре, опубликованном Американской кардиологической ассоциацией, наиболее предпочтительной предлагается комбинация колхицина с розувастатином [4, 47]. Таким образом, колхицин действует на многие противовоспалительные пути, что приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых событий, трансформации атеросклеротических бляшек и их уменьшению. В 2023 г. FDA одобрено использование данного препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Колхицин был включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 г., в частности для применения у пациентов с ИБС высокого риска (класс рекомендаций IIb) в рамках комплексной терапии [48-50]. Кроме того, с целью вторичной профилактики его применение предложено в обновленных рекомендациях Американской кардиологической ассоциации, Американской коллегии кардиологов и других профессиональных медицинских обществ по лечению хронической стабильной ишемической болезни сердца 2023 г. (класс рекомендаций IIb) [51] и в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами 2024 г. (класс рекомендаций IIa) [52]. Однако следует помнить, что для безопасного применения колхицина необходим тщательный мониторинг дозы пре-

парата, его лекарственных взаимодействий, а также контроль показателей крови [53].

Заключение

Итак, недавние крупномасштабные клинические исследования в очередной раз подтвердили значимую роль воспаления в патогенезе атеротромботических осложнений. Вместе с тем продемонстрировано, что противовоспалительная терапия, в частности воздействующая на сигнальный путь NLRP3-инфламасома/ИЛ-1 β /ИЛ-6, может стать перспективной стратегией лечения пациентов с атеросклерозом. Однако, есть опасения, что подавление иммунного ответа может спровоцировать рост частоты развития серьезных инфекционных осложнений, что и наблюдалось в исследовании CANTOS с канакинумабом.

В настоящее время доказана эффективность и безопасность низких доз колхицина в профилактике кардиальных осложнений, что свидетельствует о наступлении новой эры в терапии ССЗ. Вместе с тем необходимо продолжать дальнейшие исследования иммуномодулирующих стратегий, направленных на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

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

References / Литература

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076 (In Russ.) [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4076].
3. Aukrust P, Halvorsen B, Yndestad A, et al. Chemokines and cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(11):1909-19. DOI:10.1161/ATVBAHA.107.161240.
4. Eniseeva ES, Protasov KV. Colchicine in patients with coronary heart disease: new possibilities in reduction of the residual inflammatory risk. Siberian Medical Review. 2021;(6):12-21. (In Russ.) [Енисеева Е.С., Протасов К.В. Колхицин у пациентов с ишемической болезнью сердца: новые возможности снижения остаточного воспалительного риска. Сибирское медицинское обозрение. 2021;(6):12-21]. DOI:10.20333/25000136-2021-6-12-21.
5. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. Eur Heart J. 2021;42(28):2745-60. DOI:10.1093/eurheartj/ehab221.
6. Li Y, Zhang Y, Lu J, et al. Anti-inflammatory mechanisms and research progress of colchicine in atherosclerotic therapy. J Cell Mol Med. 2021;25(17):8087-94. DOI:10.1111/jcmm.16798.
7. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2017;24(5):443-51. DOI:10.5551/jat.RV17001.
8. Abdужамалова NM, Karpov AM, Naumov VG. Modern concepts about the role of inflammation in atherosclerosis pathogenesis. Therapist. 2015;(4):57-61 (In Russ.) [Абдузамалова Н.М., Карпов А.М., Наумов В.Г. Современные представления о роли воспаления в патогенезе атеросклероза. Терапевт 2015;(4):57-61].
9. Schwartz RS, Bayes-Genis A, Lesser JR, et al. Detecting vulnerable plaque using peripheral blood: inflammatory and cellular markers. J Interv Cardiol. 2003;16(3):231-42. DOI:10.1034/j.1600-0854.2003.8025.x.
10. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al; PROMINENT, REDUCE-IT, and STRENGTH Investigators. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. Lancet. 2023;401(10384):1293-301. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00215-5.
11. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. Circulation. 1999;100(21):2124-6. DOI:10.1161/01.cir.100.21.2124.
12. Nasonov EL, Popkova TV. Role of interleukin 1 in the development of atherosclerosis. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(Suppl 4):28-34 (In Russ.) [Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза. Научно-практическая ревматология. 2018;56 (Прил. 4):28-34]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-28-34.
13. Ramírez Huaranga MA, Mínguez Sánchez MD, Zarca Díaz de la Espina MÁ, et al. What role does rheumatoid arthritis disease activity have in cardiovascular risk? Reumatol Clin (Engl Ed). 2018;14(6):339-45. DOI:10.1016/j.reuma.2017.03.013.
14. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum. 2005;52(2):402-11. DOI:10.1002/art.20853.
15. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2007;34(5):937-42.
16. Bedeković D, Bošnjak I, Bilić-Čurčić I, et al. Risk for cardiovascular disease development in rheumatoid arthritis. BMC Cardiovasc Disord. 2024;24(1):291. DOI:10.1186/s12872-024-03963-3.
17. Alexeeva E, Shingarova M, Dvoryakovskaya T, et al. Safety and efficacy of canakinumab treatment for undifferentiated autoinflammatory diseases: the data of a retrospective cohort two-centered study. Front Med (Lausanne). 2023;10:1257045. DOI:10.3389/fmed.2023.1257045.
18. Nguyen MT, Fernando S, Schwarz N, et al. Inflammation as a Therapeutic Target in Atherosclerosis. J Clin Med. 2019;8(8):1109. DOI:10.3390/jcm8081109.
19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-31. DOI:10.1056/NEJMoa1707914.
20. Andreotti F, Maggioni AP, Campeggi A, et al. Anti-inflammatory therapy in ischaemic heart disease: from canakinumab to colchicine. Eur Heart J Suppl. 2021;23(Suppl E):E13-E18. DOI:10.1093/eurheartj/soab084.
21. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. N Engl J Med. 2019;380(8):752-62. doi:10.1056/NEJMoa1809798.

22. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R30. DOI:10.1186/ar2383.
23. Samuel M, Tardif JC. Lessons learned from large Cardiovascular Outcome Trials targeting inflammation in cardiovascular disease (CANTOS, CIRT, COLCOT and LoDoCo2). *Future Cardiol*. 2021;17(3):411-4. DOI:10.2217/fca-2021-0027.
24. Chen T, Liu G, Yu B. Colchicine for Coronary Artery Disease: A Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:892588. DOI:10.3389/fcvm.2022.892588.
25. Kofler T, Kurmann R, Lehnich D, et al. Colchicine in Patients With Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e021198. DOI:10.1161/JAHA.121.021198.
26. Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(8):e002128. DOI:10.1161/JAHA.115.002128.
27. Fiolet ATL, Silvius MJM, Opstal TSJ, et al. Short-term effect of low-dose colchicine on inflammatory biomarkers, lipids, blood count and renal function in chronic coronary artery disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237665. DOI:10.1371/journal.pone.0237665.
28. Nidorf M, Thompson PL. Effect of colchicine (0.5 mg twice daily) on high-sensitivity C-reactive protein independent of aspirin and atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(6):805-7. DOI:10.1016/j.amjcard.2006.10.039.
29. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease. A LoDoCo2 Proteomic Substudy. *Circulation*. 2020;142(20):1996-8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050560.
30. Zhou Y, Liu Y, Zeng R, et al. Early long-term low-dosage colchicine and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1194605. DOI:10.3389/fcvm.2023.1194605.
31. Cecconi A, Vilchez-Tschischke JP, Mateo J, et al. Effects of Colchicine on Atherosclerotic Plaque Stabilization: a Multimodality Imaging Study in an Animal Model. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021;14(1):150-60. DOI:10.1007/s12265-020-09974-7.
32. Li W, Lin A, Hutton M, et al. Colchicine promotes atherosclerotic plaque stability independently of inflammation. *bioRxiv* [Preprint]. 2023;2023.10.03.560632. DOI:10.1101/2023.10.03.560632.
33. Schwarz N, Fernando S, Chen YC, et al. Colchicine exerts anti-atherosclerotic and -plaque-stabilizing effects targeting foam cell formation. *FASEB J*. 2023;37(4):e22846. DOI:10.1096/fj.202201469R.
34. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 2):305-16. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.08.013.
35. 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.
36. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. DOI:10.1056/NEJMoa1912388.
37. 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.
38. Liuzzo G, Patrono C. Low-dose colchicine: a new tool in the treatment of chronic coronary disease? Comment on the low-dose colchicine (LoDoCo)2 trial. *Eur Heart J*. 2020;41(40):3880-1. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa782.
39. Mamedov MN, Kanorsky SG. International clinical research in cardiology (2010-2023). M.: Cardioprogress; 2024 (In Russ.) [Мамедов М.Н., Канорский С.Г. Международные клинические исследования в кардиологии (2010-2023 годы). М.: Кардиопроресс; 2024].
40. Akl E, Sahami N, Labos C, et al. Meta-Analysis of Randomized Trials: Efficacy and Safety of Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Interv Cardiol*. 2024;2024:8646351. DOI:10.1155/2024/8646351.
41. Bytyçi I, Bajraktari G, Penson PE, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Efficacy and safety of colchicine in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(4):1520-8. DOI:10.1111/bcp.15041.
42. Banach M, Penson PE. Colchicine and Cardiovascular Outcomes: a Critical Appraisal of Recent Studies. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(7):32. DOI:10.1007/s11883-021-00932-5.
43. Tong DC, Quinn S, Nasis A, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-900. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050771.
44. van Broekhoven A, Mohammadnia N, Silvius MJM, et al. The Effect of Years-Long Exposure to Low-Dose Colchicine on Renal and Liver Function and Blood Creatinine Kinase Levels: Safety Insights from the Low-Dose Colchicine 2 (LoDoCo2) Trial. *Clin Drug Investig*. 2022;42(11):977-85. DOI:10.1007/s40261-022-01209-8.
45. Nidorf SM, Ben-Chetrit E, Ridker PM. Low-dose colchicine for atherosclerosis: long-term safety. *Eur Heart J*. 2024;45(18):1596-1601. DOI:10.1093/eurheartj/ehae208.
46. Andreis A, Imazio M, Avondo S, et al. Adverse events of colchicine for cardiovascular diseases: a comprehensive meta-analysis of 14 188 patients from 21 randomized controlled trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021;22(8):637-44. DOI:10.2459/JCM.0000000000001157.
47. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Hypertension; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Council on Functional Genomics and Translational Biology. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(21):e468-e495. DOI:10.1161/CIR.0000000000000456.
48. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-37. DOI:10.1093/eurheartj/ehab484.
49. Aldana-Bitar J, Golub IS, Moore J, et al. Colchicine and plaque: A focus on atherosclerosis imaging. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;84:68-75. DOI:10.1016/j.pcad.2024.02.010.
50. Nidorf SM. Seeing Colchicine in a New Light: Repurposing Low-dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Clin Ther*. 2023;45(11):1029-33. DOI:10.1016/j.clinthera.2023.07.007.
51. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al; Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. 2023;148(9):e9-e119. DOI:10.1161/CIR.0000000000001168.
52. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;29(45(36)):3415-37. DOI:10.1093/eurheartj/ehae177.
53. Moras E, Subramanian L, Romeo F, et al. Role of Colchicine in Cardiovascular Disorders. *Cardiol Rev*. 2024. DOI:10.1097/CRD.0000000000000723. Online ahead of print.

Сведения об Авторах/About the Authors

Абдузамалова Наргиз Магомедгусеновна [Nargiz M. Abduzhamalova]
eLibrary SPIN 6694-1340, ORCID 0009-0004-5446-3358

Мамедов Мехман Ниязиевич [Mehman N. Mamedov]
eLibrary SPIN 6631-9718, ORCID 0000-0001-7131-8049

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Лipoprotein(a), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск

Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

В конце XX века установлен вклад гиперлипопротеинемии(a) в раннее появление и тяжелое течение атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий, показана его взаимосвязь с развитием стеноза аортального клапана. Результаты эпидемиологических исследований позволяют определить липопротеин(a) (Лп(a)) как новую мишень диагностики, профилактики и фармакотерапии атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Атерогенность Лп(a) выше, чем липопротеинов низкой плотности в 6 раз и может быть причиной быстро прогрессирующего и раннего атеросклероза. Консенсус Европейского общества атеросклероза 2022 года определил пороговое значение Лп(a) для "исключения" риска атеросклеротических ССЗ менее 30 мг/дл. Диапазон значений Лп(a) между 30 мг/дл и 50 мг/дл создают так называемую "серую зону" когда следует учитывать возможный риск, связанный с Лп(a), а также другие факторы риска ССЗ. При значении Лп(a) >180 мг/дл риск ССЗ эквивалентен риску пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. В данном обзоре обсуждаются генетические и патофизиологические свойства Лп(a), а также эпидемиологические данные, демонстрирующие его влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость. Экстракорпоральные методы удаления избытка Лп(a) из сыворотки крови являются в настоящее время единственным доказанным вариантом коррекции данной дислипидемии. Каскадная плазмафильтрация способствует снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и Лп(a) более чем на 60%, а также снижению уровня окисленных фосфолипидов в плазме. Согласно отечественным рекомендациям 2023 года, критериями для проведения экстракорпорального лечения является уровень Лп(a) >50,0 мг/дл. Приводятся рекомендации по скринингу и лечению пациентов с повышенным уровнем Лп(a), а также спектр разрабатываемых фармакотерапевтических препаратов для снижения его уровня в крови.

Ключевые слова: аортальный стеноз, атеросклероз, лечение, липопротеин(a), плазмафильтрация, прогноз, сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск.



Для цитирования: Полякова Е. А., Халимов Ю. Ш., Баженова Е. А., Бахер Т. М. Лipoprotein(a), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):559-565. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3080. EDN QZQZAN

Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk

Polyakova E. A., Khalimov Yu. S., Bazhenova E. A., Bakher T. M.

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

At the end of the 20th century, the contribution of hyperlipoproteinemia (a) to early development and severity of coronary, cerebral and peripheral artery atherosclerosis was established, and its association with the development of aortic valve stenosis was shown. The results of epidemiological studies allow us to consider lipoprotein(a) (Lp(a)) as a new target for the diagnosis, prevention and pharmacotherapy of atherosclerotic cardiovascular diseases. The atherogenicity of Lp(a) is 6 times higher than that of low-density lipoproteins and can be the cause of early and rapid progression of atherosclerosis. The 2022 European Atherosclerosis Society statement stated that the threshold value of Lp(a) for "excluding" the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases is less than 30 mg/dL. The range of Lp(a) values between 30 mg/dL and 50 mg/dL creates the so-called "grey zone" when the possible risks associated with Lp(a) and other cardiovascular risk factors should be considered. At Lp(a) values >180 mg/dL, the risk of cardiovascular diseases is equivalent to the risk of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. This review will discuss the genetic and pathophysiological properties of Lp(a), and the epidemiological data demonstrating its effect on cardiovascular morbidity. Extracorporeal methods for removing excess Lp(a) from blood serum are currently the only proven option to correct this dyslipidemia. Cascade plasmafiltration helps reduce LDL-cholesterol and Lp(a) levels by more than 60%, as well as to decrease the level of oxidized phospholipids in plasma. It should be noted that according to 2023 domestic recommendations, the criteria for extracorporeal treatment are Lp(a) >50.0 mg/dL. The review provides recommendations for screening and treatment of patients with elevated Lp(a) levels, as well as a range of pharmacotherapeutic drugs being developed to reduce its level in the blood.

Keywords: aortic stenosis, atherosclerosis, treatment, lipoprotein(a), plasmafiltration, prognosis, cardiovascular diseases, cardiovascular risk.

For citation: Polyakova E. A., Khalimov Yu. S., Bazhenova E. A., Bakher T. M. Lipoprotein(a), atherosclerosis and cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):559-565. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3080. EDN QZQZAN

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): polyakova_ea@yahoo.com

Received/Поступила: 09.07.2024

Review received/Рецензия получена: 16.07.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

В настоящее время атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), принявшие характер эпидемии, являются основной причиной смертности как в мире, так и в Российской Федерации [1-3]. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и прогноз течения атеросклероза во многом зависят от контроля и достижения целевых показателей как холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), так и холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности [3]. Тем не менее, даже при исходно невысоком уровне ХС ЛНП и регулярной гиполипидемической терапии, возможно прогрессирование атеросклероза [3, 4]. Одной из причин распространения атеросклеротического процесса и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)) [4, 5].

Лп(а) впервые был описан К. Berg в 1963 г. как одна из модификаций ЛНП [5]. Более поздние исследования показали, что Лп(а) и ЛНП — это разные частицы, так как относятся к разным классам¹. До настоящего времени существуют различные подходы к терминологии, применяемой для этого макромолекулярного комплекса. Многие исследователи придерживаются термина липопротеин(а), а часть — считают, что необходимо использовать формулировку "липопротеид(а)". В отечественной и зарубежной литературе наиболее распространено использование термина "липопротеин(а)", так как комплекс является представителем класса сложных белков, простетическая группа которых представлена липидом.

По оценкам популяционных исследований 20-30% населения планеты имеют повышенные уровни Лп(а) в сыворотке крови [6]. Генетические и эпидемиологические исследования показали роль этого липопротеина в повышении заболеваемости АССЗ [7]. Так, по данным консенсуса Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) 2022 г., каждый пятый человек в мире подвержен риску развития АССЗ, ассоциированному с высоким уровнем Лп(а) в крови [8].

Несмотря на то, что открытие Лп(а) датируется 1963 г., интерес к нему как к мишени управления сердечно-сосудистым риском (ССР) растет, и в последние годы ведется разработка потенциальных лекарственных методов лечения [7]. Гиперлипидемия(а) находит отражение в рекомендациях Американской кардиологической ассоциации, Американской коллегии кардиологов как фактор, повышающий риск развития АССЗ [9]. Осенью 2022 года EAS опубликовало согласительный документ о роли Лп(а) как в повышении риска АССЗ, так и аортального стеноза, а Национальная липидная ассоциация в 2022 г. опубликовала заявление о необходимости внедрения оценки Лп(а) в широкую клиническую практику

[6, 9, 10]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества "Нарушения липидного обмена" 2023 г. также отдельное внимание уделено гиперлипидемии(а), пороговым значениям для определения ССР и подходам к коррекции данного нарушения [3]. По состоянию на апрель 2024 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) не одобрило ни одного лекарственного препарата для снижения уровня Лп(а) в крови, наряду с этим, изменение образа жизни оказывает незначительное влияние на уровень этого липопротеина². Клинические исследования лекарственных препаратов для снижения уровня Лп(а) фазы I завершены, фазы II и III продолжаются, а Лп(а) становится новой целью для снижения риска и заболеваемости ССЗ во всем мире, особенно у лиц без факторов риска или с контролируемыми факторами риска [11-14]. Исследование уровня Лп(а) в сыворотке крови имеет решающее значение для персонализированной модификации факторов риска, направленной на снижение глобального бремени ССЗ [15].

В данном обзоре рассмотрены генетические и патофизиологические свойства Лп(а), а также эпидемиологические данные, демонстрирующие его влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость. Приведены рекомендации по скринингу и лечению пациентов с повышенным уровнем Лп(а), а также спектр разрабатываемых фармакотерапевтических препаратов для снижения его уровня в крови [12, 14, 15].

Генетические аспекты Лп(а)

Содержание Лп(а) в крови детерминировано генетически и не зависит от статуса курения, наличия сахарного диабета, артериальной гипертензии и других факторов риска. Прием статинов не влияет на уровень Лп(а) [8, 12].

Концентрация Лп(а) преимущественно определяется генетической изменчивостью локуса *LPA*. Экспрессия гена *LPA* полностью проявляется к 2 годам, а уровень Лп(а) в крови устанавливается к 5 годам жизни человека [6]. Большая часть изменчивости концентрации Лп(а) в крови связана с полиморфизмом повторов крингл-домена IV (*KIV*) [12]. Согласно литературным данным, концентрация Лп(а) может быть связана и с другими генами (*APOE*, *CE7P* и *APOH*) [12]. Оценку риска, связанного с Лп(а), достаточно проводить путем измерения концентрации этого липопротеина в крови, а текущий консенсус EAS уточняет, что генотипирование гена *LPA* и исследование размера экспрессируемой изоформы апо(а) дополнительной ценности не имеют, являясь к тому же дорогостоящими [6, 7]. Однако постепенное накопление результатов исследований по генотипированию гена *LPA* может в дальнейшем способствовать

¹ Khovichunkit W. Lipoprotein(a). 2023. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK596274/>

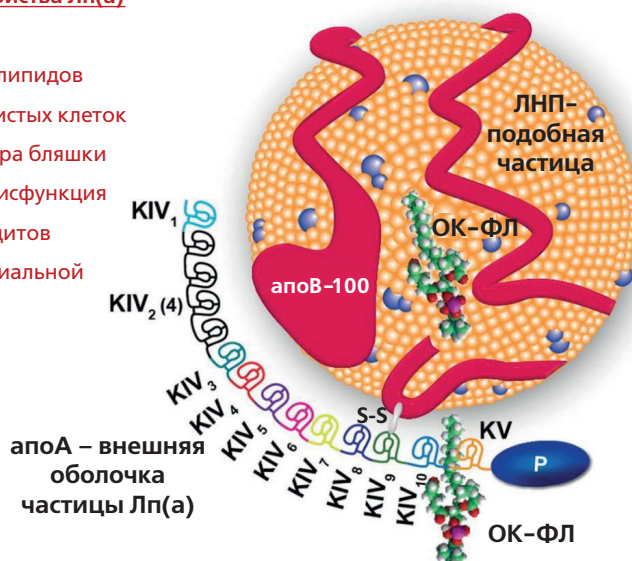
² <https://dps.fda.gov/ndc>.

Проатерогенные свойства Лп(а)

- ↑ Окисления фосфолипидов
- ↑ Образование пенистых клеток
- ↑ Рост липидного ядра бляшки
- ↑ Эндотелиальная дисфункция
- ↑ Хемотаксис моноцитов
- ↑ Воспаление артериальной стенки
- ↑ Кальцификация

Протромботические свойства Лп(а)

- ↓ Активация плазминогена
- ↓ Фибринолиз
- ↓ Ингибитор пути тканевого фактора
- ↑ Ингибитор активации плазминогена 1 типа
- ↑ Активность тромбоцитов



апоА — аполипопротеин А, апоВ-100 — аполипопротеин В-100, KIV — крингл-домен IV типа, KV — крингл-домен V типа, Лп(а) — липопротеин(а), ЛНП — липопротеин низкой плотности, ОК-ФЛ — окисленные фосфолипиды, Р — протеазоподобный домен, S-S — дисульфидный мостик

Рисунок 1. Структура липопротеина(а) (адаптировано из [7], согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)).

индивидуализации расчёта ССР, так варианты гена *LPA* уже включены в полигенные шкалы оценки ССР у больных с ишемической болезнью сердца [15].

Структура Лп(а), вклад в атерогенез и аортальный стеноз

Лп(а) состоит из двух компонентов: аполипопротеина В-100, содержащего липопротеин, аналогичный ЛНП, и соединенного через дисульфидный мостик с аполипопротеином(а) (апо(а)) (рис. 1).

Апо(а) представляет собой белок, кодируемый геном *LPA*, гомологичный плазминогену [7]. Апо(а) по своей структуре представлен доменами, называемыми "kringle", (криндель, англ.), которые, собственно, и сходны с аналогичными доменами плазминогена. Плазминоген содержит крингл-домены IV типа, но в Лп(а) обнаружены крингл-домены IV (KIV) и V типов. В апо(а) присутствуют десять подтипов KIV. Каждый подтип имеет одну копию, за исключением KIV2, число копий которого может широко варьировать и вызывать гетерогенность молекулярной массы апо(а) в популяции. Количество повторов KIV2 генетически кодируется вариантами локуса *LPA* [12]. Более повторяющиеся домены KIV2 приводят к формированию более крупных изоформ Лп(а) и снижению атерогенности по сравнению с меньшим количеством повторов KIV2 (малые изоформы Лп(а)) [7].

Точный патофизиологический механизм атерогенеза и развития аортального стеноза на фоне высокого Лп(а) неизвестен. Некоторые данные свидетельствуют о том, что атерогенность Лп(а) в 6 раз выше, чем атерогенность ХС ЛНП, и может быть опосредована не только его ускоренным накоплением в атеросклеротической бляшке, но и участием в клеточной передаче сигналов [6]. Кроме того, Лп(а) способствует повышению активности хронического субклинического воспаления и прогрессирования роста атеросклеротической бляшки, в том числе из-за его взаимодействия с окисленными фосфолипидами [7]. В плазме крови окисленные фосфолипиды преимущественно переносятся Лп(а) посредством ковалентного присоединения к апо(а), таким образом, поддерживая хроническое воспаление, атерогенез и процессы кальцификации [15]. Кроме того, апо(а) содержит протеазоподобный домен, гомологичный плазминогену, и теоретически может ингибировать фибринолиз, тем самым увеличивая риск тромбоза [7]. Однако исследования *ex vivo* у человека не продемонстрировали какого-либо влияния снижения Лп(а) на фибринолитическую активность плазмы крови [13]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что повышение Лп(а) не является фактором риска венозных тромбозов и нарушений фибринолиза [1]. Наряду с этим процессы развития и прогрессирования аортального стеноза у пациентов с высоким уровнем Лп(а) могут быть ассоциированы со способ-

ностью этого липопротеина проникать через интиму створок аортального клапана, вызывая воспаление и кальцификацию с последующей деформацией створок [15].

У кого необходимо исследовать уровень Лп(а) в крови?

Российские, европейские и американские рекомендации предписывают измерять Лп(а) хотя бы один раз в жизни у всех лиц старше 18 лет для своевременного выявления повышенного риска ССЗ, что также отражено и в консенсусе EAS 2022 г. [3, 9]. Лицам моложе 18 лет исследование Лп(а) в крови рекомендуется при наличии ранних проявлений атеросклероза, при наличии АССЗ, семейном анамнезе ранних АССЗ у родственников или при известном семейном анамнезе гиперлипопротеинемии(а) [3]. Если известно, что у члена семьи выявлена семейная гиперхолестеринемия с повышением уровня Лп(а) в крови и/или АССЗ, развившееся в молодом возрасте, то рекомендовано проведение каскадного скрининга родственников с определением данного липопротеина в крови [6, 9].

На основе согласительного документа EAS разработано клиническое руководство по оценке индивидуального риска в зависимости от уровня Лп(а) в крови, которое доступно в виде калькулятора на сайте общества и рекомендовано к использованию как врачами, так и пациентами [3].

Современные подходы к коррекции гиперлипопротеинемии(а)

Учитывая возросшую осведомленность врачей и охват лабораторным тестированием содержания Лп(а) в сыворотке крови пациентов, перед клиницистами встает вопрос об интерпретации результатов и способах коррекции в случае выявления гиперлипопротеинемии(а). Для эффективного управления данным фактором риска, необходимо достоверное измерение уровня Лп(а) в крови, оценка факторов, влияющих на концентрацию Лп(а), понимание пороговых значений Лп(а), при которых возрастает ССР, когда необходимость коррекции его уровня становится очевидной.

Оптимальным уровнем Лп(а) в сыворотке крови в зависимости от единиц измерения считается значение $<0,3$ г/л, <30 мг/дл или 75 нмоль/л. В соответствии с клиническими рекомендациями "Нарушения липидного обмена", 2023 г., уровень Лп(а) >50 мг/дл ассоциируется с увеличением ССР [3, 9].

Негенетические факторы также могут способствовать вариабельности концентрации данного липопротеина в крови. Большинство традиционных факторов риска существенно не влияет на содержание Лп(а) в крови. Тенденцию к более низкому уров-

ню Лп(а) в крови можно проследить у пациентов на фоне низкоуглеводной диеты и с высоким содержанием полиненасыщенных жиров в рационе, а также при таких состояниях, как гипертиреоз, прием менопаузальной гормональной терапии, тяжелая печеночная недостаточность, выраженный воспалительный процесс (сепсис) [6, 12].

Вместе с тем, прием тиреостатических препаратов или радиоактивного йода, наоборот, увеличивает содержание Лп(а) на 20-25%, а заместительная терапия гипотиреоза снижает Лп(а) на 5-20% [7, 13]. Факторы, способствующие повышению уровня Лп(а), включают высокоуглеводную диету и употребление насыщенных жиров, гипотиреоз, нефротический синдром и беременность [7, 15, 16]. Поэтому, в ряде клинических ситуаций стоит оценивать Лп(а) повторно, например, когда первичная оценка была проведена во время острого воспалительного процесса.

В случае повышения уровня Лп(а) в крови с целью первичной профилактики АССЗ необходимо оценить 10-летний и пожизненный риск с помощью шкал риска для конкретного региона проживания пациента, например, SCORE2 [3]. Для рестратификации риска необходимо рассмотреть возможность оценки индекса коронарного кальция с помощью компьютерной томографии сердца у пациентов с пограничным или промежуточным 10-летним риском АССЗ [3, 9]. Также с целью первичной профилактики необходимо модифицировать основные факторы ССР, включая дислипидемию, артериальную гипертензию, ожирение, курение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет.

В целях вторичной профилактики АССЗ у больных с гиперлипопротеинемией(а) и в сочетании с нецелевым уровнем ХС ЛНП необходимо назначение высокоинтенсивной терапии статинами, возможно, в сочетании с эзетимибом, а в случае их неэффективности рассмотреть возможность назначения пропротеин конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9)-таргетных препаратов (эволюкумаб, алирокумаб, инклисиран) [3, 9]. Кроме коррекции содержания ХС ЛНП в сыворотке крови у пациентов с АССЗ и уровнем Лп(а) >50 мг/дл, следует рассмотреть возможность проведения каскадной плазмофильтрации [3]. Также необходимо проводить модификацию основных факторов риска рецидива ССЗ, включая все выше перечисленные факторы риска. Средства фармакотерапии гиперлипопротеинемии(а) находятся на стадии клинических исследований.

Порог Лп(а), повышающий риск АССЗ

В более ранних рекомендациях и консенсусных документах пороговым значением уровня Лп(а) в сыворотке крови считался уровень 50 мг/дл или выше, который было рекомендовано использовать в качестве признака, повышающего 10-летний риск

ACC3 [6]. Консенсус EAS 2022 г. определил пороговое значение Лп(а) для "исключения" риска ACC3 менее 30 мг/дл [6]. Диапазон значений Лп(а) между 30 мг/дл и 50 мг/дл – так называемая "серая зона" когда следует учитывать возможный риск, связанный с Лп(а), а также другие факторы риска ССЗ [3, 6]. При значении Лп(а) >180 мг/дл риск ССЗ эквивалентен риску пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [3].

Способы коррекции гиперлипопротеинемии(а)

В настоящее время не существует лекарственных препаратов, одобренных для целевого воздействия на уровень Лп(а). Коррекция образа жизни не приводит к существенным изменениям Лп(а) [7]. Учитывая эти реалии, рекомендуется агрессивная коррекция модифицируемых ССР с акцентом на индивидуальное для каждого пациента управление уровнем ХС ЛНП, артериального давления, глюкозы в крови, массы тела, повышение физической активности и диеты.

Существуют противоречивые данные о влиянии терапии статинами на содержание Лп(а) в сыворотке крови. Так, величина эффекта варьировала от снижения Лп(а) на 13% (95% доверительный интервал (ДИ) 10-15%) в исследовании CARDS, когда пациенты получали терапию аторвастатином, до обратного эффекта – увеличения уровня Лп(а) на 15% (95% ДИ 13-17%) в Скандинавском исследовании 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) [17, 18]. Вместе с тем, метаанализ 2018 г. не показал какого-либо значимого эффекта терапии статинами на уровень Лп(а) [18]. Несмотря на то, что статины могут незначительно повышать уровни Лп(а), их не следует отменять или снижать дозу у пациентов с повышением Лп(а) в крови, т.к. контроль и достижение целевых значений ХС ЛНП, преобладают над любым потенциальным риском, связанным с увеличением Лп(а) [19].

Существуют данные о влиянии моноклональных антител к PCSK9 (эволюкумаб и алирокумаб) на уровень Лп(а). Степень снижения ССР была наибольшей у пациентов с более высокими исходными показателями Лп(а) в крови. Например, в исследовании FOURIER была проведена стратификация участников по исходному содержанию Лп(а) выше или ниже 120 нмоль/л. У лиц с уровнем Лп(а) >120 нмоль/л, снижение абсолютного риска, при терапии эволюкумабом по сравнению с плацебо, составило 2,41%, а число пациентов, нуждающихся в лечении за 3 года, составило 41 против 1,41% и 71, в случае, если исходный уровень Лп(а) был ниже 120 нмоль/л [20]. Следует отметить, что в данном исследовании на фоне терапии эволюкумабом уровень Лп(а) в сыворотке крови снизился на 27%.

Подобное снижение ССР наблюдали в исследовании ODYSSEY OUTCOMES при содержании Лп(а) >60 мг/дл [21]. Ассоциированное с терапией алирокумабом снижение Лп(а) было независимо связано с более низким риском общих сердечно-сосудистых событий: снижение Лп(а) на 5 мг/дл сопровождалось снижением частоты острых сердечно-сосудистых событий на 2,5% [22].

Также существуют данные о влиянии инклизирана (малая интерферирующая РНК, направленная на деградацию матричной РНК PCSK9), на содержание Лп(а). Так, в исследовании отечественных авторов ко 2-му месяцу терапии инклизираном уровень Лп(а) снизился на 27,8%, а через 1 месяц после второй инъекции (4-й месяц от начала терапии) снижение было чуть менее существенным, но также значимым, и составило 13,9% от исходного [23], что согласуется с данными К.К. Ray и соавт., согласно которым инклизиран способствовал снижению Лп(а) на 18,6% от исходного уровня [24].

В целом, PCSK9-таргетная терапия не имеет прямого показания для лечения гиперлипопротеинемии(а). Данных, подтверждающих рутинное ее использование с целью коррекции гиперлипопротеинемии(а) в сыворотке крови, в настоящее время недостаточно.

Экстракорпоральные методы удаления избытка Лп(а) из сыворотки крови являются в настоящее время единственным доказанным вариантом коррекции данной дислипидемии [3, 9]. Каскадная плазмофильтрация способствует снижению уровня ХС ЛНП и Лп(а) более чем на 60%, а также снижению уровня окисленных фосфолипидов в плазме [1]. Нужно отметить, что согласно отечественным клиническим рекомендациям 2023 г., критериями для проведения экстракорпорального лечения пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией является уровень холестерина ЛНП >5,0 ммоль/л и уровень Лп(а) >50,0 мг/дл [3].

Терапия ниацином также сопровождается снижением содержания Лп(а) в крови на 20-25%, но не рекомендована в качестве способа лечения данной дислипидемии из-за отсутствия достаточной доказательной базы и существенных побочных эффектов [25]. Вместе с тем, исследований эффективности и безопасности ниацина в популяции лиц с повышенным уровнем Лп(а) не проводилось.

Эзетимиб, фибраты и бемпедоевая кислота не оказывают значительного влияния на уровень Лп(а) в крови [26, 27].

Данных о необходимости назначения ацетилсалициловой кислоты пациентам с гиперлипопротеинемией(а) в настоящее время недостаточно и, по меньшей мере, должно определяться категорией ССР конкретного пациента [10, 13].

Повышенное содержание Лп(а) в сыворотке крови взаимосвязано с ранее диагностированным или впервые выявленным кальцинированным аортальным стенозом [8]. Нужно отметить, что на сегодняшний день не существует фармакотерапевтического

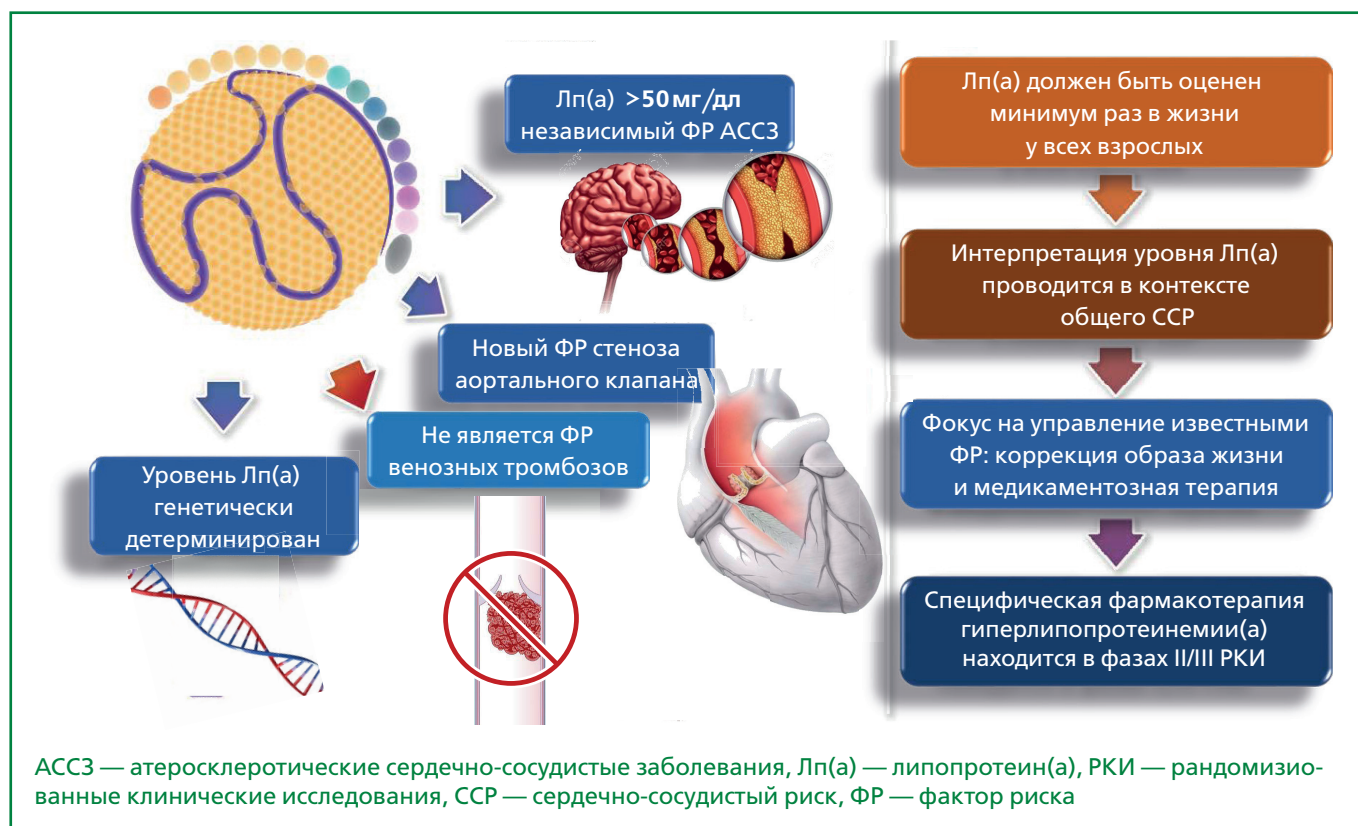


Рисунок 2. Липопротеин(а) как фактора глобального сердечно-сосудистого риска (адаптировано из [8], согласно Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>))

подхода, способного замедлить прогрессирование аортального стеноза. Лечение симптомного и тяжело-го аортального стеноза заключается в хирургическом вмешательстве или транскатетерной имплантации аортального клапана. Разработка и использование препаратов, которые эффективно и безопасно снижали бы уровень Лп(а) в крови, предотвращая или замедляя прогрессирование аортального стеноза, крайне востребованы, особенно на ранних стадиях.

Перспективы фармакотерапии и управления ССР, ассоциированным с гиперлипопротеинемией(а)

Снижение риска ССЗ за счет коррекции содержания Лп(а) представляет собой одну из наиболее многообещающих терапевтических задач первичной и вторичной профилактики в XXI веке. Перспективы диагностики и лечения гиперлипопротеинемии(а) включают:

1. Расширение возможностей рутинного исследования уровня Лп(а) (рис. 2) [3, 8, 9]:

- Все взрослые с установленным АССЗ;
- Все взрослые с ранним семейным анамнезом АССЗ;
- Лица в возрасте до 18 лет с ишемическим инсультом в анамнезе, семейным анамнезом раннего

АССЗ или известным семейным анамнезом с высоким уровнем Лп(а);

- Скрининг всех лиц старше 18 лет один раз в жизни на основании отечественных клинических рекомендаций.

2. Результаты текущих рандомизированных клинических исследований II и III фаз по оценке сердечно-сосудистых исходов у больных с гиперлипопротеинемией(а) при назначении таргетной терапии, основанной на принципе РНК интерференции и редактировании генома (рис. 2) [28, 29]:

- Рандомизированные клинические исследования фармакотерапии, снижающей уровень Лп(а) (пелакарсен, олпасиран);
- Рандомизированные клинические исследования влияния препаратов (пелакарсен, олпасиран), снижающих уровень Лп(а), на развитие и/или прогрессирование стеноза аортального клапана.

Заключение

Повышение уровня Лп(а) в сыворотке — независимый фактор риска АССЗ и аортального стеноза. Применение таргетной фармакотерапии, снижающей синтез Лп(а) в печени, будет возможно в ближайшие годы после завершения рандомизированных

клинических исследований, однако имеющиеся работы и данные менделевской рандомизации свидетельствуют о важности и необходимости управления данным типом дислипидемии. Фармакотерапия, демонстрирующая, что коррекция гиперлипопротеинемии(а) приводит к снижению бремени сердечно-сосудистых осложнений, станет очередным прорывом в профилактической кардиологии и позволит снизить сердечно-сосудистый риск. До того, как подобное лечение станет доступным, необходимо повышать осведомленность врачей о негативном влиянии высокого уровня Лп(а) и необходимости рутинного тестирования взрослого населения для своевременного выяв-

ления групп риска развития АССЗ, аортального стеноза и своевременного определения показаний для проведения каскадной плазмодифльтрации.

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

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Funding: The study was performed with the support of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

References / Литература

- Boytsov SA, Pogossova 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.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471 (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471 (In Russ.) [Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol. 1998;82(12A):57U-66U; discussion 86U. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00954-0.
- Berg K. A new serum type system in man—the Lp system. Acta Pathol Microbiol Scand. 1963;59:369-82. DOI:10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x.
- Kenet G, Lutkhoff LK, Albisetti M, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Circulation. 2010;121(16):1838-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.913673.
- Tasdighi E, Adhikari R, Almaadawy O, et al. LP(a): Structure, Genetics, Associated Cardiovascular Risk, and Emerging Therapeutics. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2024;64:135-57. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-031023-100609.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925-46. DOI:10.1093/eurheartj/ehac361.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082–e1143. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.002.
- Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2019;13(3):374-92. DOI:10.1016/j.jacl.2019.04.010.
- Small AM, Pournamdari A, Melloni GEM, et al. Lipoprotein(a), C-Reactive Protein, and Cardiovascular Risk in Primary and Secondary Prevention Populations. JAMA Cardiol. 2024;9(4):385-91. DOI:10.1001/jamacardio.2023.5605.
- Nicholls SJ, Nissen SE, Fleming C, et al. Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(11):1042-53. DOI:10.1001/jama.2023.16503.
- Laffin LJ, Nissen SE. Lp(a) — an overlooked risk factor. Trends Cardiovasc Med. 2024;34(3):193-9. DOI:10.1016/j.tcm.2023.01.003
- Frampton JE. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2023;23(2):219-30. DOI:10.1007/s40256-023-00568-7.
- Manikpurage HD, Paulin A, Girard A, et al. Contribution of Lipoprotein(a) to Polygenic Risk Prediction of Coronary Artery Disease: A Prospective UK Biobank Analysis. Circ Genom Precis Med. 2023;16(5):470-7. DOI:10.1161/CIRCGEN.123.004137.
- Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. Curr Atheroscler Rep. 2024;26(3):7582. DOI:10.1007/s11883-024-01187-6.
- Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). J Lipid Res. 2012;53(5):1000-11. DOI:10.1194/jlr.P021113.
- Berg K, Dahlen G, Christophersen B, et al. Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Clin Genet. 1997;52(5):254-61. DOI:10.1111/j.1399-0004.1997.tb04342.x.
- Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. Lancet. 2018;392(10155):1311-20. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31652-0.
- O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. Circulation. 2019;139(12):1483-92. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
- Szarek M, Bittner VA, Aylward P, et al; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by aliocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2020;41(44):4245-55. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa649.
- Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of aliocumab on lipoprotein(a) and cardiovascular risk after acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):133-44. DOI:10.1016/j.jacc.2019.10.057.
- Polyakova EA, Lapin SV, Mazing AV, et al. Inclisiran use in clinical practice in patients with dyslipidemia: first results. RMJ. 2023;(9):18-29 (In Russ.) [Полякова Е. А., Лапин С. В., Мазинг А. В. и др. Первые результаты применения инклисирана в клинической практике у пациентов с дислипидемией. РМЖ. 2023;(9):18-29].
- Ray KK, Kallend D, Koenig W, et al. 6 monthly inclisiran and atherogenic lipoprotein reductions in Orion-11. JACC. 2020;75(11_Supplement_1):1853. DOI:10.1016/S0735-1097(20)32480-3.
- AIM-HIGH Investigators; Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011;365(24):2255-67. DOI:10.1056/NEJMoa1107579.
- Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Watts GF, et al; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. BMC Med. 2017;15(1):22. DOI:10.1186/s12916-017-0787-7.
- Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. J Clin Lipidol. 2015;9(3):295-304. DOI:10.1016/j.jacl.2015.03.003.
- Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA conjugates: leading the way for delivery of RNAi therapeutics. Nucleic Acid Ther. 2018;28(3):109-18. DOI:10.1089/nat.2018.0736.
- Nair JK, Attarwala H, Sehgal A, et al. Impact of enhanced metabolic stability on pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-siRNA conjugates. Nucleic Acids Res. 2017;45(19):10969-77. DOI:10.1093/nar/gkx818.

Сведения об Авторах/About the Authors

Полякова Екатерина Анатольевна [Ekaterina A. Polyakova]
eLibrary SPIN 3880-4457, ORCID 0000-0002-3231-6152
Халимов Юрий Шавкатович [Iurii S. Khalimov]
eLibrary SPIN 7315-6746, ORCID 0000-0002-7755-7275

Баженова Елена Анатольевна [Elena A. Bazhenova]
eLibrary SPIN 2013-1421, ORCID 0000-0003-1419-6860
Бахер Тимур Мохамедович [Timur M. Bakher]
ORCID 0009-0001-3305-5716

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии (РЭГГИ): призыв к действию

Чубыкина У. В.^{1*}, Ежов М. В.¹, Соколов А. А.¹, Васильев П. А.², Иванова О. Н.²,
Захарова Е. Ю.²

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Москва, Россия

²Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова, Москва, Россия

Гипертриглицеридемия (ГТГ) ассоциирована с увеличением риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, панкреатита и смертности от всех причин. При этом риск возрастает по мере увеличения уровня триглицеридов и наиболее значим при экстремальной ГТГ (концентрация триглицеридов более 10 ммоль/л). По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации, распространенность экстремальной ГТГ варьирует в пределах 0,1-0,2% (от 146 до 292 тысяч россиян). Экстремальная ГТГ может иметь моногенный и полигенный (многофакторный) характер, что определяет клиническое течение заболевания. Регистры являются одной из наиболее оптимальных моделей при изучении течения заболевания, поскольку могут включать информацию о клинических, лабораторно-инструментальных, молекулярных данных пациентов с определенной патологией, и дают возможность проводить анализ этой информации с последующей разработкой и интеграцией в клиническую практику улучшенной модели диагностики и лечения. Создание регистра экстремальной ГТГ способствует углублению знания о природе гиперлипидемии, территориальных особенностях распространения и фенотипического проявления заболевания в нашей стране, позволит организовать качественный и унифицированный сбор информации о пациентах. Полученные в рамках регистрового наблюдения данные способствуют совершенствованию подходов к диагностике и мониторингу больных с экстремальной ГТГ в практическом звене здравоохранения. Цель обзора – освещение актуальной информации по диагностике, наблюдению и лечению пациентов с экстремальной ГТГ и уведомление о создании российского Регистра Экстремальной Гипертриглицеридемии (РЭГГИ).

Ключевые слова: триглицериды, регистр, экстремальная гипертриглицеридемия, липидные центры, сердечно-сосудистые заболевания, панкреатит, хиломикронемия, полигенная гипертриглицеридемия.



Для цитирования: Чубыкина У. В., Ежов М. В., Соколов А. А., Васильев П. А., Иванова О. Н., Захарова Е. Ю. Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии (РЭГГИ): призыв к действию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):566-573. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3098. EDN GMFOKM

Russian extreme hypertriglyceridemia registry (REGGI): a call to action

Chubykina U. V.^{1*}, Ezhov M. V.¹, Sokolov A. A.¹, Vasiliev P. A.², Ivanova O. N.², Zakharova E. Y.²

¹E. I. Chazov National Medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

²N. P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Hypertriglyceridemia (HTG) is associated with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease, pancreatitis developing, and all-cause mortality. The risk escalates with rising triglyceride levels and is most significant in extreme HTG (triglycerides above 10 mmol/L). According to epidemiological studies in the Russian Federation, the extreme HTG prevalence varies between 0.1-0.2% (affecting 146,000 to 292,000 Russians). Extreme HTG can be monogenic or polygenic (multifactorial), this determines the clinical course of the disease. Registries are among the most effective models for studying disease development, as they can compile information on clinical, laboratory, instrumental, and molecular data from patients with specific pathologies, and enable analysis of this data and the subsequent development and integration of improved diagnostic and treatment models into clinical practice. The establishment of a registry for extreme HTG will deepen our understanding of the hyperlipidemia nature, regional characteristics of its prevalence, and the phenotypic manifestation of the disease in our country. It will also facilitate the organized and standardized collection of patient information. Data obtained through registry monitoring will enhance diagnostic and monitoring approaches for patients with extreme HTG in practical healthcare settings. The purpose is to present current information on the diagnosis, monitoring, and treatment of patients with extreme HTG, and to announce the creation of the Russian Extreme hypertriglyceridemia reGIstry (REGGI).

Keywords: triglycerides, registry, extreme hypertriglyceridemia, lipid centers, cardiovascular diseases, pancreatitis, chylomicronemia, polygenic hypertriglyceridemia.

For citation: Chubykina U. V., Ezhov M. V., Sokolov A. A., Vasiliev P. A., Ivanova O. N., Zakharova E. Y. Russian extreme hypertriglyceridemia registry (REGGI): a call to action. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):566-573. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3098. EDN GMFOKM

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

Received/Поступила: 14.08.2024

Review received/Рецензия получена: 16.09.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

Возрождение интереса к триглицеридам, как причинному фактору атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и, следовательно, точке воздействия лекарственных препаратов, обусловлено появлением данных генетических, эпидемиологических и исследований с менделевской рандомизацией [1-3]. Гипертриглицеридемия (ГТГ) ассоциирована с увеличением риска развития АССЗ и смертности от всех причин [1-3]. В обсервационном исследовании Copenhagen General Population Study and the Copenhagen City Heart Study показано, что уровень триглицеридов более 5 ммоль/л ассоциирован с повышением риска развития аортального стеноза в 1,5 раза, ишемического инсульта в 3 раза и инфаркта миокарда в 5 раз [4-6]. В метаанализе, включившем более 370000 пациентов, у принимающих статины пациентов для контроля уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) дополнительное снижение уровня триглицеридов было связано с уменьшением риска развития АССЗ [7]. Снижение концентрации триглицеридов на 1 ммоль/л ассоциировано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 16% после поправки на уровень ХС ЛНП [7]. Пациенты с ГТГ подвержены не только повышенному риску развития АССЗ, но и риску развития панкреатита [2, 8-10]. ГТГ является третьей наиболее распространенной причиной острого панкреатита, после алкоголь-индуцированного острого воспалительного повреждения поджелудочной железы и его развития вследствие желчнокаменной болезни [10]. Острый панкреатит может возникать при любом повышении концентрации триглицеридов в крови и риск увеличивается тем сильнее, чем выше их уровень [11]. У пациентов с триглицерид-ассоциированным острым панкреатитом частота развития панкреонекроза, инфицированного некроза, органной недостаточности, в том числе и стойкой, выше, по сравнению с пациентами без ГТГ [12, 13]. Риск рецидива острого панкреатита также коррелирует с уровнем триглицеридов и увеличивается тем сильнее, чем выше их концентрация [14, 15].

Согласно обновленному консенсусу Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society) концентрация триглицеридов менее 1,2 ммоль/л соответствует оптимальному уровню, а при их повышении более 10 ммоль/л следует говорить об экстремальной ГТГ [2]. По данным эпидемиологического исследования в Дании (Copenhagen General Population Study) распространенность экстремальной ГТГ (более 10 ммоль/л) составляет 0-1% [3, 11]. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации, распространенность экстремальной ГТГ варьирует в пределах 0,1-0,2% (от 146 до 292 тысяч россиян) [16, 17].

Раннее выявление пациентов с ГТГ, инициация лечения, повышение приверженности терапии и модификации образа жизни являются ключевыми факторами для предотвращения и/или минимизации осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, поражения поджелудочной железы и улучшения качества жизни.

Клинико-лабораторные проявления гипертриглицеридемии

ГТГ обусловлена повышением апоВ-48-содержащих хиломикрон и апоВ-100-содержащих липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) в крови [3, 18]. Оба типа триглицерид-богатых частиц подвергаются ремоделированию во время внутрисосудистого липолиза, что приводит к образованию ремнантов хиломикрон и ремнантов ЛОНП, липопротеидов промежуточной плотности, ЛНП [18]. При рассмотрении этих метаболических паттернов становится очевидным, что ГТГ не является однородным нарушением липидного обмена (в отличие от гиперхолестеринемии, которая возникает из-за повышения уровня ЛНП), а скорее сопровождается спектром метаболических изменений, фенотипическая картина же зависит от активности ряда ключевых регуляторных факторов. Легкая или умеренная ГТГ в первую очередь обусловлена накоплением ЛОНП и их ремнантов, в то время как тяжелая (экстремальная) ГТГ указывает на наличие хиломикрон в дополнение к избытку ЛОНП и их ремнантов [19]. Семейная гиперхиломикронемия — единственная истинно моногенная форма ГТГ с распространенностью 1 случай на 100000–1000000 человек, обусловленной, в основном, нарушением внутрисосудистого липолиза триглицерид-богатых частиц. За внутрисосудистый липолиз отвечает фермент липопротеинлипаза, кодируемая геном *LPL*, патогенные варианты в котором отвечают за большую часть всех наследственных случаев хиломикронемии. Кроме того, есть еще как минимум 4 кофактора липопротеинлипазы, кодируемые генами *APOC2*, *LMF1*, *GPIIIBP1* и *APOA5* [20, 21]. Семейная гиперхиломикронемия имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, соответственно только гомозиготные или компаунд-гетерозиготные патогенные варианты в перечисленных генах приводят к этому заболеванию. Сама нозология ассоциирована с ухудшением клиренса хиломикрон, что проявляется тяжелой (экстремальной) ГТГ, эруптивным ксантоматозом, липемией сетчатки, гепатоспленомегалией, очаговыми неврологическими симптомами и рецидивирующим течением панкреатита у 60-80% пациентов [22]. Хиломикроны не вносят прямого вклада в развитие атеросклероза, однако сопутствующие факторы риска АССЗ и избыток ремнантов ЛОНП могут способствовать развитию атеросклероза у пациентов с синдромом семейной хиломикронемии в более позднем возрасте [2].

В клинической практике часто можно встретить так называемую доминантную форму наследственной ГТГ. Это полигенная или многофакторная ГТГ, с частотой встречаемости 1:1000 человек [20]. Зачастую у пациентов с этой формой заболевания встречаются патогенные варианты в одном из генов, встречающихся при семейной гиперхиломикронемии, но в гетерозиготном состоянии. Сами по себе гетерозиготные варианты в этих генах не приводят к заболеванию, но увеличивает риск его развития при наличии дополнительных факторов риска, которыми могут служить метаболические расстройства, избыточное потребление алкоголя, гормональная терапия, ожирение или наличие других генетических вариантов, увеличивающих клиренс триглицерид-богатых частиц в крови [20, 23]. Кроме того, полигенная ГТГ может развиваться из-за наличия многочисленных полиморфизмов в генах, предрасполагающих к развитию ГТГ: чаще встречаются варианты в основных генах (*LPL*, *APOC2*, *LMF1*, *GPHIHP1* и *APOA5*), варианты в других генах оказывают меньшее влияние (*APOA1-C3-A4*, *APOE*, *GALNT2*, *TRIB1*, *MLXIPL*, *GCKR*, *FADS1-2-3*, *NCAN*, *APOB*, *PLTP*, *ANGPTL3*) [20, 24]. Информация о полигенной ГТГ получена в результате глубокого поиска полногеномных ассоциаций (GWAS), однако достоверность и воспроизводимость у современных методов расчета риска при полигенной ГТГ остается на достаточно низком уровне. Клинические признаки полигенной ГТГ сходны с таковыми при семейной гиперхиломикронемии, но с тенденцией к более мягкому течению. Так, например, панкреатит встречается у таких пациентов с частотой 10–20% от общего числа больных [25]. В отличие от семейной гиперхиломикронемии, липолиз частично сохраняется у пациентов с полигенной ГТГ, что позволяет триглицерид-богатым частицам метаболизироваться в ремнанты хиломикронов, ЛОНП, липопротеиды промежуточной плотности и ЛНП [2]. Ремнанты достаточно малы и могут проникать в артериальную стенку и провоцировать развитие атеросклероза [2].

Терапия ГТГ на сегодняшний день заключается в строгом соблюдении диетических рекомендаций и по показаниям применении статинов, фибратов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [9, 26]. В настоящее время в рандомизированных клинических исследованиях изучаются эффективно воздействующие на уровень триглицеридов таргетные препараты, такие как антисмысловые олигонуклеотиды к *APOC3* воланесорсен [27] и олесарсен [28], малая интерферирующая РНК к *APOC3* плозасиран [28], специфически ингибирующее ген *ANGPTL3* моноклональное антитело эвинакумаб [29]. Однако, необходимы данные о долгосрочной эффективности, безопасности и рентабельности этих селективных методов лечения. Недостаточный контроль ГТГ, обусловленный низкой выявляемостью, низкой осведомленностью врачей и пациентов о тяжести течения

заболевания, более сложным спектром причинных генетических факторов и разнообразием вторичных, усугубляющих течение заболевания причин, подчеркивает необходимость внедрения более эффективной модели медицинской помощи с экспертной оценкой риска развития осложнений течения заболевания и разработкой плана лечения больных.

Международный опыт ведения регистров гиперлипидемии

Регистры являются одной из наиболее оптимальных моделей при изучении приверженности лечению на разных этапах наблюдения. Они содержат ценную информацию о распространенности и географическом распределении заболевания с течением времени и позволяют проводить длительное наблюдение за достаточным количеством пациентов [30, 31]. Регистры могут включать информацию о клинических, лабораторно-инструментальных, молекулярных данных пациентов с определенным заболеванием, и дают возможность проводить анализ этой информации с последующей разработкой и интеграцией в клиническую практику улучшенной модели диагностики и лечения. Регистры пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) являются классическими успешными примерами наблюдательных программ за пациентами с генетическими нарушениями липидного обмена [32]. Европейским обществом атеросклероза в 2015 г. создана всемирная инициатива Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC; [clinicaltrials.gov: NCT04272697](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04272697)¹), которая собирает данные о СГХС из локальных регистров более чем 70 стран, в том числе из Российской Федерации [32]. Такая широко распространенная и успешная работа регистров СГХС по всему миру способствует увеличению осведомленности о заболевании, поддерживает разработку программ и инициатив в области диагностики и лечения СГХС, объединяет усилия фармакологических компаний, медицинских организаций, пациентов и направляет планирование национальных систем здравоохранения. С точки зрения авторов, в эру внедрения генетического тестирования, рандомизированных клинических исследований генной терапии, накопления опыта наблюдения пациентов с гиперлипидемиями в аспекте СГХС, создание регистра ГТГ, в частности тяжелых (экстремальных) форм, является обоснованным и перспективным. Нам удалось выявить 2 локальных регистра пациентов с ГТГ в Испании [33] и Австралии [34], регистр ГТГ National Lipid Association² и глобальный регистр пациентов с дефицитом LPL GENIALL [35]. Также не-

¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04272697>

² National Lipid Association. New patient registry available for patients with high triglycerides. Available at: <https://www.lipid.org/nla/new-patient-registryavailable-patients-high-triglycerides>. 2013 [Accessed 21 November 2021]



Рисунок 1. Проект реализации программы

давно было опубликовано консенсусное заявление специалистов в лечении острого панкреатита из США и Европы в отношении инициативы создания международного регистра пациентов с ГТГ [36]. Углубление знаний о природе ГТГ, территориальных особенностях распространения и фенотипического проявления заболевания, качественный и унифицированный сбор информации о пациентах и последующее усовершенствование подходов к диагностике и мониторингу позволит улучшить контроль уровня триглицеридов и улучшить качество жизни пациентов.

Опыт России в ведение регистров гиперлипидемии

В 2017 г. Российским Национальным Обществом по изучению Атеросклероза (НОА) инициирована работа российского регистра пациентов с СГХС РЕНЕССАНС (clinicalTrials.gov: NCT02208869³), который включен в Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (clinicalTrials.gov: NCT04272697⁴) и Homozygous Familial Hypercholesterolemia International Clinical Collaboration (HICC) registry (clinicalTrials.gov: NCT04815005⁵). Ежегодные отчеты

по работе российского регистра пациентов с СГХС показали не только прогрессивно увеличивающееся количество пациентов в программе, но и возрастающее количество липидных центров в России [37-40]. В настоящее время на территории РФ инициирована работа 40 липидных центров в различных регионах. Опыт ведения российского регистра пациентов с СГХС позволил создать скоординированную работу между сетью липидных центров России и медико-генетическим лабораториями. Благодаря применению врачами регистра персонализированного подхода к лечению пациентов с СГХС увеличен охват получающих гиполипидемическую терапию больных, в том числе таргетными препаратами [37-40]. Стоит отметить, что с момента создания регистра СГХС в 2017 году, благодаря увеличению осведомленности врачей и возможности направить пациентов в липидные центры и медико-генетические консультации, удалось выявить 15 новых пациентов с редкой и крайне тяжелой формой гомозиготной СГХС. А, в свою очередь, необходимость в более агрессивном лечении пациентов с гомозиготной СГХС привела к созданию в России центров афереза липопротеидов, в том числе для детей.

Несмотря на отсутствие в России единой базы данных учета больных с ГТГ, в настоящее время, благодаря скоординированной работе российских липидных центров и медико-генетических консультаций,

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02208869?tab=history&a=7>

⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04272697>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04815005?tab=history&a=1>

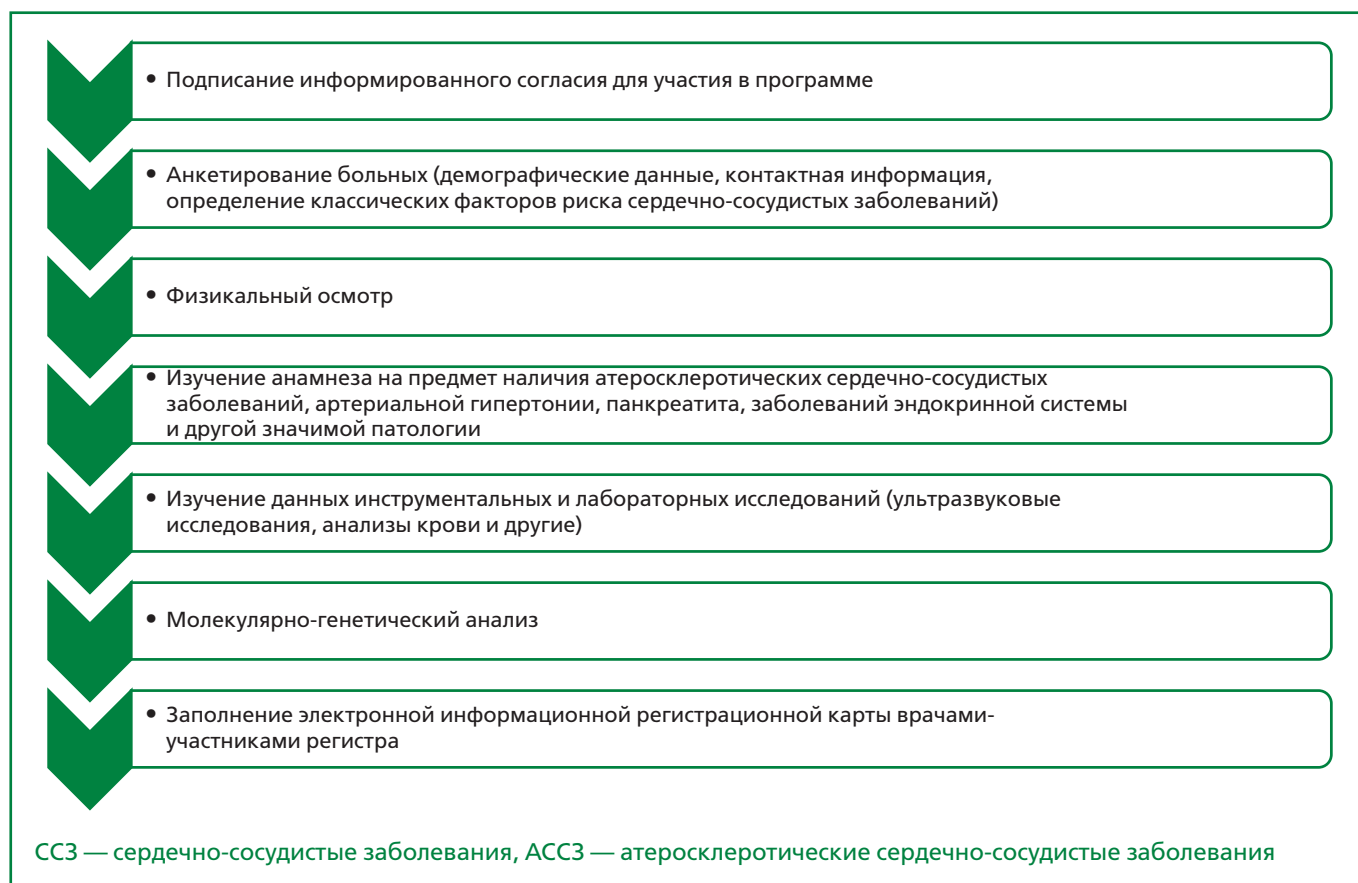


Рисунок 2. Этапы обследования на исходном визите в центрах — участниках программы

уже имеется информация о более чем 100 пациентах с экстремальной ГТГ и большей части из них проведено генетическое тестирование.

Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии

Наименование: российский Регистр Экстремальной Гипертриглицеридемии (РЭГГИ) [Russian Extreme hypertriGlyceridemia reGistry (REGGI)]. РЭГГИ проводится под эгидой Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА) в различных регионах РФ.

Этический комитет: исследование рассмотрено и одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований (протокол №294 заседания комитета от 30.10.2023 г.).

Цель: создании российского Регистра Экстремальной Гипертриглицеридемии (РЭГГИ) для регистрации и наблюдения за пациентами с уровнем триглицеридов ≥ 10 ммоль/л, анализа клинико-демографических особенностей данной группы больных, существующих подходов к диагностике, адекватности проводимой терапии и ее эффективности.

Задачи регистра РЭГГИ:

- Определение клинико-демографических характеристик пациентов с экстремальной ГТГ, изучение подходов к их диагностике, немедикаментозному и медикаментозному лечению;
- Оценка возможных причин рефрактерности к проводимой липидснижающей терапии ГТГ;
- Дополнение и конкретизация стандартов ведения пациентов с экстремальной ГТГ на основе данных регистра;
- Анализ эффективности внедрения новых диагностических и лечебных методов коррекции нарушений липидного обмена;
- Оценка потребности в лекарственных препаратах, специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи у изучаемой группы пациентов.

Дизайн: проспективное популяционное многоцентровое исследование.

Проект реализации программы представлен на рис. 1.

Российский регистр пациентов с экстремальной гипертриглицеридемией будет включать больных с повышением уровня триглицеридов ≥ 10 ммоль/л в трех повторных измерениях. Пациенты с декомпенсированными гипотиреозом и сахарным диабетом,

злоупотребляющие алкоголем, беременные не будут подлежать включению в исследование. Больным, соответствующим критериям включения, будет предложено подписать информированное согласие на участие в программе, лица моложе 18 лет будут включены в регистр по согласию родителя или законного опекуна. Длительность наблюдения пациента в регистре не ограничена. Нет ограничений по возрасту для включаемых в регистр.

На рис. 2 представлены этапы обследования на исходном визите в центрах — участниках программы.

На исходном визите после подписания информированного согласия пациенты будут опрошены и осмотрены врачами — участниками регистра. Физикальный осмотр будет включать оценку индекса массы тела, рост, вес, наличие фенотипических признаков гиперлипидемии (ксантомы). Сбор анамнеза будет включать информацию о наличии факторов риска атеросклероза и имеющихся ССЗ, сопутствующей патологии, данных инструментальных методов обследования, соблюдении диеты и приеме ГЛТ. Лица, включенные в исследование, будут проходить исходное и контрольное обследование в медицинских центрах-участниках программы. В каждом центре будет выполняться определение параметров липидного профиля: общий холестерин (ОХС), триглицериды, холестерина липопротеидов высокой плотности, ХС ЛОНП, прямое измерение ХС ЛНП в сыворотке крови. По возможности будет измерен уровень липопротеида(а), проведен электрофорез липидов и генетический анализ гиперлипидемии.

На мониторинговых визитах запланирован сбор информации о наличии сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярная или хирургическая реваскуляризация сонных артерий или нижних конечностей, замена аортального клапана, сердечно-сосудистая смерть, смерть от других причин), рецидивах панкреатита, результатах лабораторно-инструментального обследования, изменении терапии с последующей оценкой ее эффективности. Напоминание о проведении мониторингового визита будут отправляться всем пациентам по электронной почте или при телефон-

ном контакте. При обработке результатов будут использованы стандартные статистические методы интерпретации данных.

Для включения пациентов в исследование будут задействованы липидные центры из разных регионов Российской Федерации. Курирующие сотрудники из ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России и ФГБНУ "МГНЦ" будут следить за эффективностью и достоверностью проводимой работы. Ежегодно будут проводиться телеконференции между центрами-участниками регистра. По мере формирования новых липидных центров на территории Российской Федерации к регистру будут подключаться врачи-участники для увеличения количества пациентов в программе.

График исследования:

2023 год — формирование протокола исследования.

2024 год — формирование базы электронных данных в системе регистра.

2025 и последующие годы — предварительная статистическая обработка полученного материала, проведение мониторинговых визитов.

Оценка качества работы: внедрение подходов к скринингу, диагностике и лечению больных экстремальной ГТГ в России; формирование проекта для государственной программы, направленной на повышение выявляемости заболевания, оптимизации лечения в том числе с использованием новых классов липид-снижающих агентов и афереза липопротеидов.

Заключение

Создание российского регистра пациентов с экстремальной ГТГ позволит унифицировать данные локальных липидных центров, сформировать единый алгоритм учета и анализа информации, идентифицировать большее количество пациентов, оптимизировать скрининг, диагностику и лечение этой тяжелой патологии в нашей стране.

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

References / Литература

- Gill PK, Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(3):264-71. DOI:10.1097/HCO.0000000000000839.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021;42(47):4791-806. DOI:10.1093/eurheartj/ehab551.
- Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
- Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2288-99. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa172.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384(9943):626-35. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61177-6.
- Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and risk of ischemic stroke in 112,512 individuals from the general population. *Ann Neurol*. 2019;85(4):550-9. DOI:10.1002/ana.25432.
- Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019;140(16):1308-17. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998.
- Hernandez P, Passi N, Modarressi T, et al. Clinical Management of Hypertriglyceridemia in the Prevention of Cardiovascular Disease and Pancreatitis. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(11):72. DOI:10.1007/s11883-021-00962-z.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2020;20(5):795-800. DOI:10.1016/j.pan.2020.06.005.
- Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176(12):1834-42. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.6875.
- He WH, Zhu Y, Zhu Y, et al. Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016;96(32):2569-72. (In Chinese) DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011.
- Pascual I, Sanahuja A, Garcia N, et al. Association of elevated serum triglyceride levels with a more severe course of acute pancreatitis: Cohort analysis of 1457 patients. *Pancreatol*. 2019;19(5):623-9. DOI:10.1016/j.pan.2019.06.006.
- Zafir B, Saliba W, Jubran A, et al. Severe Hypertriglyceridemia-Related Pancreatitis: Characteristics and Predictors of Recurrence. *Pancreas*. 2019;48(2):182-6. DOI:10.1097/MPA.0000000000001235.
- Wu BU, Batech M, Dong EY, et al. Influence of Ambulatory Triglyceride Levels on Risk of Recurrence in Patients with Hypertriglyceridemic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):890-7. DOI:10.1007/s10620-018-5226-x.
- Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012-2014. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):62-7. (In Russ.) [Мешков А.Н., Ершова А.И., Деев А.И. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62-7]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
- Ezhov MV, Batluk TI, Tokmin DS, et al. Prevalence of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. Analysis of a large laboratory database. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2023;(2):31-42. (In Russ.) [Ежов М.В., Батлук Т.И., Токмин Д.С. и др. Распространенность дислипидемии до и на фоне пандемии COVID-19. Анализ большой лабораторной базы данных. Атеросклероз и Дислипидемии. 2023;(2):31-42]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.02.0004.
- Packard CJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:252. DOI:10.3389/fendo.2020.00252.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):655-66. DOI:10.1016/S2213-8587(13)70191-8.
- Dron JS, Hegele RA. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:455. DOI:10.3389/fendo.2020.00455.
- Vasiluev PA, Ivanova ON, Semenova NA, et al. A Clinical Case of a Homozygous Deletion in the APOA5 Gene with Severe Hypertriglyceridemia. *Genes (Basel)*. 2022;13(6):1062. DOI:10.3390/genes13061062.
- Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020;287(4):340-8. DOI:10.1111/joim.13016.
- Watts GF, Ooi EM, Chan DC. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(11):648-61. DOI:10.1038/nrcardio.2013.140.
- Dussaillant C, Serrano V, Maiz A, et al. APOA5 Q97X mutation identified through homozygosity mapping causes severe hypertriglyceridemia in a Chilean consanguineous family. *BMC Med Genet*. 2012;13:106. DOI:10.1186/1471-2350-13-106.
- Chait A, Eckel RH. The Chylomicronemia Syndrome Is Most Often Multifactorial: A Narrative Review of Causes and Treatment. *Ann Intern Med*. 2019;170(9):626-34. DOI:10.7326/M19-0203.
- Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines*. 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471 (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5471.
- Calcaterra I, Lupoli R, Di Minno A, Di Minno MND. Volanesorsen to treat severe hypertriglyceridaemia: A pooled analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Invest*. 2022;52(11):e13841. DOI:10.1111/eci.13841.
- Tardif JC, Karwatowska-Prokopczuk E, Amour ES, et al. Apolipoprotein C-III reduction in subjects with moderate hypertriglyceridaemia and at high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2022;43(14):1401-12. DOI:10.1093/eurheartj/ehab820.
- Rosenson RS, Gaudet D, Ballantyne CM, et al. Evinacumab in severe hypertriglyceridemia with or without lipoprotein lipase pathway mutations: a phase 2 randomized trial. *Nat Med*. 2023;29(3):729-37. DOI:10.1038/s41591-023-02222-w.
- Nishikido T, Ray KK. The power of lipid registries for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Lipidol*. 2021;32(6):342-8. DOI:10.1097/MOL.0000000000000783.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В. и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2786]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786.
- EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;398(10312):1713-25. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01122-3.
- Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, et al; Spanish Dyslipidemia Registry. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol*. 2018;12(6):1482-1492.e3. DOI:10.1016/j.jacl.2018.07.013.
- Pang J, Li SCH, Chan DC, et al. Hypertriglyceridemia: rationale, design and implementation of the Australian Hypertriglyceridemia Registry. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(2):131-40. DOI:10.1097/MED.0000000000000715.
- Steinhausen-Thiessen E, Stroes E, Soran H, et al; GENIALL Investigators. The role of registries in rare genetic lipid disorders: Review and introduction of the first global registry in lipoprotein lipase deficiency. *Atherosclerosis*. 2017;262:146-53. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.023.
- Freedman S, de-Madaria E, Bruckert E, et al. Observed consensus on research priorities for the hypertriglyceridemia patient registry. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(12):1629-35. DOI:10.1080/03007995.2023.2235153.
- Ezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):7-13 (In Russ.) [Ежов М.В., Близняк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019;(5):7-13]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-5-7-13.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Ershova AI, et al. Cardiovascular events and effectiveness of hypolipidemic therapy in patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk: 3-year follow-up of the RENAISSANCE Registry. *Cardiology Bulletin*. 2020;15(3):27-36 (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Ершова А.И. и др. Сердечно-сосудистые осложнения и эффективность гиполипидемической терапии у пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска: три года наблюдения регистра РЕНЕССАНС. Кардиологический вестник. 2020;15(3):27-36]. DOI:10.36396/MS.2020.16.3.004.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2023;(1):5-18 (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. Атеросклероз и Дислипидемии. 2023;(1):5-18]. DOI:10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001.

40. Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, et al. Compliance of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: 5-year follow-up of the renaissance registry. Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(3):35-48. (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и др. COMPLAINTS OF PATIENTS WITH HETEROZY-

готной семейной гиперхолестеринемией: 5 лет наблюдения регистра РЕНЕССАНС. Кардиологический вестник. 2023;18(3):35-48]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20231803135.

Сведения об Авторах/About the Authors

Чубыкина Ульяна Валериевна [Uliana V. Chubykina]

eLibrary SPIN 4141-1984, ORCID 0000-0003-2760-2792

Ежов Марат Владиславович [Marat V. Ezhov]

eLibrary SPIN 7623-2135, ORCID 0000-0002-1518-6552

Соколов Алексей Альбертович [Aleksey A. Sokolov]

eLibrary SPIN 2532-0890, ORCID 0000-0001-7004-0903

Васильев Петр Андреевич [Peter A. Vasiluev]

eLibrary SPIN 2064-6825, ORCID 0000-0002-8249-343X

Иванова Ольга Николаевна [Olga N. Ivanova]

eLibrary SPIN 1174-3367, ORCID 0000-0002-8366-2004

Захарова Екатерина Юрьевна [Ekaterina Y. Zakharova]

eLibrary SPIN 7296-6097, ORCID 0000-0002-5020-1180

Основные стереотипные убеждения в кардиологической практике относительно ожирения

Елиашевич С. О.* , Игнатиади А. С., Мишарова А. П., Драпкина О. М.

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

В данной статье рассматриваются распространенные мифы и стереотипные утверждения об ожирении, искажающие понимание причин и патогенеза и способствующие стигматизации данного заболевания среди кардиологической медицинской общественности. Ожирение является хроническим рецидивирующим многофакторным заболеванием, проявляющимся избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующим при естественном течении и, как правило, имеющим повышенный кардиометаболический риск. Для эффективной профилактики осложнений необходимо начинать лечить ожирение на стадиях риска и предболезни (абдоминальное ожирение и избыточная масса тела). Среди причин ожирения выделяют генетические, метаболические, социальные и экологические факторы. В обзоре подчеркивается, что ожирение не является исключительно следствием недостатка силы воли в выборе пищевых продуктов согласно правилам здорового питания или малоподвижного образа жизни. Многие стереотипы, такие как представление о том, что у всех пациентов с повышенной массой тела отмечается алиментарный генез заболевания и все клинические "находки" ассоциированы с ожирением, не соответствуют действительности и препятствуют эффективным стратегиям профилактики и лечения. Ни одно из хронических неинфекционных заболеваний не подвергается такой стигматизации, как ожирение. Более того, несмотря на развитие современной фармакотерапии, поведенческой терапии ожирения и бариатрической хирургии наблюдается высокая клиническая инертность в своевременной инициации лечения этого заболевания. Масса тела становится таким же целевым показателем в общетерапевтической практике как уровень артериального давления или гликемии. Современная медицина диктует необходимость опираться исключительно на доказательную базу для опровержения мифов с целью создания более инклюзивной и поддерживающей среды, способствующей здоровью и благополучию пациентов.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, мифы, обмен веществ, сила воли, микробиота, наследственность, стигматизация.



Для цитирования: Елиашевич С. О., Игнатиади А. С., Мишарова А. П., Драпкина О. М. Основные стереотипные убеждения в кардиологической практике относительно ожирения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):574-580. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3113. EDN ULNDYU

The main misconceptions in cardiology concerning obesity

Eliashevich S. O.* , Ignatiadi A. S., Misharova A. P., Drapkina O. M.

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

This article reviews common myths and stereotypes about obesity that distort the understanding of its causes and pathogenesis and contribute to the disease stigmatization among the cardiology medical community. Obesity is a chronic, relapsing, multifactorial disease characterized by excessive formation of adipose tissue, progressing in its natural course and, as a rule, having an increased cardiometabolic risk. For effective prevention of complications, it is necessary to start treating obesity at the risk and pre-disease stages (abdominal obesity and overweight). The causes of obesity include genetic, metabolic, social and environmental factors. The review emphasizes that obesity is not exclusively a consequence of a lack of willpower in choosing food products according to the rules of healthy eating or a sedentary lifestyle. Many stereotypes, such as the idea that all patients with excess body weight have an alimentary genesis of the disease and all clinical "findings" are associated with obesity, do not correspond to reality and hinder effective prevention and treatment strategies. No other chronic non-communicable disease is as stigmatized as obesity. Moreover, despite the development of modern pharmacotherapy, behavioral therapy for obesity, and bariatric surgery, there is high clinical inertia in timely initiation of treatment for this disease. Body weight is becoming the same target indicator in general therapeutic practice as blood pressure or glycemia. Modern medicine dictates the need to rely solely on the evidence base to refute myths in order to create a more inclusive and supportive environment that promotes the health and well-being of patients.

Keywords: obesity, overweight, myths, metabolism, willpower, microbiota, heredity, stigmatization.

For citation: Eliashevich S. O., Ignatiadi A. S., Misharova A. P., Drapkina O. M. The main misconceptions in cardiology concerning obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):574-580. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3113. EDN ULNDYU

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

Received/Поступила: 16.09.2024

Review received/Рецензия получена: 15.10.2024

Accepted/Принята в печать: 30.10.2024

Введение

Согласно отчету европейского бюро Всемирной организации здравоохранения от 2022 г., 60% взрослого населения живут с избыточной массой тела или ожирением¹. Мужчины страдают недугом чаще женщин (63% против 54%). По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, Centers for disease control and prevention), 42,4% взрослых страдают ожирением [1]. Известно, что проблема избыточной массы тела негативно сказывается на экономическом развитии национальных систем здравоохранения. В 2019 г. в США ежегодные медицинские расходы на взрослого человека с признаками ожирения оказались на 1861 доллар выше, чем для взрослых с нормальной массой тела. При лечении морбидного ожирения дополнительные траты составили 3097 долларов на человека. Суммарно медицинские расходы для лечения ожирения в 2019 г. приравниваются 173 млрд долларов [2].

Помимо признания повышенной массы тела как состояния высокого риска, которое причинно связано со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирение было объявлено болезнью как таковой, которая приводит к ухудшению качества жизни и сокращению продолжительности жизни. Примечательно, что среди причин повышения уровня смертности, ассоциированной с ожирением, две трети обусловлены сердечно-сосудистой патологией [3]. Несмотря на все более осознаваемую связь между ожирением и широким спектром проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, сердечную недостаточность, тромбоэмболические заболевания, нарушения ритма сердца и внезапную сердечную смерть, ожирение как отдельное заболевание недооценивается. Даже в случае вынесения в диагноз этой патологии таргетная помощь не оказывается в полной мере в сравнении с другими модифицируемыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Распространение стереотипных убеждений об ожирении может привести к необоснованным клиническим решениям, неверным рекомендациям и, как следствие, непродуктивному распределению ограниченных исследовательских, лечебных и экономических ресурсов [3,4].

Мифы и заблуждения об ожирении популярны как в средствах массовой информации, так и в научной литературе. Многие специалисты основываются исключительно на собственных наблюдениях и опыте при принятии решений. Обилие новой информации и стремительные изменения в области медицины зачастую приводят к несоответствию между устоявшимися взглядами и новыми данными. Кроме того, немаловажную роль в формировании убеждений играют социальные и культурные факторы, а также финансовые мотивы.

Цель публикации — повысить осведомленность об ожирении как заболевании и предоставить научно-обоснованные опровержения ряда стереотипных убеждений, препятствующих правильному пониманию болезни в контексте первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Миф 1. Увеличение массы тела всегда связано с повышением количества жировых отложений

Ожирение, традиционно определяемое как избыток жировой массы тела, наносящий ущерб здоровью, в клинической практике определяется по показателю индекса массы тела (ИМТ), в расчет которого входят параметры массы тела и роста [5]. Поскольку масса тела представляет собой количественную величину, включающую в себя массу костной и скелетно-мышечной тканей, внутренних органов, жировой ткани и общей жидкости, то возникает погрешность интерпретации ИМТ при превалировании того или иного компартмента в организме [5]. С момента включения ИМТ в общепринятую практику, во многих крупных популяционных исследованиях сообщалось о U-образной зависимости между ИМТ и риском смертности/заболеваемости: ИМТ ≥ 30 кг/м² (пороговое значение для диагностики ожирения) ассоциирован с повышенным риском развития всех хронических неинфекционных заболеваний и преждевременной смертности [3]. Однако ИМТ не учитывает тип телосложения, особенности распределения жировой массы и количество мышечной массы [4]. Несмотря на эти ограничения, ИМТ является быстрым и простым диагностическим инструментом для мониторинга изменений антропометрии с течением времени на популяционном уровне.

Высокая масса тела может быть связана с различными факторами: избыток мышечной массы тела, повышенная минеральная плотность костной ткани, задержка жидкости, активный рост у детей и подростков [5]. В связи с этим расчет ИМТ как единственно объективный способ диагностики ожирения вызывает сомнения. К тому же доля жировой массы тела вариабельна у разных людей и составляет от 5% до 70% [5]. Более того, ИМТ в пределах нормы (18–24,9 кг/м²) не всегда свидетельствует о полном состоянии здоровья: среди групп взрослого населения нарастает заболеваемость саркопенией, связанной с выраженным дефицитом мышечной массы на фоне превалирования жировой [6]. Показано, что развитие саркопении в результате несбалансированного питания и низкой физической активности [7], является предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также хронического субклинического воспаления.

Важно отметить, что развитие осложнений при ожирении в большей степени связано с композици-

¹ WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.

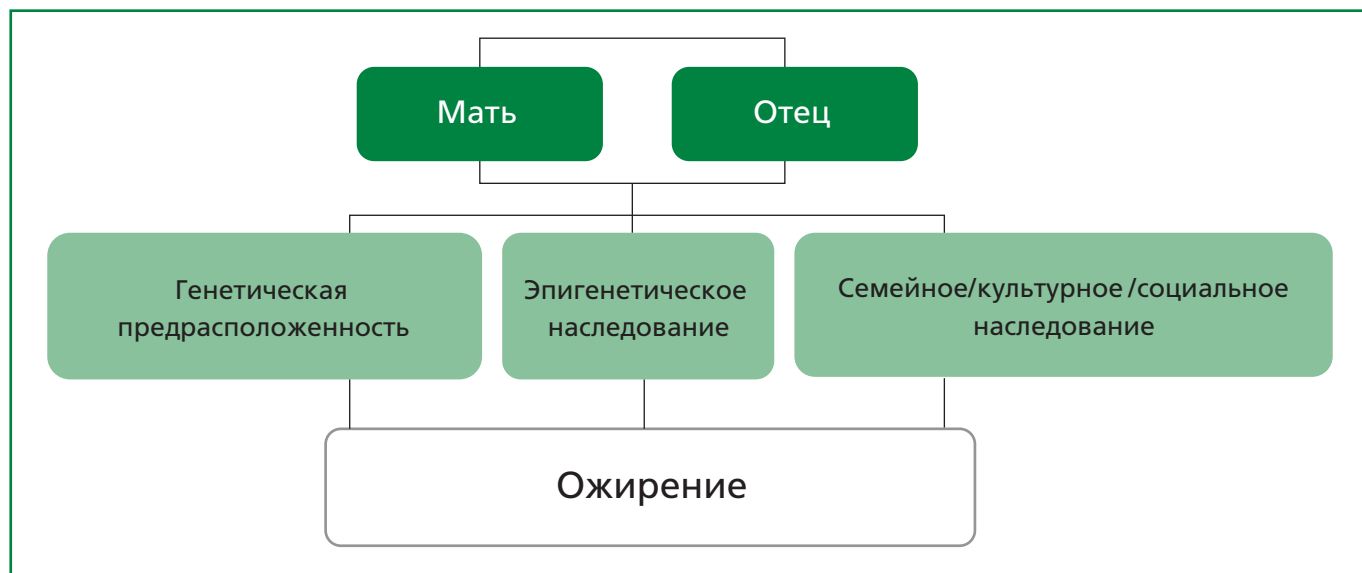


Рисунок 1. Потенциальные факторы риска развития ожирения

Таблица 1. Признаки ожирения как болезни

Диагностируется путем определения	Приводит к осложнениям	Имеет причины	Методы лечения
симптомов избыточного накопления жировой массы	увеличению заболеваемости	генетическая предрасположенность	назначение лечебного питания
анатомических изменений в системах органов	увеличению смертности	воспаление и инфекционный генез	выбор уровня физической активности
признаков дисфункций органов и систем		побочные эффекты лекарственной терапии	психотерапия
		алиментарный генез	фармакотерапия
		неблагоприятные поведенческие факторы, факторы окружающей среды	бариатрические методы

онным составом тела и распределением жировой массы. Другими словами, не столько важно количество жировой массы тела в килограммах, сколько то, как она распределена и как функционирует. Установлено, что локализация эктопических жировых депо в организме имеет непосредственное влияние на частоту развития осложнений [8]. Эксперты ОМА (Obesity Medicine Association, медицинская ассоциация ожирения) предлагают оценивать общий процент жира в организме, андроидный и висцеральный тип распределения жировой ткани по данным рентгенологических методов оценки или биоимпедансометрии, а также путем измерения окружности талии [9]. Установлено, что люди с нормальной или повышенной массой тела при наличии избытка висцеральной жировой ткани подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Висцеральный жир метаболически более активен, чем подкожный, за счет секреции биологически активных молекул и гормонов (фактор некроза опухоли- α , резистин, интерлейкин-6), которые имеют си-

стемное действие и влияют на обмен веществ, также приводят к развитию жировой болезни печени, резистентности к инсулину и сердечно-сосудистым заболеваниям [10, 11]. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, диагностируемая у каждого третьего человека даже при отсутствии диагноза ожирения, является наиболее распространенной формой заболевания печени во всем мире [10]. Проявляясь бессимптомно на начальных этапах, тяжесть заболевания варьируется от простой жировой дистрофии печени (стеатоза) до более серьезных форм, таких как неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени.

Современное представление об избыточной массе тела и ожирении более всеобъемлющее и включает в себя несколько фенотипов в зависимости от особенностей композиционного состава тела и метаболического профиля [12]:

1. Лица с нормальным ИМТ, но высоким содержанием висцеральной жировой массы внутри эктопических депо (абдоминальное ожирение, метаболически ассоциированная болезнь печени);

2. Лица с ИМТ ≥ 25 кг/м² без нарушений метаболического профиля, характеризующиеся избыточным содержанием жировой массы в организме с сохранной чувствительностью к инсулину (метаболически здоровый фенотип);

3. Ожирение с метаболическими нарушениями: ИМТ ≥ 25 кг/м² с высоким содержанием жировой массы и ассоциированными патологическими состояниями (артериальная гипертензия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия) — метаболически нездоровый фенотип;

4. Саркопеническое ожирение характеризуется потерей скелетно-мышечной массы, связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистой патологии и преждевременной смертности.

Таким образом, композиционный состав тела (отношение жировой массы к безжировой) является более точным предиктором риска для здоровья, чем только фактическая масса тела или ИМТ. Два человека в одинаковой весовой категории могут иметь совершенно разные профили здоровья в зависимости от состава тела. При оценке риска и потенциальных осложнений крайне важно не ограничиваться только антропометрическими измерениями.

Миф 2. Ожирение всегда обусловлено отягощенной наследственностью

Выделяют несколько форм ожирения в зависимости от способа наследования: моногенное ожирение (мутации в генах лептина и его рецептора, проопиомеланокортина, прогормона конвертазы 1, меланокортиновых рецепторов 4 типа и др.); генетические синдромы, ассоциированные с ожирением и ожирение, характеризующееся полигенным наследованием [9].

Действительно, наследственные факторы в ряде случаев определяют процесс нарастания избыточной массы тела (рис. 1). Показано, что около 40-50% причин вариативности массы тела связано с наследственной предрасположенностью за счет полигенной немэнделевской передачи двух или более генов [13].

Помимо наследования женского/мужского пола, который также может влиять на композиционный состав тела, полигенное наследование присутствует в активности распознавания чувств голода и насыщения, скорости метаболических процессов, степени развития мышечной массы, а также в особенностях при накоплении энергии в виде жировых депо и термогенезе [14]. Важно, что моногенные формы ожирения составляют лишь 10% случаев ожирения в детском возрасте.

Эпигенетические модификации наследственного материала включают изменения в экспрессии (например, метилирование, деметилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификация гистонов) без нарушений последовательности генов

[15]. Модель питания на протяжении жизни может вносить существенные "правки" в функционирование генов (нутригеномика) и влиять на предрасположенность людей к распространенным метаболическим заболеваниям, таким как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания.

Важно отметить, что отсутствие здоровьесберегающей окружающей среды и приверженность определенному образу жизни на популяционном уровне вносят большой вклад в распространенность ожирения по сравнению с генетическими изменениями, которые не могут объяснить быстрый рост "эпидемии ожирения" [8]. Дисбаланс между потреблением и расходом энергии является одним из определяющих факторов увеличения массы тела. Поступление энергии происходит за счет макронутриентов (углеводов, белков и жиров) и определяет энергетический баланс. Доказано, что значимый рост потребления ультрапереработанных продуктов, в том числе добавленного сахара за последние несколько десятков лет оказал колоссальное влияние на распространенность избыточной массы тела и ожирения [16].

Показано, что факторы образа жизни, такие как питание и физические упражнения, особенно значимы как в развитии, так и в успешном лечении ожирения и ассоциированных с ним сопутствующих заболеваний. Однако эффективность снижения массы тела с помощью диетологической коррекции или физических упражнений вариативна. Более того, разница в достигнутых результатах сохраняется даже после поправки на возраст, пол, расовую/этническую принадлежности и социально-демографические характеристики [17].

Миф 3. Ожирение — это выбор образа жизни, а не болезнь

Согласно современным рекомендациям, ожирение представляет собой хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее и поддающееся лечению при многофакторном подходе нервно-поведенческое заболевание, при котором увеличение жировых депо способствует дисфункции жировой ткани, что приводит к неблагоприятным метаболическим, биомеханическим и психосоциальным последствиям для здоровья [18]. Ожирение как патология имеет все признаки болезни (табл. 1). Именно ожирение подвергается самой значимой стигматизации в сравнении с другими патологическими состояниями со стороны медицинских работников и общества в целом.

В настоящее время очевидна прямая взаимосвязь ожирения и хронических неинфекционных заболеваний. Повышение массы тела способствует увеличению размера адипоцитов и разрастанию жировой ткани, что может приводить к ряду неблагоприятных состояний [3]. Изменение структуры адипоцитов со-

проводится их дисфункцией — адипозопатией, что влечет за собой изменения углеводного и жирового видов обмена, и, как следствие, развитие сахарного диабета 2 типа, увеличение артериального давления, дислипидемии, онкологических заболеваний [19]. У пациентов, страдающих ожирением, продолжительность жизни значительно меньше в сравнении с людьми с нормальной массой тела. Более того, при ожирении индуцируются процессы старения организма [20].

В основном, люди не "выбирают" путь избыточного накопления массы тела по своему желанию. Возможность соблюдать здоровый образ жизни обусловлена несколькими факторами, определяющими доступность образования, альтернативных вариантов питания, выполнения физических нагрузок [20, 21]. Само по себе питание — это, прежде всего, подкрепляющий фактор, поскольку у новорожденных есть врожденная мотивация к еде [22]. Эта закономерность сохраняется на протяжении всей жизни, и пища является важной ее частью. Исследования по развитию пищевого подкрепления у людей находятся на ранних стадиях, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ценность вкусной пищи, часто ультрапереработанной, может возрастать при повторном ее воздействии на центры головного мозга. В связи с этим, психологические аспекты нарушений пищевого поведения, признаки пищевой зависимости могут играть ключевую роль в развитии такого заболевания, как ожирение [23].

Миф 4. Ожирение напрямую вызвано патогенами кишечной микробиоты

Поскольку состав кишечной микробиоты тесно связан с режимом питания, причинно-следственные связи между ожирением и микробиотой двунаправленные. В подвздошной и толстой кишке обитает около 100 триллионов организмов (бактерий, грибов и вирусов) [24]. Кишечные бактерии могут влиять на энергетический баланс за счет сигналов, передающихся в центральную нервную систему, участвия в метаболизме желчных кислот, секреции гормонов в кишечнике и гуморальных взаимосвязей с жировой тканью [25, 26]. Наконец, микробиота может оказывать эпигенетическое воздействие (например, метилирование ДНК, модификации гистонов и экспрессия некодирующей рибонуклеиновой кислоты) посредством передачи сигналов от метаболитов (например, короткоцепочечных жирных кислот), которые способны изменять проницаемость кишечника, вызывать иммунные реакции, изменять чувствительность к инсулину [27].

Распространенным примером вмешательства, способного изменить микробный состав организма, является использование антибиотиков, которые могут уменьшить разнообразие микробиоты и потенциально способствовать ожирению [28]. В то же время,

результаты исследований демонстрируют, что трансплантация фекальной микробиоты от худощавых людей пациентам с ожирением не привела к стойкому снижению массы тела, несмотря на изменения в микробиоте кишечника и профиле желчных кислот [29, 30].

Влияние бактерий кишечника на фенотип ожирения было подтверждено в ряде популяционных когортных исследованиях, результаты которых показали, что при ожирении наблюдается более высокие показатели соотношения популяций *Firmicutes* к *Bacteroides* [31]. В клинических исследованиях в группах с высоким и низким содержанием висцерального жира обнаружено, что наличие в общей сложности 16 видов бактерий значимо коррелировало с накоплением висцерального жира [32, 33].

Рацион "в западном стиле" с высоким содержанием жиров и сахара увеличивает относительную численность *Firmicutes* [16]. В клиническом контролируемом исследовании изменения микробного состава кишечника начали происходить в течение 24 часов после начала добавления продуктов с высоким содержанием жиров/низким содержанием пищевых волокон [34]. Кроме того, С. De Filippo и соавт. продемонстрировали низкое микробное разнообразие в кишечнике у детей, придерживающихся западного стиля питания в сравнении с традиционным рационом, включающим большое количество пищевых волокон, умеренное содержание жиров и животных белков [35]. В другом исследовании фекальная микробиота 14 здоровых детей, живущих в Буркина-Фасо (Африка), сравнивалась с фекальной микробиотой 15 здоровых детей из Флоренции (Италия). По результатам, фекалии африканских детей содержали большее количество *Bacteroidetes* и меньшее количество *Firmicutes* [36].

Таким образом, понимание сложных взаимодействий между микробиотой кишечника и ожирением является активной областью исследований, которая может привести к разработке новых терапевтических вмешательств для лечения ожирения [37].

Миф 5. Все клинические "находки" у пациента связаны с ожирением

Пациенты с ожирением часто не получают стандартной профилактической медицинской помощи из-за проблем с доступом к медицинской помощи, а также дискриминационной предвзятости и стигматизации [38]. К примеру, такие симптомы, как гиперлипидемия, повышение уровня артериального давления, гипергликемия натощак, часто игнорируются, так как их считают возникшими из-за избытка массы тела. Совет "снижайте массу тела и всё нормализуется" оставляет эти патологические признаки без дальнейшей оценки и коррекции. Нет сомнений относительно того, что сахарный диа-

бет 2 типа обычно вызван адипозопатическими последствиями ожирения. Однако сахарный диабет 2 типа также может быть вызван более редкими состояниями, такими как гемохроматоз, гиперкортицизм, хронический панкреатит, побочные эффекты сопутствующей терапии [39]. Артериальная гипертензия "вписывается" в картину метаболического синдрома при ожирении. Однако высокий уровень артериального давления может быть вызван такими состояниями, как феохромоцитома, первичный гиперальдостеронизм, гиперкортицизм, гипертиреоз, стеноз почечной артерии, заболевания почек, побочные эффекты сопутствующей терапии и генетические факторы. Таким образом, в то время как ожирение может способствовать развитию множества неблагоприятных осложнений для здоровья, лучше всего рассматривать его как часть дифференциального диагноза, а не считать единственной причиной каждой проблемы, с которой сталкивается пациент.

Заключение

Ожирение представляет собой серьезную угрозу для здоровья. В настоящее время недостаточно эффективных стратегий профилактики и лечения этого заболевания. Многие распространенные представления о причинах и последствиях этого состояния не соответствуют действительности. Преобладание стереотипов не только искажает реальность, но и усугубляет стигматизацию людей, страдающих ожирением. Ожирение – комплексное заболевание, на развитие которого влияет множество факторов, включая генетические, метаболические, социальные и экологические аспекты. Для эффективной борьбы с эпидемией ожирения необходимо постоянно обновлять стереотипные представления научно-обоснованными фактами. Это позволит создать более инклюзивную среду, способствующую здоровью и благополучию общества. Исследователям и врачам-клиницистам необходимо принимать во внимание важность формирования общественного мнения на основе фактов, а не предвзятостей, что в перспективе способствует более эффективным лечебно-профилактическим стратегиям.

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

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. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, et al. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health*. 2022;7(9):e009773. DOI:10.1136/bmjgh-2022-009773.
3. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235.
4. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all-cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353:i2156. DOI:10.1136/bmj.i2156.
5. Drapkina OM, Kupreyshvili LV, Fomin VV. Body composition and its role in development of metabolic disorders and cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):81-5 (In Russ.) [Драпкина О.М., Купрейшвили Л.В., Фомин В.В. Композиционный состав тела и его роль в развитии метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):81-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-5-81-85.
6. Golounina OO, Fadeev VV, Belaya ZhE. Modern guidelines for the diagnosis of sarcopenia. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(4-5):198-207. (In Russ.) [Голоунина О.О., Фадеев В.В., Беляя Ж.Е. Современные рекомендации по диагностике саркопении. Клиническая медицина. 2023;101(4-5):198-207]. DOI:10.30629/0023-2149-2023-101-4-5-198-207.
7. Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. *Eurasian guidelines*. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996 (In Russ.) [Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(3):3996. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996.
8. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadou C, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *Eur J Prev Cardiol*. 2024;zwae279. DOI:10.1093/eurjpc/zwae279.
9. Burrigge K, Christensen SM, Golden A, et al. Obesity history, physical exam, laboratory, body composition, and energy expenditure: an Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars*. 2022;1:100007. DOI:10.1016/j.obpill.2021.100007.
10. Drapkina OM, Maksimova OA, Sheptulina AF, Dzhiyeva ON. Bioimpedance analysis of body composition: what should general practitioner know? *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2022;25(10):91-6 (In Russ.) [Драпкина О.М., Максимова О.А., Шептулина А.Ф., Джиоева О.Н. Биоимпедансный анализ состава тела: что важно знать терапевту? Профилактическая медицина. 2022;25(10):91-6]. DOI:10.17116/profmed2022510191.
11. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol* 2012;85(1009):1-10. DOI:10.1259/bjr/38447238.
12. Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):11-21. DOI:10.4103/ijmr.IJMR.1768.17.
13. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S4-S9. DOI:10.1093/advances/nmy055.
14. Tirthani E, Said MS, Rehman A. Genetics and Obesity. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
15. Mahmoud AM. An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1341. DOI:10.3390/ijms23031341.
16. Calcaterra V, Cena H, Rossi V, et al. Ultra-Processed Food, Reward System and Childhood Obesity. *Children (Basel)*. 2023;10(5):804. DOI:10.3390/children10050804.
17. Olateju IV, Opaleye-Enakhimion T, Udeogu JE, et al. A systematic review on the effectiveness of diet and exercise in the management of obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(4):102759. DOI:10.1016/j.dsx.2023.102759.
18. Fitch AK, Bays HE. Obesity definition, diagnosis, bias, standard operating procedures (SOPs), and telehealth: an Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars*. 2022;1:100004. DOI:10.1016/j.obpill.2021.100004.
19. Bays H. Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(5):409. DOI:10.1007/s11883-014-0409-1.
20. Freshwater M, Christensen S, Oshman L, Bays HE. Behavior, motivational interviewing, eating disorders, and obesity management technologies: An Obesity Medicine Association (OMA) Clinical Practice Statement (CPS) 2022. *Obes Pillars*. 2022;2:100014. DOI:10.1016/j.obpill.2022.100014.
21. Thaler RH, Sunstein CR, Balz JP. Choice architecture. In: Shafir E (editor), *The behavioral foundations of public policy*. 2012. DOI:10.2139/ssrn.1583509.

22. Faith MS, Berkowitz RI, Stallings VA, et al. Eating in the absence of hunger: a genetic marker for childhood obesity in prepubertal boys? *Obesity* (Silver Spring). 2006;14(1):131-8. DOI:10.1038/oby.2006.16.
23. Eliashevich SO, Nuñez Araujo DD, Drapkina OM. Eating behavior: disorders and how to assess them. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3663 (In Russ) [Елиашевич С. О., Нуньес Араухо Д. Д., Драпкина О. М. Пищевое поведение: нарушения и способы их оценки. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8):3663]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3663.
24. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70 (Suppl 1):S38-S44. DOI:10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x.
25. Karczewski J, Zielinska A, Staszewski R, et al. Obesity and the Brain. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6145. DOI:10.3390/ijms23116145.
26. Shetye B, Hamilton FR, Bays HE. Bariatric surgery, gastrointestinal hormones, and the microbiome: an obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS) 2022. *Obes Pillars*. 2022;2:100015. DOI:10.1016/j.obpill.2022.100015.
27. Li D, Li Y, Yang S, et al. Diet-gut microbiota-epigenetics in metabolic diseases: From mechanisms to therapeutics. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113290. DOI:10.1016/j.biopha.2022.113290.
28. Vallianou N, Dalamaga M, Stratigou T, et al. Do Antibiotics Cause Obesity Through Long-term Alterations in the Gut Microbiome? A Review of Current Evidence. *Curr Obes Rep*. 2021;10(3):244-62. DOI:10.1007/s13679-021-00438-w.
29. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):855-63.e2. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.006.
30. Sehgal K, Khanna S. Gut microbiota: a target for intervention in obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(10):1169-79. DOI:10.1080/17474124.2021.1963232.
31. Sahle Z, Engidaye G, Shenkute Gebreyes D. Fecal microbiota transplantation and next-generation therapies: A review on targeting dysbiosis in metabolic disorders and beyond. *SAGE Open Med*. 2024;12:20503121241257486. DOI:10.1177/20503121241257486.
32. Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):120. DOI:10.1186/s12866-017-1027-1.
33. Yan H, Qin Q, Chen J, et al. Gut Microbiome Alterations in Patients With Visceral Obesity Based on Quantitative Computed Tomography. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:823262. DOI:10.3389/fcimb.2021.823262.
34. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8. DOI:10.1126/science.1208344.
35. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691-6. DOI:10.1073/pnas.1005963107.
36. Kaiser T, Nalluri H, Zhu Z, Staley C. Donor Microbiota Composition and Housing Affect Recapitulation of Obese Phenotypes in a Human Microbiota-Associated Murine Model. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:614218. DOI:10.3389/fcimb.2021.614218.
37. Phelan SM, Burgess DJ, Yeazel MW, et al. Impact of weight bias and stigma on quality of care and outcomes for patients with obesity. *Obes Rev*. 2015;16(4):319-26. DOI:10.1111/obr.12266.
38. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. DOI:10.3390/ijms21176275.
39. Singh S, Shankar R, Singh GP. Prevalence and associated risk factors of hypertension: a cross-sectional study in urban Varanasi. *Int J Hypertens*. 2017;2017:5491838. DOI:10.1155/2017/5491838.
40. Chazova IE, Chikhladze NM, Blinova NV, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of secondary (symptomatic) forms of arterial hypertension (2022). *Eurasian heart journal*. 2023;1(1):6-65 (In Russ.) [Чазова И. Е., Чихладзе Н. М., Блинова Н. В., др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичных (симптоматических) форм артериальной гипертонии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2023;1(1):6-65]. DOI:10.38109/2225-1685-2023-1-6-65.

Сведения об Авторах/About the Authors

Елиашевич Софья Олеговна [Sofia O. Eliashevich]

eLibrary SPIN-код 5267-5521, ORCID 0000-0003-0143-0849

Игнатиади Анастасия Сергеевна [Anastasia S. Ignatiadi]

eLibrary SPIN-код 3943-1060, ORCID 0000-0002-0607-5551

Мишарова Алина Павловна [Alina P. Misharova]

eLibrary SPIN-код 8980-3384, ORCID 0000-0001-5816-3476

Драпкина Оксана Михайловна [Oxana M. Drapkina]

eLibrary SPIN-код 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Постмиокардиальный синдром после перенесенного инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства

Клименко А. А.¹, Демидова Н. А.^{1*}, Веселкин В. В.², Кирдяшкина Т. А.², Чинова А. А.¹, Шандановина Ю. А.¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²Городская клиническая больница №67 им. Л. А. Ворохобова, Москва, Россия

Постмиокардиальный синдром (синдром Дресслера) представляет собой форму вторичного перикардита с перикардиальным выпотом или без него, возникающий в результате повреждения миокарда. Постмиокардиальный синдром не является распространенным заболеванием, однако его следует заподозрить у пациентов, имеющих патогномичные симптомы после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). В статье представлено клиническое наблюдение мужчины 65 лет, курильщика, имеющего избыточную массу тела, гипертоническую болезнь в анамнезе, ИМ с подъемом сегмента ST, стентирование огибающей ветви левой коронарной артерии, тромбоспирацию. По данным коронарографии у больного выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. Через 2 недели после стентирования состояние пациента ухудшилось: появились одышка, боль в левой половине грудной клетки, лихорадка. При обследовании на амбулаторном этапе выявлены двухсторонний гидроторакс, гидроперикард. Госпитализирован в стационар, проводилось лечение ибупрофеном 600 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней, с положительным эффектом. Но через 10 дней после выписки пациент вновь отметил нарастание одышки, повышение температуры тела, рецидив тупой боли в грудной клетке, был госпитализирован в ГКБ №67 им. Л. А. Ворохобова, где в процессе обследования выявлены двухсторонний гидроторакс, гидроперикард, пневмонит и был установлен диагноз "Постмиокардиальный синдром, рецидивирующее течение". Лечение в стационаре проводилось колхицином, метилпреднизолоном, ацетилсалициловой кислотой, тикагрелором, лозартаном, бисопрололом, амлодипином, спиронолактоном. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, пациент стал отмечать повышение толерантности к физической нагрузке, постепенное регрессирование тупой боли в грудной клетке слева, снижение температуры тела до субфебрильных цифр. Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей.

Ключевые слова: синдром Дресслера, постмиокардиальный синдром, перикардит, плеврит, постинфарктный синдром, осложнения инфаркта миокарда, перикардиальный выпот, пневмонит, иммунные комплексы, сердечная недостаточность.



Для цитирования: Клименко А. А., Демидова Н. А., Веселкин В. В., Кирдяшкина Т. А., Чинова А. А., Шандановина Ю. А. Постмиокардиальный синдром после перенесенного инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):581-587. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3112. EDN STPYHE

Postmyocardial syndrome after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention

Klimenko A. A.¹, Demidova N. A.^{1*}, Veselkin V. V.², Kirdyashkina T. A.², Chinova A. A.¹, Shandanovina Yu. A.¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²L. A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia

Postmyocardial syndrome (Dressler syndrome) is a form of secondary pericarditis with or without pericardial effusion resulting from myocardial damage. Dressler syndrome is not a common disease, but it should be suspected in patients with pathognomonic symptoms after a myocardial infarction (MI). The article presents a clinical case of a 65-year-old man, a smoker who is overweight, with a history of hypertension, MI with ST segment elevation, stenting of the envelope branch of the left coronary artery, thrombospiration. According to coronary angiography, the patient revealed a multivessel lesion of the coronary arteries. Two weeks after stenting, the patient's condition worsened: shortness of breath, pain in the left half of the chest, fever appeared. During the examination at the outpatient stage, bilateral hydrothorax and hydropericardium were revealed. He was hospitalized, was treated with ibuprofen 600 mg 3 times a day for 7 days, with a positive effect. Ten days after discharge, the patient noted an increase in shortness of breath, an increase in body temperature, a recurrence of dull chest pain. He was hospitalized at the Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, where bilateral hydrothorax, hydropericardium, pneumonitis were detected during the examination. the diagnosis "Postmyocardial syndrome, recurrent course" was established. Hospital treatment was carried out with colchicine, methylprednisolone, acetylsalicylic acid, ticagrelor, losartan, bisoprolol, amlodipine, spironolactone. Against the background of the therapy, the condition improved, the patient began to notice an increase in exercise tolerance, a gradual regression of dull chest pain on the left, body temperature decrease to subfebrile figures. Positive dynamics of laboratory parameters was noted.

Keywords: Dressler syndrome, postmyocardial syndrome, pericarditis, pleuritis, postmyocardial infarction syndrome, myocardial infarction complications, pericardial effusion, pneumonitis, immune complexes, heart failure.

For citation: Klimenko A. A., Demidova N. A., Veselkin V. V., Kirdyashkina T. A., Chinova A. A., Shandanovina Yu. A. Postmyocardial syndrome after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):581-587. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3112. EDN STPYHE

Введение

Постмиокардиальный синдром или синдром Дресслера — аутоиммунное осложнение инфаркта миокарда (ИМ), проявляющееся сочетанием перикардита, плеврита и пневмонита, возникающее через 2-6 недель после острого ИМ, оперативных вмешательств на сердце, травматического повреждения или эндоваскулярных вмешательств [1-3]. Постмиокардиальный синдром является "поздним" перикардитом, в отличие от "раннего" или эпистенокардитического перикардита, развивающегося в первые дни трансмурального ИМ вследствие вовлечения висцерального и париетального листков перикарда [4]. По данным разных авторов, постмиокардиальный синдром в 3,5 раза чаще развивается у мужчин и встречается примерно в 3-5,8% случаев ИМ [3]. Распространенность атипичных, малосимптомных, а следовательно, недиагностируемых форм может достигать 15-23% [4]. В эпоху ранней реперфузии распространенность постмиокардиального синдрома снизилась [3, 5, 6]. Более того, классический постмиокардиальный синдром в виде полисерозита (перикардит, плеврит) и пневмонита, в настоящее время встречается крайне редко [2]. Постмиокардиальный синдром чаще развивается после распространенного ИМ, особенно передней и нижней стенки с вовлечением правого желудочка [6].

Аналогичная синдрому Дресслера симптоматика может наблюдаться после тупой травмы сердца, эндоваскулярных вмешательств (чрескожные коронарные вмешательства, установка электрокардиостимулятора, радиочастотная абляция), кардиохирургических операций (операции по замене клапанов и др.), все чаще проводимых в последние годы. В таких случаях осложнение с описанными William Dressler симптомами называют синдромом посткардиального повреждения, или синдромом посткардиальной травмы, посткардиотомным синдромом (после операций на сердце). Наиболее часто наблюдается перикардит или перикардит в сочетании с плевритом [7].

Развитие острого перикардита описано и после тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), что вероятно связано с повреждением миокарда правого желудочка [8].

Этиология постмиокардиального синдрома до конца не изучена, но предполагается, что повреждение кардиомиоцитов и мезотелиальных клеток перикарда и попадание клеток крови в перикард приводит к отложению иммунных комплексов в перикарде, плевре и легких, что вызывает воспаление [1, 3, 9]. Аутоиммунный генез патологии доказывает обнаружение аутоантител (антитела к актину и актомиозину)

и увеличение доли лимфоцитов, содержащих поверхностные иммуноглобулины IgG. Кроме того, длительный латентный период от повреждения сердца до клинического начала и хороший ответ на глюкокортикоидную терапию и нестероидные противовоспалительные препараты подтверждают это предположение [6].

Клинически постмиокардиальный синдром проявляется повышением температуры тела, иногда до фебрильных цифр, болью в грудной клетке при перикардите и плеврите. Возможны жалобы на слабость, сердцебиение, одышку. Из атипичных клинических проявлений чаще всего встречается изолированный пневмонит, напоминающий очаговую пневмонию. Развитие этого варианта осложнения нередко служит основанием для назначения антибактериальной терапии, неэффективность которой заставляет врача задуматься об ином генезе симптоматики [8]. При пневмоните может наблюдаться кашель, снижается насыщение крови кислородом. Также пациенты могут предъявлять жалобы на боль в суставах, реже отмечается появление артрита [10].

Клиническая картина постмиокардиального синдрома, как правило, развивается через 1-6 недель после первоначального повреждения миокарда, чаще на 2-3 неделе [8].

Лабораторно в пользу постмиокардиального синдрома свидетельствует лейкоцитоз со сдвигом влево, повышение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка (СРБ), редко эозинофилия [1, 11].

На электрокардиограмме (ЭКГ) можно увидеть наиболее частые признаки перикардита: распространенная вогнутая элевация сегмента ST с депрессией сегмента PR в отсутствие реципрокных изменений; признак Сподика (нисходящее направление сегмента TP (или целого QRS-TP), который при перикардите присутствует во многих отведениях; соотношение сегмента ST/зубец T в V6 >0,25 [12]. Также возможна электрическая альтернация, низковольтная ЭКГ при массивном перикардиальном выпоте.

В большинстве случаев трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) достаточно для выявления жидкости в полости перикарда [1]. Вспомогательными визуализирующими методами являются магнитно-резонансная томография сердца, обладающая хорошей чувствительностью и специфичностью для диагностики перикардита, а также компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки [1, 3, 6, 13-15].

Низкая распространенность постмиокардиального синдрома, отсутствие патогномичных проявлений, вариабельность клинической картины, небольшое количество публикаций побудили нас поделиться следующим клиническим наблюдением.

Таблица. Лабораторные показатели пациента

Параметр	02.05.2023	11.05.2023	Референсные значения
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	11,9	6,2	3,6-9,2
Нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	9,0	4,5	1,7-7,6
КФК-МВ, ЕД/л	14,9	15,0	0-24,0
АСТ, ЕД/л	32,6	30,1	0-35,0
АЛТ, ЕД/л	42,8	35,2	0-45,0
Креатинин, мМоль/л	73,5	74	72,0-127,0
Калий, мМоль/л	3,83	3,6	3,5-5,1
Д-димер, нг/мл	0,604	0,498	0-500
С-реактивный белок, мг/дл	10,1	5	0-5
NT-proBNP, пг/мл	5000	1950	<20-299
Холестерин, мМоль/л	4,47	4,3	0-5,3
ТГ общие, мМоль/л	1,07	1,03	0-1,7
ХС ЛНП, мМоль/л	2,0	1,97	2,5-4,0
ХС ЛВП, мМоль/л	1,4	1,3	0,7-1,73
Тропонин I, нг/л	0,9	0,8	0-1

КФК-МВ – креатинкиназа МВ, АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, NT-proBNP – предшественник натрийуретического пептида, ТГ – триглицериды, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности

Цель работы – представить клиническое наблюдение пациента, у которого развился постмиокардиальный синдром после перенесенного ИМ.

Описание клинического случая

Пациент Л., 65 лет, в течение последних лет отмечал повышение артериального давления (АД) до 170/100 мм рт.ст., лекарственных препаратов не принимал. Курит на протяжении 30 лет по 1 пачке сигарет в день.

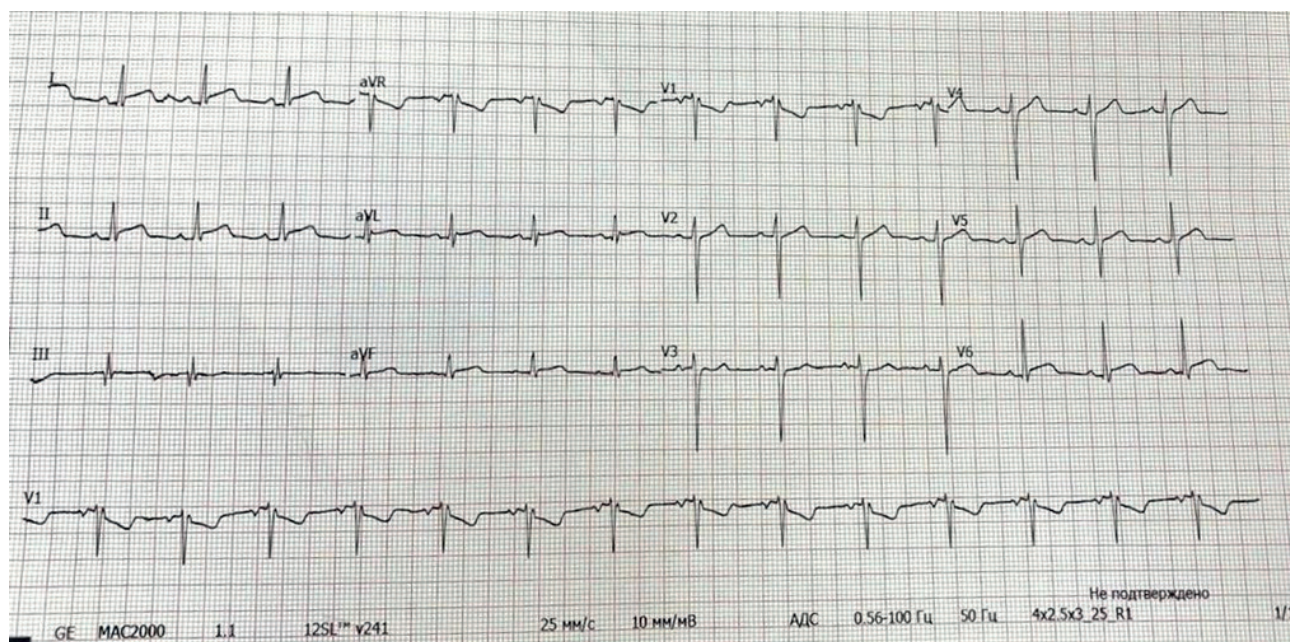
24.03.2023 ночью у больного внезапно появилась тупая боль в области грудной клетки слева, которая разбудила его. Ранее боль ангинозного характера никогда не возникала. Боль сопровождалась одышкой, усиливающейся в положении лежа на спине, повышением АД до 160/100 мм рт.ст., в связи с чем через 3 часа после начала симптомов больной вызвал бригаду скорой медицинской помощи. При регистрации ЭКГ зафиксирован подъем сегмента ST на 3 мм в отведениях II и III, V5, V6, депрессия сегмента ST на 3 мм в V1. На догоспитальном этапе пациенту была проведена терапия: нитроглицерин 0,5 мг сублингвально, клопидогрел 300 мг и ацетилсалициловая кислота 300 мг перорально. Пациент был доставлен в приёмное отделение городского сосудистого центра с направительным диагнозом "Острый коронарный синдром". При дообследовании уровень тропонина I 98,2 нг/л (референсные значения 0,02-0,06 нг/л). Госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом: "Острый инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка с подъёмом сегмента ST". 24.03.2023 г. была выполнена коронароангиография, по данным которой у пациента визуализировалось многососудистое поражение коронарных артерий (ангиографические признаки тром-

ботической субокклюзии в проксимальном сегменте огибающей артерии, стеноз правой коронарной артерии в проксимальном сегменте 80-85%, стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в проксимальном сегменте до 65%, стеноз в среднем сегменте ПМЖВ до 50%) с последующим проведением тромбаспирации, транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием огибающей ветви левой коронарной артерии. 25.03.2023 г. пациент был переведён в кардиологическое отделение, где проводилась двойная антитромбоцитарная терапия, антигипертензивная, гастропротективная, липидснижающая терапия, на фоне чего состояние пациента улучшилось, боль в грудной клетке и одышка регрессировали, уровень тропонина I снизился до 3 нг/л.

30.03.2023 пациент был выписан с рекомендациями продолжить приём бисопролола 5 мг в сутки, лозартана 50 мг в сутки, амлодипина 5 мг, спиронолактона 25 мг в сутки, тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки, пантопразола 20 мг в сутки, аторвастатина 40 мг в сутки.

Через 2 недели после выписки пациент отметил повышение температуры тела до 39°C в течение 6 дней, появление одышки при умеренной физической нагрузке. Обратился в поликлинику к терапевту, была выполнена КТ органов грудной клетки, выявлена жидкость в плевральных полостях, гидроперикард. Пациент госпитализирован в стационар, заподозрен постмиокардиальный синдром, проводилось лечение ибупрофеном 600 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней с положительным эффектом – одышка регрессировала, температура тела нормализовалась. После выписки ибупрофен не принимал.

На протяжении 10 дней пациент чувствовал себя удовлетворительно, но 30.04.2023 стал ощущать нарастание одышки в покое, тупую постоянную боль в области грудной клетки слева. 02.05.2023 вызвал



Ритм синусовый. ЧСС 100 в мин. Элевация сегмента ST до 3 мм в II, III, V6, депрессия ST в V1 отведении

Рисунок 1. ЭКГ пациента Л. от 30.04.2023.

бригаду скорой медицинской помощи, госпитализирован во 2-е кардиологическое отделение ГКБ №67 им. Л. А. Ворохобова.

При поступлении состояние больного средней тяжести. Температура тела 38°C. Индекс массы тела 28,3 кг/м². Частота дыхательных движений 20 в минуту. Сатурация 90% при дыхании атмосферным воздухом. При аускультации в легких ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах с двух сторон. Отмечено повышение АД до 165/90 мм рт.ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 95 уд./мин. При аускультации сердца выслушивались приглушенные I и II тоны над верхушкой.

Выполнен тест 6-минутной ходьбы – 355 м, что соответствует II функциональному классу (ФК) сердечной недостаточности.

В лабораторных показателях обращало внимание повышение уровня лейкоцитов до $11,9 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов до $9 \times 10^9/\text{л}$, N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 5000 пг/мл, Д-димера до 0,604 мкг/мл (референсные значения до 0,5 мкг/мл), при этом уровень тропонина I и КФК (МВ) оставались в норме (табл.).

На ЭКГ регистрировались синусовый ритм с ЧСС 100 ударов в минуту, элевация сегмента ST до 3 мм в II, III, V6, депрессия ST в V1 отведении (рис. 1).

Пациенту было выполнено ультразвуковое исследование плевральных полостей: признаки двустороннего гидроторакса.

По результатам ЭхоКГ: акинез задней стенки, гипо-акинез нижнебоковой стенки ЛЖ, фракция вы-

броса 52%, малый выпот в перикарде (сепарация листков перикарда 7 мм).

На рентгенограмме органов грудной клетки: признаки минимально выраженного выпота в правой плевральной полости (рис. 2).

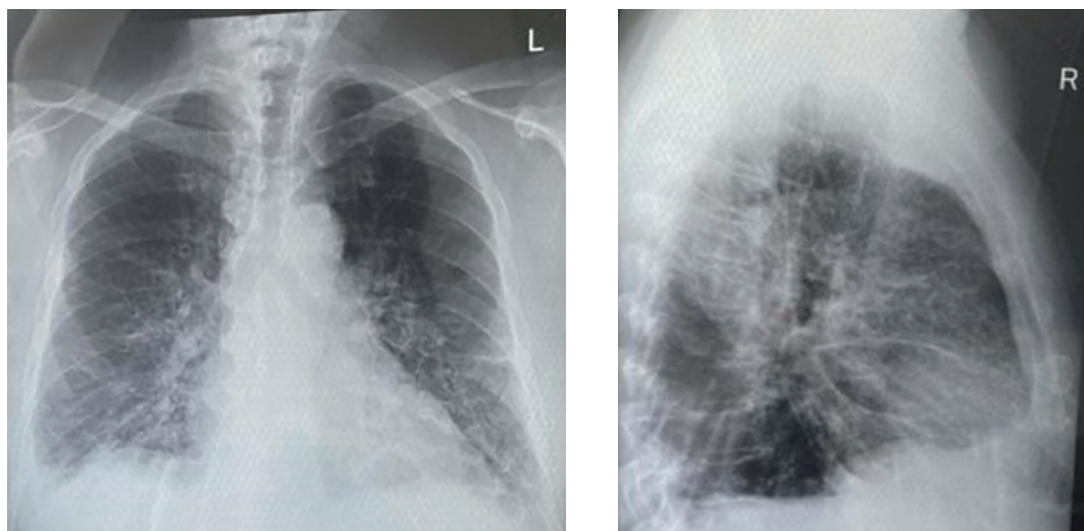
Для исключения ТЭЛА 05.05.2023 г. пациенту была выполнена КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием: данных за ТЭЛА не получено. В базальных отделах легких перибронхиально имеются участки "матового стекла".

Проводился поиск инфекционных причин перикардита – исключены герпесвирусные инфекции (полимеразная цепная реакция на вирус герпеса 6 типа, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус отрицательны), новая коронавирусная инфекция, грипп, энтеровирусная инфекция. Маркеры вирусных гепатитов В, С, вирус иммунодефицита человека отрицательны. Антитела к *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *S. pneumoniae* – отрицательны.

Анализ крови на антиядерные антитела отрицательный. Уровни тиреотропного гормона, свободного Т4 в норме. Бактериологическое исследование крови дало отрицательный результат. Пациент был консультирован фтизиатром, выполнялся диаскин-тест: данных за туберкулез нет.

Пациенту было выполнено ультразвуковое исследование брюшной полости, щитовидной железы, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, которые не выявили онкопатологии.

Учитывая хронологическую связь развития перикардита с перенесенным ИМ, сочетание гидроперикарда,



В нижних отделах обоих легких диффузные плохо отграниченные неоднородные участки снижения пневматизации, признаки минимально выраженного правостороннего выпота в правой плевральной полости

Рисунок 2. Рентгенография органов грудной клетки пациента Л. от 30.04.2023.

гидроторакса, признаки пневмонита по данным КТ органов грудной клетки, повышение уровня СРБ, исключение других причин перикардита, установлен следующий клинический диагноз: "Основное заболевание: Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (неQ-образующий инфаркт миокарда нижнебоковой стенки левого желудочка от 24.03.2023). Атеросклероз коронарных артерий: стеноз правой коронарной артерии в проксимальном сегменте 80-85%, стеноз ПМЖВ в проксимальном сегменте до 65%, стеноз в среднем сегменте ПМЖВ до 50%. Тромбаспирация, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием огибающей ветви левой коронарной артерии от 24.03.2023. Фоновое заболевание: Гипертоническая болезнь III стадии. Неконтролируемая АГ. Ожирение 1 степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Осложнения: Постмиокардиальный синдром (синдром Дресслера), рецидивирующее течение: экссудативный перикардит с малым количеством выпота, двусторонний минимальный плеврит, пневмонит. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (52%), IIA стадии, II ФК по NYHA".

В связи с рецидивирующим характером перикардита после предшествующего назначения ибупрофена, пневмонитом, в качестве противовоспалительной терапии пациенту назначен метилпреднизолон 16 мг в сутки в сочетании с колхицином 0,5 мг 1 раз в день. Продолжена двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, тикагрепол 90 мг 2 раза в сутки), спиронолактон 50 мг в сутки, лозартан 50 мг в сутки, бисопролол 5 мг в сутки, амлодипин 5 мг в сутки, пантопразол 20 мг в сутки, аторвастатин 40 мг в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось. Пациент стал отмечать повышение толерантности к физической нагрузке, постепенное регрессирование тупой боли в области грудной клетки, снижение температуры тела до субфебрильных цифр. При динамическом контроле лабораторных показателей отмечалось снижение уровня СРБ до 5 мг/л, нормализация уровня лейкоцитов, снижение уровня NT-proBNP до 1950 пг/мл.

При контрольной ЭхоКГ от 11.05.2023 отмечалось уменьшение выпота в полости перикарда (сепарация листков перикарда до 3 мм), при ультразвуковом исследовании плевральных полостей данных за гидроторакс не получено.

В удовлетворительном состоянии пациент был выписан из стационара под наблюдение кардиолога по месту жительства. Было рекомендовано продолжить терапию метилпреднизолоном 4 таблетки в сутки (16 мг) в течении месяца, колхицином 0,5 мг 1 раз в сутки в течение 4-6 месяцев с оценкой через 1 мес. результатов анализов крови (лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов, СРБ, биохимический анализ крови), ЭхоКГ с последующим решением вопроса о темпах снижения дозы глюкокортикоидов (ГК) — при положительной динамике по 1/2 таблетки 1 раз в 7 дней, также во время приема метилпреднизолонa и двойной антитромбоцитарной терапии — пантопразол 20 мг в день.

При телефонном контакте с больным после выписки 10.09.2023 состояние удовлетворительное, одышка и боль в грудной клетке больше не рецидивировали. 11.08.2023 пациенту выполнено стентирование правой коронарной артерии, послеопераци-

онный период протекал без осложнений. При ЭхоКГ от августа 2023 г. данных за наличие жидкости в полости перикарда не получено. Прием метилпреднизолона пациент закончил в августе 2023 г., продолжает прием колхицина 0,5 мг в сутки.

Обсуждение

Постмиокардиальный синдром, хотя и не является распространенным заболеванием, следует предполагать у всех пациентов с лихорадкой и болью в грудной клетке плеврального характера, особенно если симптомы появляются через 2 недели после ИМ, травмы или операции на сердце, в том числе после радиочастотной абляции, установки электрокардиостимулятора, чрескожных коронарных и внутрисердечных вмешательств, аорто-коронарного шунтирования [13]. В представленном клиническом наблюдении постмиокардиальный синдром мог явиться осложнением не только самого ИМ, но и инвазивного вмешательства — больному кроме стандартного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и стентирования проводилась тромбоаспирация, которая по техническому исполнению сложна и также могла стать причиной ятрогенного повреждения перикарда. Тромбоаспирация является нежелательным видом лечения острого коронарного синдрома согласно клиническим рекомендациям, в которых эксперты советуют воздержаться от рутинной тромбоаспирации и принимать решение о ее выполнении в начале или по ходу ЧКВ только на основании индивидуальных ангиографических и клинических данных пациента [2].

Диагноз "постмиокардиальный синдром" установить не всегда легко, поскольку симптомы могут быть сходными с пневмонией, инфекционным плевритом и перикардитом, инфекционным эндокардитом, ТЭЛА, стенокардией, рецидивом или повторным ИМ, сердечной недостаточностью, пневмотораксом, перикардитом при системных заболеваниях соединительной ткани [1].

Клиническое течение чаще доброкачественное, поддающееся консервативному лечению противовоспалительными препаратами, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин. Среди НПВП предпочтение отдается ацетилсалициловой кислоте, ибупрофену и напроксену. В некоторых случаях, при рецидивах болезни, требуется назначение ГК. В редких случаях постмиокардиальный синдром может вызывать более серьезные осложнения, включая тампонаду сердца и констриктивный перикардит, массивный плевральный выпот. Такие осложнения могут потребовать инвазивного лечения, включая перикардиоцентез или перикардиектомию, пункцию плевральной полости.

В ранние сроки после ИМ следует избегать применения НПВП, так как это может привести к истончению рубца, расширению зоны некроза и разрыву свобод-

ной стенки миокарда [16]. Ацетилсалициловая кислота является предпочтительным средством лечения постинфарктного перикардита, применяется в дозировке 500-1000 мг каждые 6-8 часов [2, 3]. Клинический ответ ожидается быстро, в течение 48 часов. При отсутствии ответа на лечение НПВП, необходимо применить колхицин или ГК. Назначения ГК следует избегать в первый месяц после ИМ из-за возможного нарушения заживления миокарда, что приводит к увеличению частоты разрывов стенки желудочков [11].

Продemonстрированы убедительные данные, что при использовании колхицина в качестве дополнения к НПВП улучшаются показатели ремиссии через 1 неделю и снижается частота рецидивов как при остром, так и при рецидивирующем перикардите по сравнению с приемом только НПВП [3].

Основной известный противовоспалительный эффект колхицина — блокада полимеризации тубулина с нарушением сборки микротрубочек, с подавлением провоспалительной функции лейкоцитов, особенно гранулоцитов, в которых концентрируется колхицин.

Наиболее распространенным побочным эффектом, связанным с колхицином, является непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно диарея, о которой сообщалось у 7-10% пациентов, получающих терапию колхицином [2].

Ранняя диагностика постмиокардиального синдрома имеет решающее значение, поскольку благоприятный прогноз зависит от того, насколько быстро проводится лечение.

К сожалению, нередко рецидивы постмиокардиального синдрома, как в нашем клиническом наблюдении. Обычно рецидивы возникают в течение первого года после начального эпизода, при быстрой отмене противовоспалительной терапии. Есть сообщения о возможности назначения внутривенного иммуноглобулина при рефрактерных к терапии случаях, особенно у детей [17].

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует необходимость включать постмиокардиальный синдром в круг дифференциально-диагностического поиска у пациентов с лихорадкой и болью в грудной клетке, если в анамнезе имеется указание на перенесенный ИМ, травматическое повреждение сердца, в том числе ятрогенная травма, связанная с кардиохирургическими вмешательствами, ЧКВ, имплантацией электрода водителя ритма, радиочастотной абляцией в течение предыдущего месяца. Ранняя диагностика имеет решающее значение, поскольку благоприятный прогноз зависит от того, как быстро и правильно была назначена терапия.

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

References / Литература

1. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):648-52. DOI:10.1016/j.ijcard.2012.09.052.
2. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103 (In Russ.) [Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103]. DOI:10.15829/291560-4071-2020-4103.
3. Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, et al. Pericarditis. Clinical recommendations of 2022. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(3):107-67 (In Russ.) [Перикардиты. Клинические рекомендации 2022 года. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):107-67]. DOI:10.15829/291560-4071-2023-5398.
4. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, et al; Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary. The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(7):587-610. DOI:10.1016/j.ehj.2004.02.002.
5. Ginanjar E, Herdita T. Persistent ST Segment Elevation After Repeated Percutaneous Coronary Intervention: A Dressler Syndrome? *Acta Med Indones.* 2022;54(4):607-13.
6. Van Kolen K, Jogani S, Belmans A, Schurmans J. Fever after acute myocardial infarction: Dressler's syndrome demonstrated on cardiac MRI. *Int J Cardiol.* 2015;183:209-10. DOI:10.1016/j.ijcard.2014.12.086.
7. Zhang R, Du J, Liu M. Post-cardiac injury syndrome occurred two months after permanent dual-chamber pacemaker implantation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):259. DOI:10.1186/s12872-023-03252-5.
8. Aten K, Raney K, Alomar A. Dressler Syndrome: Not Just a Relic of the Past. *Cureus.* 2022;14(10):e30670. DOI:10.7759/cureus.30670.
9. Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, Ibarra-Pérez C. The Dressler syndrome after pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1996;78(3):343-5. DOI:10.1016/s0002-9149(96)00290-1.
10. Khamitov RF, Latfoullin IA, Kim ZF. A case of autoimmune postinfarction Dressler syndrome. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2009;2(4):60-6 (In Russ.) [Хамитов Р.Ф., Латфуллин И.А., Ким З.Ф. Случай аутоиммунного постинфарктного синдрома Дресслера. Вестник современной клинической медицины. 2009;2(4):60-6].
11. Leib AD, Foris LA, Nguyen T, Khaddour K. Dressler Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
12. Witting MD, Hu KM, Westreich AA, et al. Evaluation of Spodick's Sign and Other Electrocardiographic Findings as Indicators of STEMI and Pericarditis. *J Emerg Med.* 2020;58(4):562-9. DOI:10.1016/j.jemermed.2020.01.017.
13. 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.
14. Hampton JR. Atlas of ECG. 150 clinical situations. Translated from English. M.: Medical Literature; 2007 (In Russ.) [Хэмптон Дж.Р. Атлас ЭКГ. 150 клинических ситуаций. Пер. с англ. М.: Медицинская литература; 2007].
15. Campos ID, Salgado A, Azevedo P, Vieira C. Dressler's syndrome: are we underdiagnosing what we think to be rare? *BMJ Case Rep.* 2019;12(5):e227772. DOI:10.1136/bcr-2018-227772.
16. Pyrikova NV, Antropova ON, Osipova IV. Adverse reactions from the cardiovascular system when taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ways to reduce them. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):750-8 (In Russ.) [Пырикова Н.В., Антропова О.Н., Осипова И.В. Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и пути их снижения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(5):750-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-750-758.
17. del Fresno MR, Peralta JE, Granados MÁ, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory recurrent pericarditis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1441-6. DOI:10.1542/peds.2013-3900.

Сведения об Авторах/About the Authors

Клименко Алеся Александровна [Alesya A. Klimenko]

eLibrary SPIN 8396-9251, ORCID 0000-0002-7410-9784

Демидова Наталья Александровна [Natalia A. Demidova]

eLibrary SPIN 1168-1967, ORCID 0000-0001-6890-8777

Веселкин Владимир Владимирович [Vladimir V. Veselkin]

ORCID 0009-0003-4360-7224

Чинова Алина Александровна [Alina A. Chinova]

ORCID 0000-0003-3720-451X

Шандановина Юлия Александровна [Yulia A. Shandanovina]

ORCID 0009-0005-3992-3317

К юбилею профессора Светланы Анатольевны Шальной

Для цитирования: К юбилею профессора Светланы Анатольевны Шальной. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(5):588-588. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3128. EDN GWTOSQ

For citation: On the anniversary of Professor Svetlana A. Shalnova. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(5):588-588. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3128. EDN GWTOSQ



11 октября сотрудники Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации поздравили с юбилеем руководителя отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, доктора медицинских наук, профессора Светлану Анатольевну Шальнову.

Эпидемиологические исследования играют ключевую роль в укреплении общественного здоровья. Светлана Анатольевна является руководителем масштабного исследования ЭССЕ-РФ, которое началось в 2012 году и стало крупнейшим в истории Российской Федерации. Цель данного исследования — наблюдение за состоянием сердечно-сосудистого здоровья населения. В рамках ЭССЕ-РФ проводится оценка распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и анализ эпидемиологической ситуации, а также факторов риска в различных регионах страны. Исследования, проведенные под руководством Светланы Анатольевны, способствовали созданию моделей оценки эффективности профилактических программ в регионах России.

Светлана Анатольевна активно занимается подготовкой новых специалистов, среди ее учеников — 11 кандидатов и 7 докторов медицинских наук. Более 700 научных публикаций свидетельствуют о её огромном вкладе в развитие отечественной медицинской науки.

Выдающиеся достижения Светланы Анатольевны в научной сфере отмечены присвоением звания "Заслуженный деятель науки Российской Федерации".

Светлана Анатольевна является заместителем главного редактора научно-практического рецензируемого журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" и членом редакционных коллегий других ведущих изданий.



От имени редакционной коллегии и редакции журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии", в создании которого С. А. Шальнова принимала активное участие, искренне поздравляем с юбилеем.

**Мы гордимся ее достижениями
и желаем дальнейшего успеха,
вдохновения и крепкого здоровья!**



Конгресс Терапии
и профилактики

Международный конгресс
«Терапия и профилактическая медицина»



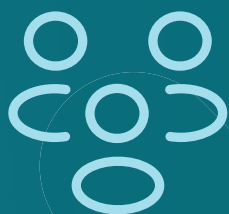
РОПНИЗ

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний

Международный конгресс

«Терапия и профилактическая медицина»

17–19 декабря 2024 года



Площадка для открытого диалога между государствами, где будут совместно вырабатываться эффективные стратегии профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний



Пространство взаимодействия поколений, где молодые учёные и признанные эксперты общаются на равных, соединяя традиции с инновациями



Место воплощения смелых решений и разработки новаторских стратегий в профилактике, диагностике и лечении хронических неинфекционных заболеваний



