

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

21(5)

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

2025

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов



Предиабет в амбулаторной практике

Плазменные концентрации ингибиторов
фактора Ха и риск инсульта

Экстремальная гипертриглицеридемия

WNT1 и WNT3A у больных стабильной ИБС

CYP2C19 и антиагреганты у лиц старческого возраста

Рецидивы фибрилляции предсердий
после радиочастотной абляции

Неприверженность лечению и безопасность
фармакотерапии

Биобанкирование в эпидемиологических
исследованиях

Семейный случай MYBPC3:
разнообразие фенотипических проявлений

Новые рандомизированные контролируемые
исследования на конгрессе ESC 2025

20 лет
с РФК

Представлен в Scopus, Web of Science, DOAJ, Ulrich's Periodicals Directory, Cyberleninka
и Российском индексе научного цитирования (ядро РИНЦ) Science Index (8%), «Белый список» (1)



www.rpcardio.online

РФК

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество
Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

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

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2025; т. 21, № 5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2025; v. 21, N 5

Журнал зарегистрирован 30.12.2004 и перерегистрирован
Роскомнадзором 31.03.2022 (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 или 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 рекламирующий

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 (ядро РИНЦ) Science Index (8%), "Белый список" (1)

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. Рябиновая, 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.

Верстка

Издательство "Проспект"

Ответственный переводчик

Аветисян Г.Р.

Создание и поддержка сайта

NEICON (лаборатория Elpub)

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Desktop publishing

"Prospect" Publishing

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 29 декабря 2025 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2025

Главный редактор

Драпкина О.М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю. (Москва, Россия)

Шальнова 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)

Васют Ю.А. (Москва, Россия)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Гиляревский С.Р. (Москва, Россия)

Горбунов В.М. (Москва, Россия)

Дошицин В.Л. (Москва, Россия)

Ежов М.В. (Москва, Россия)

Задионченко В.С. (Москва, Россия)

Закирова А.Н. (Уфа, Россия)

Имаева А.Э. (Москва, 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)

Лукина Ю.В. (Москва, Россия)

Лукьянов М.М. (Москва, Россия)

Матюшин Г.В. (Красноярск, Россия)

Метельская В.А. (Москва, Россия)

Митьковская Н.П. (Минск, Беларусь)

Напалков Д.А. (Москва, Россия)

Небиридзе 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)

Шостак Н.А. (Москва, Россия)

Якусевич В.В. (Ярославль, Россия)

Якушин С.С. (Рязань, Россия)

Научный редактор

Демидова Н.А. (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)

Zadiionchenko V.S. (Moscow, Russia)

Zakirova A.N. (Ufa, Russia)

Imaeva A.E. (Moscow, 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)

Lukina Yu.V. (Moscow, Russia)

Loukianov M.M. (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)

Tkaчeva 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

Demidova N.A. (Moscow, Russia)

Справками 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 plagiat

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка особенностей диспансерного наблюдения и реализации лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с диагнозом «предиабет» в условиях амбулаторной клинической практики в Российской Федерации (ДИОРАМА): обоснование и дизайн исследования

Драпкина О. М., Марцевич С. Ю.,
Шепель Р. Н. и др. 408

Плазменные концентрации ингибиторов фактора Xa и риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий
Нарышкина Е. А., Бочков П. О.,
Чашкина М. И. и др. 415

Экстремальная гипертриглицеридемия: частота, клинические аспекты и эффективность различных терапевтических подходов
Тюрина А. В., Гурцьев Т. М., Чубыкина У. В. и др. 423

Оценка уровней Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий
Аль Ахдал М., Юсупова А. О., Пахтусов Н. Н. и др. 433

Роль вариантов нуклеотидной последовательности гена CYP2C19 в оценке ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом

Маркова А. С., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А. и др. 441

Эффективность и факторы риска рецидивов фибрилляции предсердий после проведения радиочастотной абляции устьев легочных вен
Шидловская С. А., Андреев Д. А.,
Сыркин А. Л. и др. 449

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Assessment of the features of follow-up and implementation of treatment and preventive measures in patients with prediabetes in outpatient clinical practice in the Russian Federation (DIORAMA): rationale and study design

Drapkina O. M., Martsevich S. Yu.,
Shepel R. N., et al. 408

Plasma concentrations of factor Xa inhibitors and stroke risk in patients with atrial fibrillation

Naryshkina E. A., Bochkov P. O.,
Chashkina M. I., et al. 415

Extreme hypertriglyceridemia: frequency of occurrence, clinical aspects, and efficacy of different therapeutic approaches

Tyurina A. V., Gurtsev T. M., Chubykina U. V., et al. 423

Assessment of Wnt1 and Wnt3a Levels in patients with different phenotypes of stable coronary artery disease

Al-Ahdal M., Iusupova A. O., Pakhtusov N. N., et al. 433

The role of CYP2C19 gene nucleotide sequence variants in assessing response to P2Y₁₂ receptor inhibitor antiplatelet therapy in old patients with acute coronary syndrome

Markova A. S., Mirzaev K. B., Sychev D. A., et al. 441

Efficacy and risk factors for recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation of the pulmonary vein orifices

Shidlovskaya S. A., Andreev D. A.,
Syrkin A. L., et al. 449

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Безопасность фармакотерапии и неприверженность лечению – неоднозначный альянс
(исследование в рамках амбулаторного регистра)**
Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А.,
Кутишенко Н. П. и др. 457

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Интеграция технологий биобанкирования в протоколы крупномасштабных проспективных эпидемиологических исследований**
Покровская М. С., Борисова А. Л.,
Имаева А. Э. и др. 466

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Семейное клиническое наблюдение варианта нуклеотидной последовательности гена *MYBPC3* с разнообразием фенотипических проявлений**
Нефедова Д. А., Мясников Р. П.,
Куликова О. В. и др. 475

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

- Синдром поликистозных яичников и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
Друк И. В., Савчук Е. А., Мамедов М. Н. 484

НОВОСТИ

- Результаты недавних рандомизированных контролируемых исследований, доложенных на очередном конгрессе Европейского общества кардиологов: все ли так просто в оценке их результатов?**
Марцевич С. Ю. 492

PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED PHARMACOTHERAPY

- Pharmacotherapy safety and treatment nonadherence:
an ambiguous alliance
(data from an outpatient registry)**
Lukina Y. V., Dmitrieva N. A.,
Kutishenko N. P., et al. 457

CARDIOVASCULAR DISEASES EPIDEMIOLOGY

- Integration of biobanking technologies
into protocols of large-scale prospective
epidemiological studies**

- Pokrovskaya M. S., Borisova A. L.,
Imaeva A. E., et al. 466

CLINICAL CASE

- Family clinical case report of a *MYBPC3* gene sequence variant with diverse phenotypic expressions**

- Nefedova D. A., Myasnikov R. P.,
Kulikova O. V., et al. 475

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

- Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease risk**

- Druk I. V., Savchuk E. A., Mamedov M. N. 484

NEWS

- The results of recent randomized controlled trials presented at the congress of the European Society of Cardiology: is everything so simple in evaluating their results?**

- Martsevich S. Yu. 492

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка особенностей диспансерного наблюдения и реализации лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с диагнозом «предиабет» в условиях амбулаторной клинической практики в Российской Федерации (ДИОРАМА): обоснование и дизайн исследования

Драпкина О. М.^{1,2}, Марцевич С. Ю.¹, Шепель Р. Н.¹, Загребельный А. В.¹, Лукина Ю. В.¹, Свищева А. А.^{1*}, Жарова М. Е.¹

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

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Оценить особенности диспансерного наблюдения и реализацию лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с диагнозом «предиабет» в условиях амбулаторной клинической практики.

Материал и методы. Исследование «ДИОРАМА» (Особенности ДИспансернОго наблюдения и Реализации лечебно-профилАктивических Мероприятий у пациентов с диагнозом «предиабет» в условиях амбулаторной клинической практики) — многоцентровое открытое наблюдательное проспективное исследование, которое планируется реализовать в 200 медицинских организациях Российской Федерации с общим числом участников до 24 000 человек. Включению подлежат взрослые пациенты с установленным диагнозом предиабета (коды МКБ-10: R73.0 — нарушение толерантности к глюкозе и/или R73.9 — гипергликемия неуточненная, включая нарушенную гликемию натощак). Наблюдение будет проводиться в течение не менее трёх лет, с регистрацией данных на исходном визите, через 1 и 2 года. Планируется сбор и анализ данных, включающих анамнез, демографические характеристики, особенности образа жизни, антропометрические показатели, результаты лабораторно-инструментальных исследований, а также характеристики проводимой терапии и оценку её эффективности в динамике. Дополнительно будут применяться опросники FINDRISC и анкеты оценки приверженности лечению. Первичными конечными точками исследования определены нормализация показателей углеводного обмена и трансформация предиабета в сахарный диабет 2 типа (СД-2) в условиях реальной клинической практики. К вторичным конечным точкам относятся сердечно-сосудистая и общая смертность, случаи инфаркта миокарда, инсульта, острого коронарного синдрома и экстренной реваскуляризации миокарда.

Результаты. Будут получены данные о структуре пациентов с предиабетом в реальной клинической практике, частоте постановки на диспансерное наблюдение, применяемых лечебно-профилактических мероприятиях и их эффективности. Планируется анализ динамики лабораторных показателей, факторов риска прогрессирования предиабета, частоты формирования СД-2, а также оценка влияния образа жизни, приверженности лечению и назначаемой терапии на клинические исходы.

Заключение. Результаты исследования «ДИОРАМА» позволят впервые на национальном уровне систематизировать информацию о диспансерном наблюдении и лечебно-профилактических мероприятиях при предиабете в Российской Федерации. Полученные данные будут иметь высокую практическую значимость для формирования организационно-методических алгоритмов, направленных на оптимизацию работы амбулаторного звена, повышение приверженности пациентов лечению и снижение риска прогрессирования предиабета в СД-2.

Ключевые слова: предиабет, диспансерное наблюдение, сахарный диабет 2 типа, профилактика, первичная медико-санитарная помощь, нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак, факторы риска.



Для цитирования: Драпкина О. М., Марцевич С. Ю., Шепель Р. Н., Загребельный А. В., Лукина Ю. В., Свищева А. А., Жарова М. Е. Оценка особенностей диспансерного наблюдения и реализации лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с диагнозом «предиабет» в условиях амбулаторной клинической практики в Российской Федерации (ДИОРАМА): обоснование и дизайн исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):408-414. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3237. EDN: RNEJQS

Assessment of the features of follow-up and implementation of treatment and preventive measures in patients with prediabetes in outpatient clinical practice in the Russian Federation (DIORAMA): rationale and study design

Drapkina O. M.^{1,2}, Martsevich S. Yu.¹, Shepel R. N.¹, Zagrebelyi A. V.¹, Lukina Yu. V.¹, Sviashcheva A. A.^{1*}, Zharova M. E.¹

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

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Aim. To assess the features of clinical follow-up (dispensary observation) and the implementation of preventive measures among patients with prediabetes in the context of outpatient clinical practice.

Material and methods. The DIORAMA study (Features of dispensary observation and implementation of therapeutic and preventive measures in patients with “prediabetes” in outpatient clinical practice) is a multicenter, open-label, prospective, observational study planned to be conducted in 200 medical institutions across

the Russian Federation, with up to 24,000 participants. The study will include adult patients with confirmed prediabetes (ICD-10 codes: R73.0 — impaired glucose tolerance and/or R73.9 — unspecified hyperglycemia, including impaired fasting glucose). The observation period will last for at least three years, with data collection at baseline, and at 1- and 2-year follow-ups. Data collected will include demographic, clinical, lifestyle anthropometric, laboratory, and instrumental parameters, as well as details on therapeutic interventions and their effectiveness over time. Additional tools will include the FINDRISC questionnaire and treatment adherence surveys. The primary endpoints are normalization of carbohydrate metabolism parameters and progression to type 2 diabetes mellitus (T2DM). Secondary endpoints include cardiovascular and all-cause mortality, incidence of myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, and emergency myocardial revascularization.

Results. This study will examine real-world data pertaining to patients with prediabetes, focusing on patterns of care delivery — specifically, visit frequency and the deployment of therapeutic and preventive measures — and their effectiveness. The analysis is designed to evaluate laboratory parameters and modifiable risk factors, track progression to T2DM, and assess the influence of lifestyle, adherence, and therapeutic regimens on clinical endpoints.

Conclusion. The DIORAMA study is expected to provide, for the first time at the national level, a systematic overview of follow-up, therapeutic, and preventive measures for prediabetes in the Russian Federation. The findings will have high practical significance for developing organizational and methodological algorithms aimed at optimizing outpatient care, improving patient adherence to treatment, and reducing the risk of progression from prediabetes to T2DM.

Keywords: prediabetes, follow-up, type 2 diabetes mellitus, prevention, primary health care, glucose intolerance, hyperglycemia, risk factors.

For citation: Drapkina O. M., Martsevich S. Yu., Shepel R. N., Zagrebelny A. V., Lukina Yu. V., Svischcheva A. A., Zharova M. E. Assessment of the features of follow-up and implementation of treatment and preventive measures in patients with prediabetes in outpatient clinical practice in the Russian Federation (DIORAMA): rationale and study design. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):408-414. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3237. EDN: RNEJQS

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): asvishcheva2014@gmail.com

Received/Поступила: 05.09.2025

Review received/Рецензия получена: 02.10.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Проблема предиабета в последние десятилетия приобрела особую значимость в мировом масштабе. Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН), объединяемые понятием «предиабет», рассматриваются как промежуточное состояние между нормогликемией и манифестирующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2). По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) за 2024 г., число лиц с СД-2 в мире насчитывает 589 млн. Прогнозируется, что к 2050 г. эта цифра достигнет 853 млн человек, что связано с урбанизацией, ростом распространенности ожирения, снижением физической активности и старением населения [1].¹

Аналогичные тенденции наблюдаются и для НГН, что подтверждает нарастающий характер эпидемии нарушений углеводного обмена. Ежегодный риск перехода предиабета в СД-2 составляет примерно 5-10% среди взрослых, хотя этот показатель может варьировать в зависимости от используемых критериев диагностики, возраста, этнической принадлежности и других факторов риска [1]. В крупных рандомизированных исследованиях и метаанализах отмечается, что за 5 лет примерно у 20-23% лиц с предиабетом развивается СД-2 [2]. В течение пяти лет после установления диагноза предиабет по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более чем у каждого пятого пациента развился СД-2, а каждый шестой умер [2].

Для Российской Федерации (РФ) проблема предиабета не менее актуальна. Согласно результатам

национального эпидемиологического исследования NATION, ранние нарушения углеводного обмена выявляются у 19,3% взрослого населения в возрасте 20-79 лет, что соответствует примерно 20 млн человек. Данные исследования ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 также демонстрируют, что распространённость предиабета среди населения 25-64 лет в РФ составляет 6,2%, при этом у мужчин она выше, чем у женщин (7,7% vs 5,0%), а наличие предиабета ассоциируется с ожирением, артериальной гипертензией и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, распространённость предиабета в РФ в 2 раза превышает СД-2. Эти данные свидетельствуют о чрезвычайной распространённости состояния, которое долгое время не имеет выраженных клинических проявлений, что ведёт к упущенными возможностям раннего вмешательства и сопровождается значительным риском неблагоприятных исходов [3-6].

С точки зрения патогенеза, предиабет представляет собой состояние, при котором формируются выраженные метаболические нарушения. У пациентов фиксируются снижение чувствительности к инсулину и дисфункция β -клеток поджелудочной железы. На этом фоне рано формируются компоненты кардиометаболического риска: абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, хроническое субклиническое воспаление. Уже на этапе предиабета у пациентов выявляются микро- и макрососудистые изменения, включая ранние признаки диабетической ретинопатии, увеличение альбуминурии, снижение скорости клубочковой фильтрации, утолщение комплекса интима-медиа и повышение артериальной жёсткости. Кроме того, предиабет ассоци-

¹ International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/>

ирован с повышенным риском ишемической болезни сердца, инсульта и хронической сердечной недостаточности, что усиливает значимость ранней стратификации риска и мультидисциплинарного сопровождения таких пациентов. В последние годы появились данные, что предиабет связан с более высоким риском развития хронической болезни почек и неалкогольной жировой болезни печени, что дополнитель но увеличивает бремя данного состояния [7-10].

По данным когортных исследований метаанализов, у 25% пациентов СД-2 развивается уже в течение первых 3-5 лет после первичного выявления нарушений углеводного обмена, а при длительном наблюдении доля трансформации в СД-2 достигает 70%. Такие цифры подчеркивают необходимость активного выявления и мониторинга лиц с предиабетом, поскольку именно на этой стадии возможно наиболее эффективное вмешательство. Международные и отечественные клинические рекомендации включают разделы, посвященные тактике ведения пациентов с предиабетом, однако в реальной практике эти рекомендации реализуются не в полном объеме [1, 11]².

Помимо медицинских последствий, предиабет имеет значительное социально-экономическое значение. Экономический ущерб от предиабета в мире составляет десятки миллиардов долларов ежегодно и продолжает расти по мере увеличения распространённости состояния. В Соединённых Штатах Америки, по данным анализа за 2017 г., прямые и косвенные расходы, связанные с предиабетом, достигли \$43,4 млрд, что эквивалентно примерно \$500 на одного человека с предиабетом в год. В 2012 г. аналогичные оценки составляли \$510 на человека. Эти затраты включают как медицинские расходы (диагностика, лечение осложнений, госпитализации), так и потери производительности (временная нетрудоспособность) [12, 13].

По оценкам Международной диабетической федерации, число взрослых с НТГ (одна из форм предиабета) в 2021 г. составляло 464 млн, а к 2045 г. прогнозируется рост до 638 млн. С учётом аналогичных затрат на одного человека, мировой экономический ущерб от предиабета может превышать \$200 млрд ежегодно. Однако точные глобальные оценки затруднены из-за отсутствия данных по многим странам [14].

Пациенты с этим диагнозом чаще нуждаются в медицинском наблюдении, у них выше частота временной нетрудоспособности, а риск прогрессирования в СД-2 приводит к росту затрат системы здравоохранения на медикаментозное лечение и профилактику осложнений. По оценкам экспертов, экономическая нагрузка на здравоохранение, связанная с предиабетом и его исходами, может быть сопоставима с затратами на лечение уже манифестного диабета, что в свою очередь в РФ составляет примерно 569 млрд рублей [15, 16].

Важнейшая задача современной профилактической медицины — своевременное выявление пациентов с предиабетом и реализация эффективных мер по предотвращению прогрессирования заболевания.

К числу таких мер относятся немедикаментозные вмешательства (снижение массы тела, коррекция питания, регулярная физическая активность, отказ от курения, отказ от потребления алкоголя), а также, при необходимости, медикаментозная терапия. В крупных международных исследованиях, таких как Diabetes Prevention Program (DPP), было показано, что модификация образа жизни позволяет снизить риск развития СД-2 на 58%, а медикаментозная терапия метформином — на 31% в течение трех лет наблюдения. Эти данные подтверждают высокую эффективность вмешательств именно на стадии предиабета [17].

Тем не менее, практика в реальных условиях здравоохранения показывает, что далеко не все пациенты с предиабетом получают необходимые рекомендации и тем более следуют им. Ряд исследований в разных странах, включая РФ, фиксируют низкую приверженность пациентов модификации образа жизни и медикаментозной терапии, а также значительные различия в тактике врачей при постановке диагноза и выборе профилактических мер [18].

Имеющиеся данные о предиабете в РФ в основном получены в рамках отдельных популяционных или ограниченных по числу участников исследований, что не позволяет в полной мере оценить организационные аспекты оказания медицинской помощи этой категории пациентов. В отличие от клинических испытаний, где строго регламентируются вмешательства, необходимы наблюдательные проекты, отражающие рутинную практику работы амбулаторных врачей [5, 18].

На сегодняшний день одним из ключевых направлений профилактики СД-2 является организация систематического диспансерного наблюдения пациентов с предиабетом. Однако в практике РФ остается множество нерешённых вопросов:

- Насколько часто применяются рекомендованные диагностические методы (тест толерантности к глюкозе, определение HbA_{1c})?
- Какие факторы влияют на приверженность пациентов лечению и наблюдению?
- Каким образом реализуются лечебно-профилактические мероприятия в амбулаторном звене?

Ответы на эти вопросы крайне важны для оптимизации стратегии борьбы с СД-2 на национальном уровне.

Именно с этими задачами связано инициирование многоцентрового исследования «ДИОРАМА».

Таким образом, актуальность исследования определяется высокой распространённостью предиабета

² Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа. Российская ассоциация эндокринологов. 2022. Доступ: https://cr.menzdrav.gov.ru/preview-cr/290_2

в РФ и мире, значительными рисками прогрессирования в СД-2 и развития осложнений, а также необходимостью выработки организационно-методических решений для системы здравоохранения.

Цель исследования — оценить особенности диспансерного наблюдения и реализацию лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с диагнозом «предиабет» в условиях амбулаторной клинической практики.

Полученные результаты позволят выявить организационные барьеры, оценить эффективность проводимых диагностических и лечебно-профилактических мероприятий и предложить пути совершенствования медицинской помощи, что имеет важное значение для снижения риска развития СД-2 и его осложнений.

Материал и методы

Дизайн исследования

ДИОРАМА — Особенности ДИспансернOго наблюдения и Реализации лечебно-профилАктических Мероприятий у пАциентов с диагнозом «предиабет» в условиях амбулаторной клинической практики — многоцентровое, открытое, наблюдательное проспективное исследование, выполняемое в медицинских организациях РФ, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (центры) (рис.).

Набор пациентов планируется проводить на базе 200 центров. Ожидается включение до 24 000 пациентов старше 18 лет с установленным диагнозом «предиабет» (коды МКБ-10: R73.0 — НТГ; и/или R73.9 — НГН). В исследование будут включены пациенты, состоящие на диспансерном наблюдении с данным диагнозом, а также лица, у которых предиабет был впервые выявлен в ходе иных профилактических мероприятий, при обращении по поводу других заболеваний или во время госпитализации.

Период наблюдения — не менее 2 лет с ретроспективно-проспективным сбором медицинских данных в трёх ключевых точках:

- визит 0 (В0) — включение в исследование;
- визит 1 (В1) — 12 мес. наблюдения;
- визит 2 (В2) — 24 мес. наблюдения.

В рамках визитов будут проводится мероприятия, указанные в табл.

Вмешательств в рутинную клиническую практику не предусмотрено. Критерием исключения будет отзыв информированного согласия на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

Исследование будет включать: опрос и сбор семейного и медицинского анамнеза (в том числе информацию о сопутствующих заболеваниях и о лекарственных препаратах, принимаемых в настоящее время по поводу сопутствующих заболеваний), сведения об образе жизни (статус курения, употребления алкоголя, уровень физической нагрузки, употребле-

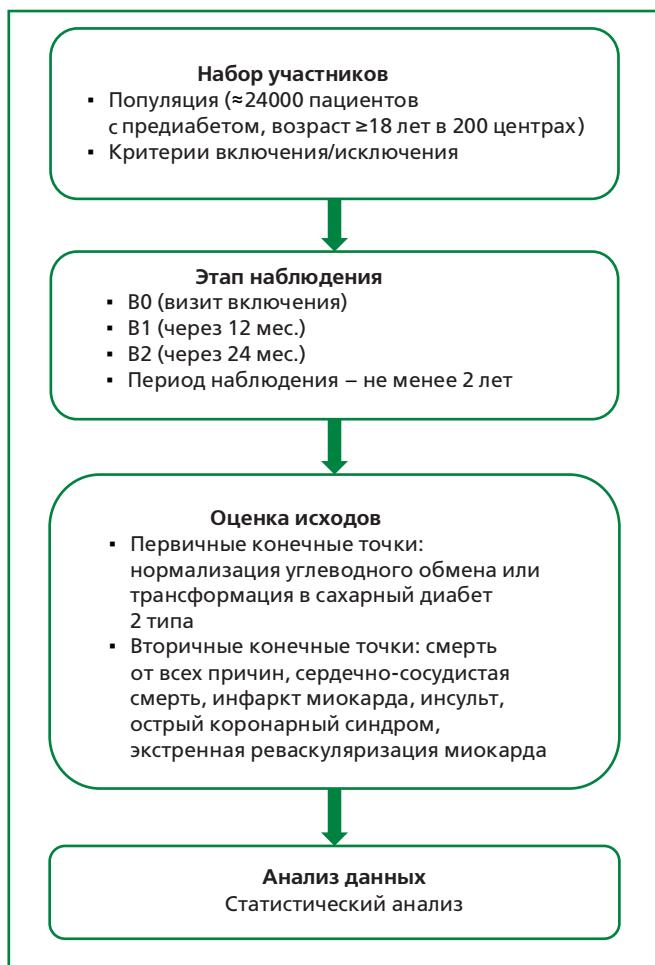


Рисунок. Дизайн исследования ДИОРАМА

ние овощей, ягод, фруктов), сведения о приеме лекарственных препаратов для снижения артериального давления, сведения о наличии в анамнезе повышения уровня глюкозы, физикальное обследование (измерение массы тела, роста, систолического и диастолического артериального давления, подсчет частоты сердечных сокращений), лабораторную диагностику (в том числе ретроспективный анализ результатов) (пероральный глюкозотolerантный тест, глюкоза плазмы натощак, HbA_{1c}, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, креатинин, скорость клубочковой фильтрации, мочевая кислота, уровень гемоглобина, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, микроальбуминурия), данные о ранее рекомендованной терапии предиабета (медикаментозной, немедикаментозной), данные о приверженности пациента немедикаментозной терапии (диета и рекомендованный режим физической активности), о проводимой медикаментозной терапии и о приверженности пациента проводимому медикаментозному лечению предиабета и информация о событиях в ходе диспансерного наблюдения (нежелательные явления, серьезные нежелательные явле-

Таблица. Мероприятия, которые будут проводиться на визитах

Визиты Интервал времени от момента включения	B0 (визит включения)	B1 (1 год наблюдения)	B2 (2 года наблюдения)
Подписание информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных	+		
Общие сведения и демографические данные	+		
Проверка критериев включения	+		
Проверка критериев невключения	+		
Проверка критериев исключения		+	+
Сведения о заболевании, диспансерном наблюдении и факторы риска развития СД-2	+	+	+
Данные об изменении факторов риска развития СД-2		+	+
Анамnestические данные	+		
Сопутствующие заболевания	+	+	+
Данные об образе жизни	+	+	+
Клиническое обследование в рамках рутинной клинической практики (физикальное обследование)	+	+	+
Данные лабораторного обследования (в т.ч. анамnestические)	+	+	+
Сбор данных о достижении нормальных уровней показателей углеводного обмена (пероральный глюкозотолерантный тест, глюкоза плазмы натощак, гликированный гемоглобин)		+	+
Данные опросников по приверженности к наблюдению и лечению (при наличии) и ответы на вопросы шкалы FINDRISC	+	+	+
Сбор данных о неблагоприятных сердечно-сосудистых событиях и других неблагоприятных событиях		+	+
Данные о немедикаментозной терапии и медикаментозном лечении (в том числе о приверженности пациентов лечению)	+	+	+
Данные о сопутствующей терапии	+	+	+
Сбор данных о нежелательных явлениях, серьезных нежелательных явлениях и нежелательных лекарственных реакциях		+	+
СД-2 — сахарный диабет 2 типа			

ния, нежелательные лекарственные реакции, трансформация в СД-2, неблагоприятные сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, экстренная реваскуляризация миокарда, сердечно-сосудистая смерть, смерть от любых причин).

Данные будут собираться в электронной индивидуальной регистрационной карте (ЭИРК), источниками информации будут являться амбулаторные карты, выписки, результаты лабораторных исследований. Предусмотрен многоуровневый контроль качества данных: автоматические проверки логики и полноты в ЭИРК, аудит случайной выборки записей, а также мониторинг соответствия протоколу.

Первичными конечными точками будут являться: нормализация уровней показателей углеводного обмена (пероральный глюкозотолерантный тест — 2-часовая гликемия при $<7,8$ ммоль/л, глюкоза плазмы натощак $<5,6$ ммоль/л, гликированный гемоглобин $<6,0\%$) у пациентов на диспансерном наблюдении с диагнозом «предиабет» и трансформация предиа-

бета в СД-2 в условиях реальной клинической практики (2-часовая гликемия при ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л, глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, HbA_{1c} $\geq 6,5\%$).

Вторичными конечными точками будут являться: смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, острый коронарный синдром, экстренная реваскуляризация миокарда.

На каждом визите будут фиксироваться нежелательные явления/серьезные нежелательные явления/нежелательные лекарственные реакции (характер, связь с терапией по шкале Всемирной организации здравоохранения, степень тяжести, серьёзность, дата), а также любые клинически значимые события между визитами. Отчётность по серьезным нежелательным явлениям будет вестись в соответствии с требованиями регулятора.

Этические аспекты

Проведение данного исследования будет осуществлено в соответствии с Хельсинкской деклара-

цией³ и Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005 от 27.09.2005⁴, а также руководящими документами International Conference on Harmonization — Good Clinical Practice (ICH GCP). В целях исполнения статьи 93 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» и перечисленных выше документов каждый обследуемый подпишет информированное согласие на обработку персональных данных в целях настоящего исследования.

Ожидаемые результаты

Ключевым результатом реализации исследования «ДИОРАМА» станет создание крупнейшего в РФ проспективного регистра пациентов с предиабетом, состоящих на диспансерном учёте в первичном звене здравоохранения. В рамках двухлетнего наблюдения будет проведён всесторонний анализ существующих клинических практик, что позволит идентифицировать как устоявшиеся модели ведения данной категории больных, так и системные недостатки в области диагностики, оценки индивидуальных рисков и применения лечебно-профилактических мер.

Первоочередной задачей является оценка соответствия реальной клинической практики действующим рекомендациям, в частности, частоты использования утверждённых диагностических тестов (глюкоза плазмы натощак, HbA_{1c}, ПГТТ) и выявление возможных различий между учреждениями в подходах к лабораторному обследованию. Отдельное внимание будет уделено процессу организации диспансерного наблюдения, включая анализ временных промежутков между первичным выявлением нарушений углеводного обмена и официальной регистрацией пациента под наблюдением терапевта или врача общей практики.

В ходе исследования планируется детально охарактеризовать профиль факторов риска развития СД-2 в изучаемой когорте. Мониторинг динамики индивидуального риска по шкале FINDRISC через год и два года после включения даст возможность объективно оценить влияние диспансерного наблюдения и терапевтических вмешательств на вероятность прогрессирования заболевания. Параллельно будет проанализирована эволюция ключевых биохимических маркеров (глюкоза плазмы натощак, HbA_{1c}, показатели ПГТТ) с фиксацией частоты нормализации гликемии, а также доли случаев трансформации предиабета в СД-2.

Значимым аспектом работы станет изучение комплаенса пациентов в отношении как немедикамен-

тозной, так и фармакотерапии. Предполагается описать наиболее распространённые терапевтические схемы, их продолжительность, причины модификации или отмены и связь с клиническими исходами. Важной составной частью исследования станет оценка частоты регистрации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая острый инфаркт миокарда, инсульт, нестабильную стенокардию, необходимость экстренной реваскуляризации миокарда, а также показатели общей и кардиоваскулярной смертности в данной популяции.

Совокупный анализ полученных результатов позволит сформировать целостное представление о текущем состоянии медицинской помощи лицам с предиабетом в РФ. Будут получены презентативные данные о качестве диспансерного наблюдения, степени внедрения стандартизованных диагностических алгоритмов и эффективности применяемых клинических подходов в реальной практике. Ожидается, что выводы исследования послужат научно-обоснованным фундаментом для разработки усовершенствованных организационно-методических решений, направленных на оптимизацию маршрутизации пациентов, повышение приверженности к лечению и, в конечном итоге, на снижение на национальном уровне риска перехода предиабета в СД-2.

Заключение

Исследование «ДИОРАМА» станет первым в РФ масштабным многоцентровым наблюдательным исследованием, посвящённым организации диспансерного наблюдения пациентов с предиабетом в условиях амбулаторной практики. Его уникальность заключается в сочетании большой выборки (до 24 000 участников), широкой географии центров (около 200 центров в разных регионах страны) и длительного периода наблюдения (не менее 3 лет). Такой дизайн позволит получить презентативные данные, отражающие реальную клиническую практику в системе российского здравоохранения.

В отличие от клинических испытаний, где вмешательства строго регламентированы, исследование «ДИОРАМА» сможет продемонстрировать естественный ход событий при предиабете в реальных условиях. Это создаёт возможность оценить полноту диагностики, сроки постановки на диспансерное наблюдение, применяемые лечебно-профилактические мероприятия, их эффективность и безопасность, а также факторы, влияющие на приверженность пациентов назначенному лечению.

Полученные результаты позволят объективно оценить соответствие реальной практики действующим

³ World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Accessed August 18, 2025. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>.

⁴ https://www.rst.gov.ru/portal/gost/home/standarts/catalognational?portal:componentId=3503536e-2ac1-4753-8ed1-09a92fee02de&portal:isSecure=false&portal:portletMode=view&navigationState=JBPNs_rO0ABXdPAAplbnRpdhIOYW1IAAAAQALRE9DVU1FTIRfMTEAbmFjdGlvbgAAAAEABnNIYXJaAAIZW50aXR55WQAAAABAAUxMTEwOAAHX19FT0Zfxw**.

клиническим рекомендациям, выявить региональные различия в подходах к ведению предиабета, определить пробелы и барьеры в организации медицинской помощи и обосновать необходимость корректировки нормативных документов и программ диспансерного наблюдения.

В долгосрочной перспективе исследование «ДИОРАМА» даст возможность предложить алгоритмы для повышения качества диспансерного наблюдения и реализации лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с диагнозом «предиабет», направленных на замедление темпов роста СД-2,

снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и уменьшение экономического бремени заболевания для системы здравоохранения.

Таким образом, исследование обладает высокой практической и социальной значимостью, а его результаты могут повлиять как на организацию медицинской помощи, так и на стратегию профилактики СД и сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний в РФ.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012;379(9833):2279-90. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
2. Nicolaisen SK, Pedersen L, Witte DR, et al. HbA1c-defined prediabetes and progression to type 2 diabetes in Denmark: A population-based study based on routine clinical care laboratory data. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023;203:110829. DOI:10.1016/j.diabres.2023.110829.
3. Drapkina OM, Svishcheva AA, Lavrenova EA, Shepel RN. Implementation of early detection programs for type 2 diabetes and dispensary observation of patients: international and Russian experience. *Primary Health Care (RF).* 2025;2(2):34-44. (In Russ.) [Драпкина ОМ, Свищева АА, Лавренова ЕА, Шепель РН. Реализация программ раннего выявления сахарного диабета 2 типа и диспансерного наблюдения пациентов с данным заболеванием в системах здравоохранения: международный и отечественный опыт. Обзор литературы. Первая медико-санитарная помощь. 2025;2(2):34-44]. DOI:10.15829/3034-4123-2025-56.
4. Drapkina OM, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Outpatient monitoring of patients with type 2 diabetes by a primary care physician. Guidelines. *Primary Health Care (RF).* 2025;2(2):98-134. (In Russ.) [Драпкина О.М., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с сахарным диабетом 2 типа врачом-терапевтом в первичном звене здравоохранения. Методические рекомендации. Первая медико-санитарная помощь. 2025;2(2):98-134]. DOI:10.15829/3034-4123-2025-52.
5. Dedov II, Shestakova MV, Gagelgans RR. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104-12. (In Russ.) [Дедов И.И., Шестакова М.В. Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104-12]. DOI:10.14341/DM2004116-17.
6. Balanova, YuA, Shalnova, SA, Imaeva, AE, et al. Prediabetes: prevalence, associations with cardiovascular risk factors and contribution to survival in a Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(5):4022. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Предиабет: распространенность, ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска и вклад в выживаемость в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4022]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4022.
7. Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m2297. DOI:10.1136/bmj.m2297.
8. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;355: i5953. DOI:10.1136/bmj.i5953.
9. Wong TY, Barr EL, Tapp RJ et al. Retinopathy in persons with impaired glucose metabolism: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(6):1157-9. DOI:10.1016/j.ajo.2005.07.030.
10. Kaneyama A, Hirata A, Hirata T, et al. Impact of hypertension and diabetes on the onset of chronic kidney disease in a general Japanese population. *Hypertens Res.* 2023; 46(2):311-20. DOI:10.1038/s41440-022-01041-9.
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S6-S13. DOI:10.2337/dc25-SREV.
12. Dall TM, Yang W, Halder P et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(12):3172-9. DOI:10.2337/dc14-1036.
13. O'Connell JM, Manson SM. Understanding the Economic Costs of Diabetes and Prediabetes and What We May Learn About Reducing the Health and Economic Burden of These Conditions. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1609-11. DOI:10.2337/dc19-0017.
14. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global Prevalence of Prediabetes. *Diabetes Care.* 2023;46(7):1388-94. DOI:10.2337/dc22-2376.
15. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
16. Dedov II, Konsevaya AV, Shestakova MV, et al. Economic costs of type 2 diabetes mellitus and its major cardiovascular complications in the Russian Federation. *Diabetes Mellitus.* 2016;19(6):518-27. (In Russ.) [Дедов И.И., Концевая АВ, Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2016;19(6):518-27]. DOI:10.14341/DM8153.
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403. DOI:10.1056/NEJMoa012512.
18. Drapkina OM, Drozdova LY, Shepel RN, et al. Prevalence of prediabetes and clinical practice of pharmacotherapy in prediabetic patients. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(12):96-105. (In Russ.) [Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Шепель Р.Н. и др. Анализ распространенности предиабета и реальная клиническая практика назначения медикаментозной терапии пациентам с предиабетом. Профилактическая медицина. 2022;25(12):96-105]. DOI:10.17116/profmed20222512196.

Сведения об Авторах/About the Authors

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

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

Шепель Руслан Николаевич [Ruslan N. Shepel]

eLibrary SPIN 3115-0515, ORCID 0000-0002-8984-9056

Загребельный Александр Владимирович [Alexander V. Zagrebelny]

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

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

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

Свищева Александра Андреевна [Alexandra A. Svishcheva]

eLibrary SPIN 9830-1882, ORCID 0009-0009-2671-4444

Жарова Мария Евгеньевна [Mariia E. Zharova]

eLibrary SPIN 4882-3634, ORCID 0000-0002-8325-5927

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Плазменные концентрации ингибиторов фактора Xa и риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

Нарышкина Е. А.^{1,4*}, Бочков П. О.², Чашкина М. И.³, Федина Л. В.⁴, Шаталова Н. А.⁴,
Хайрутдинов Е. Р.⁵, Мирзаев К. Б.⁶, Кривошеева Н. М.¹, Ерошкин К. Е.¹, Комарова А. Г.¹,
Андреев Д. А.³, Сычев Д. А.^{4,6}

¹ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С. П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁵Университетская клиника Гиссена и Марбурга, Марбург, Германия

⁶ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Россия

Цель. Определить плазменные концентрации прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) и сравнить их с уровнем ПОАК у пациентов с ФП без ИИ, получающих аналогичную терапию.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование на базе сосудистого центра ММНКЦ им. С. П. Боткина с апреля 2022 по апрель 2023 гг. Основную группу составили 82 пациента с кардиоэмболическим инсультом на фоне ФП, контрольную — 130 пациентов с ФП без инсульта и транзиторной ишемической атаки, пациенты обеих групп получали ПОАК (апиксабан или ривароксабан) не менее 3 месяцев. Диагностика включала компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, лабораторные анализы и оценку тяжести инсульта по шкале NIHSS. Плазменные концентрации ПОАК измеряли методом высокоеффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Минимально определяемой концентрацией служил нижний предел количественного определения методики, который составил 5 нг/мл.

Результаты. В основной группе пациентов концентрации ПОАК были ниже, что статистически значимо превышало показатель контрольной группы (52,4% vs 1,5%, p<0,001). Пациенты, принимающие ривароксабан или апиксабан, имели концентрации ниже нижнего предела количественного определения методики в 58,5% случаев vs 2,5% (p<0,001) и 41,4% vs 0% (p<0,001), соответственно. При этом необоснованно сниженные дозы ПОАК встречались у 45,1% пациентов основной группы и лишь у 19,2% — контрольной (p<0,001). Тяжесть инсульта (по NIHSS) и летальность не имели статистически значимых различий между пациентами с концентрациями ниже нижнего предела количественного определения и терапевтическими. Пациенты с инсультом имели более высокий риск по шкале CHA₂DS₂-VASc — 6 баллов (p<0,001).

Заключение. Значительная доля пациентов с ФП и кардиоэмболическим ИИ демонстрирует плазменные концентрации ПОАК ниже уровня количественного определения, что может способствовать возникновению инсульта, несмотря на назначеннную терапию. Существует необходимость разработки клинических критериев для отбора пациентов, нуждающихся в мониторинге концентраций ПОАК и персонализации терапии с целью снижения риска тромботических событий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, прямые пероральные антикоагулянты, терапевтический лекарственный мониторинг, остаточные концентрации ПОАК, концентрации ниже нижнего предела количественного определения.



Для цитирования: Нарышкина Е. А., Бочков П. О., Чашкина М. И., Федина Л. В., Шаталова Н. А., Хайрутдинов Е. Р., Мирзаев К. Б., Кривошеева Н. М., Ерошкин К. Е., Комарова А. Г., Андреев Д. А., Сычев Д. А. Плазменные концентрации ингибиторов фактора Xa и риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):415-422. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3236. EDN: JICUHB

Plasma concentrations of factor Xa inhibitors and stroke risk in patients with atrial fibrillation

Naryshkina E. A.^{1,4*}, Bochkov P.O.², Chashkina M.I.³, Fedina L.V.⁴, Shatalova N.A.⁴, Khayrutdinov E.R.⁵, Mirzaev K.B.⁶, Krivosheeva N.M.¹, Eroshkin K.E.¹, Komarova A.G.¹, Andreev D.A.³, Sychev D.A.^{4,6}

¹Botkin Moscow Multidisciplinary Research and Clinical Center, Moscow, Russia

²Moscow Scientific and Practical Center for Laboratory Research of the Moscow City Healthcare Department, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁵Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg, Germany

⁶Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

Aim. To determine plasma concentrations of direct oral anticoagulants (DOACs) in patients with ischemic stroke (IS) associated with atrial fibrillation (AF) and to compare them with DOAC levels in patients with AF but without IS receiving similar therapy.

Material and methods. A prospective cohort study was conducted at the Vascular Center of S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital from April 2022 to April 2023. The study included 82 patients with cardioembolic stroke on the background of AF (main group) and 130 AF patients without stroke or transient ischemic attack (TIA) (control group). All patients had been receiving DOACs (apixaban or rivaroxaban) for at least 3 months. Diagnostic workup included brain computed tomography, carotid ultrasound, laboratory tests, and stroke severity assessment by NIH Stroke Scale (NIHSS). Plasma DOAC concentrations were measured by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). The lower limit of quantification (LLOQ) was 5 ng/mL.

Results. Patients in the main group had significantly more frequent subtherapeutic DOAC concentrations below the LLOQ compared to the control group (52.4% vs. 1.5%, p<0.001). Subgroup analysis revealed that 58.5% of patients on rivaroxaban and 41.4% of patients on apixaban had concentrations below LLOQ, compared to 2.5% and 0% in the control group, respectively (p<0.001 for both). Inappropriately reduced DOAC doses were observed in 45.1% of the primary group versus 19.2% of controls (p<0.001). Stroke severity assessed by NIHSS and mortality did not differ significantly between patients with DOAC concentrations below LLOQ and those with therapeutic levels. Patients with stroke had a higher CHA₂DS₂-VASc risk score, with a median of 6 points (p<0.001).

Conclusion. A significant proportion of patients with AF and cardioembolic ischemic stroke exhibit plasma concentrations of DOACs below LLOQ, which may contribute to stroke occurrence despite prescribed therapy. These findings emphasize the need to develop clinical criteria for selecting patients who require DOAC concentration monitoring and personalized therapy to reduce the risk of thrombotic events.

Keywords: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, direct oral anticoagulants, therapeutic drug monitoring, residual DOAC concentrations, concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ).

For citation: Naryshkina E. A., Bochkov P. O., Chashkina M. I., Fedina L. V., Shatalova N. A., Khayrtdinov E. R., Mirzaev K. B., Krivosheeva N. M., Eroshkin K. E., Komarova A. G., Andreev D. A., Sychev D. A. Plasma concentrations of factor Xa inhibitors and stroke risk in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):415-422. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3236. EDN: JICUHB

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

Received/Поступила: 08.09.2025

Review received/Рецензия получена: 23.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

В последние годы результаты клинических исследований и метаанализов, а также опыт практического применения убедительно продемонстрировали, что прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются эффективными и безопасными средствами профилактики ишемического инсульта (ИИ) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) [1-4]. Тем не менее, даже на фоне приёма ПОАК тромбоз ушка левого предсердия регистрируется в 2,73% случаев, преимущественно у пациентов, перенёсших кардиоверсию, а не радиочастотную абляцию, а также у больных с оценкой ≥3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [5].

Назначение ПОАК при ФП проводится с учётом факторов риска осложнений (возраст, масса тела, уровень креатинина и клиренс креатинина), перечень которых варьирует в зависимости от конкретного препарата, при этом дозировка, как правило, не корректируется на основании измерения плазменной концентрации антикоагулянта [6]. Контроль концентрации ПОАК рассматривается лишь в отдельных клинических ситуациях: при развитии кровотечения или тромбообразования, перед экстренными хирургическими и инвазивными вмешательствами, при использовании антидотов, а также у специфических категорий пациентов — так называемых «хрупких» больных, пациентов с дефицитом или избытком массы тела и лиц, получающих противоэпилептическую терапию [7, 8].

Исследования, посвящённые измерению уровня ПОАК в плазме, выявили значительную межиндивидуальную вариабельность концентраций для всех препаратов и доз, применяемых в терапевтических режимах [9]. В ряде случаев сопоставление фармакокинетических параметров и ожидаемого клинического ответа требует проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) — метода, используемого в клинической практике с середины 1970-х годов и применяемого в сложных клинических ситуациях в неврологии, психиатрии, физиатрии и ряде других областей [10].

ТЛМ антикоагулянтов пока не получил широкого внедрения в клиническую практику: этому препятствуют экономические ограничения и отсутствие чётких алгоритмов отбора пациентов, которым такой подход был бы наиболее полезен, поэтому его применение остаётся в основном предметом научных исследований.

Большинство исследований, посвящённых ассоциации низких плазменных концентраций ПОАК с повышенной частотой и тяжестью тромбоэмбологических осложнений, направлено на обобщение накопленного опыта и рассматривают возможность снижения риска их возникновения у пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию (АКТ), путём изменения исходных уровней ПОАК и коррекции лечения при наличии показаний [11-13].

В отечественной и зарубежной литературе значительное внимание уделяется оценке эффективности и безопасности ПОАК, влиянию лекарственных взаимодействий, а также проблеме низкой приверженности терапии [14-17]. При этом причины выявления низких плазменных концентраций ПОАК у пациентов, регулярно получающих АКТ, остаются до конца

не установленными. Ранее опубликованные одноцентровые исследования концентраций ПОАК у пациентов с ФП во время ИИ ограничивались малыми когортами; независимо от использованных методов в них отмечались низкие плазменные уровни ПОАК. В отличие от этих работ, мы использовали высокоэффективную жидкостную хроматографию с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) для прямого количественного определения апиксабана и ривароксабана — метода, признанного эталонным для анализа лекарственных средств [18, 19].

Цель исследования — определить плазменные концентрации ПОАК у пациентов с ИИ на фоне ФП и сравнить их с показателями контрольной группы пациентов с ФП без ИИ, также получающих ПОАК.

Материал и методы

С 1 апреля 2022 г. по 1 апреля 2023 г. на базе сосудистого центра ММНКЦ им. С. П. Боткина (г. Москва) проведено проспективное когортное исследование, в которое включали пациентов, госпитализированных с ИИ на фоне ФП, подтверждённой медицинской документацией. Диагноз инсульта устанавливался согласно национальным клиническим рекомендациям¹. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (выписка из протокола №18 заседания от 13 декабря 2022 г.).

При поступлении всем пациентам выполняли диагностические исследования: компьютерную томографию головного мозга, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, лабораторные анализы (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма), а также оценку тяжести инсульта по шкале Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [20]. В зависимости от значения по шкале NIHSS пациенты распределялись на четыре группы: лёгкая степень (0-4 балла), средняя степень с выраженным неврологическим дефицитом (5-15 баллов), тяжёлая (16-20 баллов) и крайне тяжёлая (>21 балла).

Критериями включения в исследование служили:

- возраст ≥18 лет,
- подтверждённая ФП с риском инсульта и других тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥1 балл для мужчин и ≥2 баллов для женщин,
- приём ПОАК (апиксабана или ривароксабана) не менее 3 месяцев до госпитализации,
- острый ИИ кардиоэмбологического подтипа (по критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) ИИ делят на пять основных подтипов по этиологии: атеромботический,

кардиоэмбологический, лакунарный (связанный с окклюзией мелких сосудов), Инсульт другой установленной этиологии, Инсульт неустановленной этиологии (криптогенный)

- срок госпитализации ≤12 часов от дебюта симптомов.

Пациенты, соответствующие критериям включения, составили основную группу исследования.

Для сравнения была сформирована контрольная группа, критериями включения в которую являлись:

- возраст ≥18 лет,
- подтверждённая ФП с риском инсульта и других тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥1 балл для мужчин и ≥2 баллов для женщин,
- приём ПОАК (апиксабана или ривароксабана) не менее 3 месяцев до госпитализации,
- отсутствие острого ИИ или транзиторной ишемической атаки на момент включения и в предшествующие 12 месяцев.

У всех участников было получено информированное согласие на участие и обработку/публикацию обезличенных данных в соответствии с законодательством РФ.

Критериями невключения в исследование являлись (для обеих групп): отсутствие достоверных данных о приёме апиксабана/ривароксабана; пациенты с клапанной ФП (механические протезы, умеренный/тяжёлый митральный стеноз), тяжёлой печёночной недостаточностью (Child–Pugh B/C), атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии более 50% по данным ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, активным кровотечением, геморрагическим синдромом, врождённым дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременностью или грудным вскармливанием.

В обеих группах факт приёма АКТ устанавливался на основании прямого опроса пациентов. При невозможности речевого контакта в основной группе сведения получали от ближайших родственников либо извлекали из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС). Наличие ФП подтверждали по данным ЕМИАС, результатам амбулаторных электрокардиографий, выписным эпикризам или заключениям кардиолога на амбулаторном этапе.

Перфузионная компьютерная томография головного мозга выполнялась с последующей оценкой по шкале Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). При наличии показаний проводили инвазивные вмешательства, включая церебральную ангиографию, тромбэктомию или тромбаспирацию из церебральных артерий, а также внутривенный тромболизис.

Определение концентраций ПОАК в плазме крови проводилось по единому протоколу для обеих групп. В контрольной группе взятие венозной крови

1 Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака: клинические рекомендации. 2024.

проводили в вакуумные пробирки с антикоагулянтом калиевой соли этилендиаминететрауксусной кислоты (ЭДТА-К3) Improvacuter (Guangzhou Improve Medical Instruments Co. Ltd., Китай) объёмом 4-6 мл через 24 часа после последнего приёма ПОАК. В основной группе взятие венозной крови в аналогичные пробирки проводили при поступлении в стационар, до выполнения инструментальных исследований и начала медикаментозной терапии.

Для получения плазмы образцы центрифугировали при 3000 об/мин. в течение 15 мин. Выделенную плазму аликовтировали в пробирки типа «Эппendorф» и замораживали при -70 °С до проведения анализа. Количественное определение целевых соединений выполняли методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием хроматографа Agilent 1200 и масс-спектрометра Agilent 6410. Анализ проводили на хроматографической колонке Agilent Extend-C18 (100×2,1 мм, 3,5 мкм) в режиме градиентного элюирования соединений подвижной фазой (0,1% муравьиная кислота в воде/ацетонитриле) при 40 °С. Пробоподготовку образцов перед анализом осуществляли осаждением белков плазмы метанолом, содержащим 0,1% HCl. Объём пробы, вводимой в инжектор хроматографа, составлял 5 мкл. Регистрацию спектров проводили в режиме множественных молекулярных реакций после положительной ионизации молекул на электроспree. Предел количественного определения целевых соединений составлял 5 нг/мл, значения ниже этого уровня в статье обозначены как концентрации ниже нижнего предела количественного определения ПОАК (НПКО).

Точные пороговые значения концентраций, при которых ПОАК обеспечивают достаточный терапевтический эффект, в настоящее время не установлены. В качестве референсных показателей остаточных концентраций ($C_{ss\ min}$) ривароксабана и апиксабана в настоящем исследовании использованы данные ранее проведённого фармакокинетического анализа, а также значения ожидаемых остаточных плазменных концентраций при приёме терапевтических доз ПОАК, рекомендованные в 2021 г. [6, 21]: в указанных исследованиях остаточные плазменные концентрации находились в диапазоне 6-87 нг/мл при приеме ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в день и 41-230 нг/мл при приеме 5 мг 2 раза в день апиксабана.

Поскольку пациенты получали препараты в различных дозировках (rivaroxaban — 10, 15 или 20 мг; apixaban — 2,5 или 5 мг), значения остаточных концентраций ($C_{ss\ min}$) нормировали по суточной дозе антикоагулянта ($C_{ss\ min}/D$).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Проверка количественных показателей в исследуемых группах на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой

Лиллиефорса. Количественные переменные, имевшие нормальное распределение, описывали с помощью: средней арифметической (M), стандартного отклонения ($\pm SD$) и границ 95 % доверительного интервала (95% ДИ). При распределении, отличном от нормального, переменные описывали с помощью медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1-Q3). Оценка с помощью теста Левена нормально распределенных показателей выявило равенство дисперсий в исследуемых группах, таким образом, сравнение проводили с помощью t -критерия Стьюдента. Оценку количественных показателей, имеющих распределение отличное от нормального, осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Анализ качественных показателей в исследуемых группах проводился с помощью точного критерия Фишера и критерия Хи-квадрат Пирсона.

Результаты

В соответствии с критериями включения в исследование в основную группу вошли 82 пациента, в контрольную — 130. Группы были сопоставимы по возрасту, массе тела, частоте встречаемости ишемической болезни сердца, сахарного диабета, анемии, а также по частоте применения апиксабана и ривароксабана. В контрольной группе статистически значимо чаще встречались мужчины, хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек стадии G3 по классификации CKD-EPI 2021. Показатели риска инсульта и других тромбоэмбологических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также риска кровотечения по шкале HAS-BLED были статистически значимо выше в основной группе (табл. 1 и 2).

В обеих группах были выявлены пациенты, получавшие необоснованно сниженные дозы ПОАК, не соответствующие современным клиническим рекомендациям. В основной группе частота таких назначений была статистически значимо выше (45,1%), чем в контрольной группе (19,2%, $p < 0,001$) (табл. 1). Концентрации ПОАК НПКО выявлялись у 52,4% пациентов основной группы по сравнению с 1,5% в контрольной ($p < 0,001$) (см. табл. 1). При подгрупповом анализе НПКО регистрировались у 58,5% пациентов, получавших ривароксабан, и у 41,4% — апиксабан, в контрольной группе соответствующие значения составили 2,5% и 0%, соответственно ($p < 0,001$).

При сравнении подгрупп с концентрацией ПОАК НПКО и с терапевтическим уровнем выявлены одинаково высокая тяжесть инсульта и сопоставимая частота летальных исходов (табл. 3). Следует отметить, что в рамках исследования не оценивались такие потенциально значимые факторы, как генетическая предрасположенность к тромбоэмбологическим осложнениям.

Таблица 1. Оценка качественных показателей в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=82)	Группа контроля (n=130)	p
Пол (муж.), n (%)	22 (26,8)	52 (40)	0,05
Прием апиксабана, n (%)	29 (35,4)	49 (37,7)	0,73
Прием ривароксабана, n (%) ^y	53 (64,6)	81 (62,3)	
Пациенты с необоснованно сниженной дозой ПОАК, n (%) ^{yy}	37 (45,1)	25 (19,2)	<0,001*
Пациенты с концентрацией ПОАК ниже НПКО, n (%) ^y :	43 (52,4)	2 (1,5)	<0,001*
Апиксабан, n (%) ^y ^o	12 (41,4)	0 (0)	<0,001*
Ривароксабан ^y , n (%) ^y	31 (58,5)	2 (2,5)	<0,001*
XCH, n (%) ^{yy}	53 (64,6)	118 (90,8)	<0,001*
Сахарный диабет, n (%) ^{yy}	27 (32,9)	41 (31,5)	0,83
ИБС, n (%) ^{yy}	34 (41,5)	62 (47,7)	0,37
Анемия, n (%) ^{yy}	22 (31)	49 (69%)	0,11
pCKF CKD/EPI 2021 (мл/мин/1,73 м ²) ^x :			
>60 (1), n (%) ^y	29 (35,4)	14 (10,8)	<0,001*
30-59 (2), n (%) ^y	47 (57,3)	96 (73,8)	p ₁₋₂ <0,001*
15-29 (3), n (%) ^y	5 (6,1)	20 (15,4)	p ₁₋₃ <0,001*
<15 (4), n (%) ^y	1 (1,2)	0 (0)	
pCKF по формуле Кокрофта-Голта (мл/мин/1,73 м ²) ^x , n (%) ^y :			
>50 (1), n (%) ^y	45 (54,9)	50 (38,5)	0,01*
15-49 (2), n (%) ^y	36 (43,9%)	80 (61,5%)	p ₁₋₂ =0,015*
<15 (3), n (%) ^y	1 (1,2%)	0 (0%)	

* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), ^y — оценка с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, ^o — оценка с помощью точного критерия Фишера, ^x — оценка с помощью точного критерия Фишера, post-hoc анализ с помощью Хи-квадрат Пирсона
 ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, НПКО — нижний предел количественного определения, XCH — хроническая сердечная недостаточность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, pCKF — расчетная скорость клубочковой фильтрации, pCKF CKD/EPI — расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Таблица 2. Оценка количественных показателей в исследуемых группах

Показатель	Основная группа (n=82)		Группа контроля (n=130)		p
	Ме	Q1-Q3	Ме	Q1-Q3	
Возраст (лет) ^t	81	73-86	81	72-86	0,82
Вес (кг) ^t	80	67-89	78	68-90	0,79
Риск по шкале HAS-BLED (баллы) ^t	3	3-4	2	2-3	<0,001*
Риск по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc (баллы) ^t	6	5-7	5	4-6	<0,001*
C _{ss min} /D (л ⁻¹) ^t					
Апиксабан	3,8	0-12,2	13,2	7,4-21,3	<0,001*
Ривароксабан	0	0-3	3,1	1,4-4,8	<0,001*
C _{ss min} Ривароксабан (нг/мл) ^t	63,6	14,8-85,2	52,3	25,6-85,8	0,93
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
C _{ss min} Апиксабан (нг/мл) ^P	94,9±84,7	51,3-138,4	119,3±81	96-142,6	0,29

* — различия показателей статистически значимы ($p<0,05$), ^t — оценка с помощью критерия Манна-Уитни, ^P — оценка с помощью t-критерия Стьюдента

HAS-BLEED — шкала для оценки риска кровотечений, CHA₂DS₂-VASc — клиническая шкала для оценки риска ишемического инсульта у пациентов с неклапанной фибрillation предсердий, C_{ss min}/D — значения остаточных концентраций, нормированных по суточной дозе препарата, C_{ss min} — значения остаточных концентраций препарата

Таблица 3. Клинические исходы пациентов в группе КЭИИ в зависимости от концентрации ПОАК

Клинические исходы	Терапевтическая концентрация ПОАК (n=43)	Концентрация ПОАК ниже НПКО (n=39)	p
Смерть, n (%)	15 (34,9)	12 (30,8)	0,69
Тяжесть инсульта по шкале NIHSS (баллы) ^o :			
0-4, n (%)	14 (32,6)	17 (43,6)	
5-15, n (%)	16 (37,2)	14 (35,9)	
16-20, n (%)	12 (27,9)	6 (15,4)	
≥21, n (%)	1 (2,3)	2 (5,1)	0,48

^y — оценка с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона, ^o — оценка с помощью точного критерия Фишера

КЭИИ — кардиоэмболический ишемический инсульт, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, НПКО — нижний предел количественного определения, NIHSS — Шкала оценки тяжести инсульта (National Institutes of Health Stroke Scale)

Обсуждение

Полученные данные согласуются с результатами отечественного исследования, в котором показано, что среди пациентов с ФП, госпитализированных с ИИ, АКТ на момент поступления получали лишь 29,4% пациентов, причём более чем у двух третей доза ПОАК была необоснованно снижена [22]. Кроме того, по данным опроса пациентов с ФП, получивших рекомендации по приёму ПОАК для первичной профилактики тромбоэмбологических осложнений, лишь треть продолжала терапию в течение года [23]. Эти данные подчёркивают, что недостаточная частота назначения АКТ и её неадекватная дозировка остаются значимыми проблемами, напрямую связанными с повышенным риском тромбоэмбологических осложнений у пациентов с ФП. Проблема неадекватной дозы сочетается с низкой приверженностью терапии, особенно в отношении ПОАК, применение которых не сопровождается субъективным улучшением самочувствия.

До сих пор остается неуточненным диапазон плазменных концентраций для каждого ПОАК, что требует проведения дополнительных клинических исследований. Имеющиеся в литературе сведения о концентрации пероральных антикоагулянтов в плазме у пациентов острым ИИ все еще недостаточны, однако существующие данные указывают на значительную вариабельность их влияния [24]. Так, по данным многоцентрового регистра острого инсульта при использовании ПОАК (RASUNOA) у 25% пациентов концентрации препаратов в плазме крови оказались ниже минимальных [25]. В исследовании китайских учёных, где изучалась концентрация ПОАК и исход инсульта, была обнаружена низкая концентрация ПОАК у 42,9%, а группа с низким уровнем концентрации препарата в крови имела численно более высокий показатель NIHSS (14 vs 9, p=0,37) [26]. Схожие результаты были показаны в одноцентровом регистре, где у 27,7% пациентов, госпитализированных с острым ИИ, наблюдались низкие уровни концентрации ПОАК в плазме при поступлении [27]. У пациентов с ИИ, получавших ривароксабан, низкие уровни концентрации ПОАК в плазме крови были зафиксированы у 66,3% больных [28]. В другом исследовании при измерении плазменных концентраций ПОАК во время инсульта у 9% были выявлены показатели НПКО и более 2/3 отмечалась более низкая концентрация ПОАК, чем ожидалось и тяжесть инсульта у этих пациентов была выше [29]. Сравнивать такие отчеты трудно: в них по-разному определяют, что считать низким уровнем ПОАК в плазме, используют неодинаковые калибровочные методики и не стандартизируют время взятия крови относительно последней дозы. Кроме того, коагуляционные тесты, специфичные для ПОАК и применяемые в экстренных ситуациях (чаще хромогенные анти-Ха тесты), могут заметно уступать по диагностич-

ческой точности ВЭЖХ-МС/МС, которая является золотым стандартом для точного количественного измерения ПОАК и особенно надежна в области низких концентраций. Показатели концентрации НПКО ПОАК существенно превышают значения, опубликованные другими исследователями. Вероятными причинами могут быть низкая приверженность АКТ как со стороны пациентов (пропуски доз), так и со стороны врачей (необоснованное снижение назначаемых доз). Дополнительным фактором может служить лекарственное взаимодействие: совместный приём препаратов-индукторов изоферментов цитохрома Р450 ускоряет метаболизм антикоагулянтов, что приводит к снижению их плазменных концентраций. Эти факторы необходимо учитывать при интерпретации полученных данных и планировании терапии.

В основной группе пациентов с ИИ показатель летальности составил 32,9%, что значительно превышает как показатель смертности от ИИ в целом по отделению неврологии сосудистого центра, где проводилось исследование (12,2%), так и данные отечественных регистров [30, 31]. Учитывая вышеизложенное необходимо идентифицировать категории пациентов, склонных к развитию низких концентраций ПОАК и разработать клинические критерии для отбора больных, требующих мониторинга концентраций препарата с целью снижения риска тромботических осложнений. В частности, важно выделить пациентов, у которых применение ПОАК сопровождается повышенной вероятностью формирования субтерапевтических уровней и, как следствие, новым риском тромбоэмбологических событий.

Заключение

В проведенном одноцентровом исследовании у пациентов с ФП, госпитализированных с КЭ ИИ, доля значений концентраций апиксабана/ривароксабана ниже НПКО (LLOQ=5 нг/мл) была существенно выше, чем у сопоставимых пациентов без инсульта, получающих ту же терапию. Этот факт подчёркивает, что у части больных, несмотря на назначение ПОАК, формируется крайне низкая экспозиция препарата. Наиболее вероятные причины значимой доли «НПКО»: (1) пропуски доз в предшествующие 24-48 часов, (2) несоответствующее сниженное дозирование без формальных показаний, (3) лекарственные взаимодействия-индукторы метаболизма/транспортёров. Вклад каждого из факторов в настоящем исследовании количественно не оценивался.

С учётом высокого риска развития КЭИИ у пациентов с ФП необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности персонализированных стратегий ведения с учётом измеряемых концентраций ПОАК в крови, что может

способствовать повышению эффективности первичной профилактики ИИ. В этой связи представляется целесообразным планирование и проведение последующих исследований по внедрению ТЛМ ПОАК в клиническую практику у пациентов с неклапанной ФП.

Отношения и Деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенети-

ческой тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКР №124021200054-3).

Relationships and Activities. This work was supported financially by the Ministry of Health of the Russian Federation under the state assignment project titled “Development of a Pharmacogenetic Test System to Enhance the Efficacy and Safety of Pharmacotherapy in Cardiological and Psychiatric Patients” (EGISU NIOCTR No. 124021200054-3).

References/Литература

- 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.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(9):4701. (In Russ.) [Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS)] *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(9):4701. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4701.
- 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.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(23):2875-86. DOI:10.1016/j.jacc.2021.04.036.
- Douxfilis J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121(8):1008-20. DOI:10.1055/a-1450-8178.
- Tripodi A. To measure or not to measure direct oral anticoagulants before surgery or invasive procedures. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1325-7. DOI:10.1111/jth.13344.
- Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):437-50. DOI:10.1055/s-0038-1627480.
- Kirchhof P, Benussi S, Koteka D, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/euroheartj/ehw210.
- Klinicheskaya farmakologiya: nacional'noe rukovodstvo pod red. V.I.Petrova, D.A. Sy'cheva, A.L. Hohlova. — 2-e izd., pererab. i dopMoskva GEOTAR-Media, 2024. (In Russ.) [Клиническая фармакология: национальное руководство/под ред. В.И.Петрова, Д.А. Сычева, А.Л. Хохлова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва ГЭОТАР-Медиа, 2024].
- Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2018;16(5):842-8. DOI:10.1111/jth.14001.
- Testa S, Palareti G, Legnani C, et al. Thrombotic events associated with low baseline direct oral anticoagulant levels in atrial fibrillation: the MAS study. *Blood Adv.* 2024;8(8):1846-56. DOI:10.1128/bloodadvances.2023012408.
- Testa S, Legnani C, Antonucci E, et al. Drug levels and bleeding complications in atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2019;17(7):1064-72. DOI:10.1111/jth.14457.
- Salmonson T, Dogné JM, Janssen H, et al. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2017;3(1):42-7. DOI:10.1093/ehjcvp/pvw032.
- Fedina LV, Sychev IN, Mirzaev KB, et al. Effect of CYP3A4/5, ABCB1 gene polymorphisms on the residual equilibrium concentration of apixaban and bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation and deep vein thrombosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(1):19-26. (In Russ.) [Федина Л.В., Сычев И.Н., Мирзаев К.Б. и др. Влияние полиморфизмов генов CYP3A4/5, ABCB1 на остаточную равновесную концентрацию апиксабана и развитие кровотечений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и тромбозом глубоких вен. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2024;20(1):19-26]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-2941.
- Tarn DM, Shih K, Tseng CH, et al. Reasons for Nonadherence to the Direct Oral Anticoagulant Apixaban: A Cross-Sectional Survey of Atrial Fibrillation Patients. *JACC Adv.* 2023;2(1):100175. DOI:10.1016/j.jacadv.2022.100175.
- Gao H, Li Y, Sun H, et al. Trough Concentration Deficiency of Rivaroxaban in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Leading to Thromboembolism Events. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022;80(6):869-76. DOI:10.1097/JCP.0000000000001360.
- Aakerøy R, Gynnild MN, Løfblad L. Direct oral anticoagulant concentrations and adherence in stroke patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024;134(1):175-85. DOI:10.1111/bcpt.13953.
- Nosál' V, Petrovičová A, Škorňová I. Plasma levels of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation patients at the time of embolic stroke: a pilot prospective multi-center study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(4):557-64. DOI:10.1007/s00228-022-03280-8
- Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014;60(1):61. DOI:10.1016/j.jphys.2013.12.012.
- Samuelson BT, Cuker A, Siegal DM, et al. Laboratory Assessment of the Anticoagulant Activity of Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review. *Chest.* 2017;151(1):127-38. DOI:10.1016/j.chest.2016.08.1462.
- Tavluueva EV, Savkova ON, Zernova EV, et al. Prevalence of oral anticoagulant therapy in clinical practice in patients hospitalized with acute ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5149. (In Russ.) [Тавлуева Е.В., Савкова О.Н., Зернова Е.В. и др. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(12):5149]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-5149.
- Sokolov AV, Lipatova TE, Reshetko OV. Evaluation of adherence of patients with atrial fibrillation to anticoagulant therapy at the outpatient stage of treatment. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(3):50-6. (In Russ.) [Соколов А.В., Липатова Т.Е., Решетко О.В. Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий к антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения. Качественная клиническая практика. 2021;(3):50-6]. DOI:10.37489/2588-0519-2021-3-50-56.
- Gilyarevsky SR, Vereina NK, Golshmid MV. Current insights into the possible role of laboratory monitoring of effectiveness and safety of direct oral anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(3):290-7. (In Russ.) [Гильяревский С.Р., Верейна Н.К., Гольшмид М.В. Современные возможности использования лабораторных методов контроля эффективности и безопасности применения прямых пероральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2023;19(3):290-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2023-2922.
- Purucker JC, Haas K, Rizos T et al; RASUNOA Investigators (Registry of Acute Stroke Under New Oral Anticoagulants). Coagulation Testing in Acute Ischemic Stroke Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2017;48(1):152-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014963.
- Lin SY, Tang SC, Kuo CH, et al. The association between direct oral anticoagulant concentration upon acute stroke and stroke outcome. *Eur J Intern Med.* 2023;113:31-7. DOI:10.1016/j.ejim.2023.03.023.
- Macha K, Marsch A, Siedler G et al. Cerebral Ischemia in Patients on Direct Oral Anticoagulants. *Stroke.* 2019;50(4):873-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023877.
- Seiffge DJ, Kägi G, Michel P et al; Novel Oral Anticoagulants in Stroke Patients study group. Rivaroxaban plasma levels in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2018;83(3):451-9. DOI:10.1002/ana.25165.
- Rizos T, Meid AD, Huppertz A, et al. Low Exposure to Direct Oral Anticoagulants Is Associated with Ischemic Stroke and Its Severity. *J Stroke* 2022;24(1):88-97. DOI:10.5853/jos.2020.04952.

Концентрации ингибиторов фактора Ха при инсульте
Xa inhibitor concentrations in stroke

30. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukyanov MM, et al. Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):32-8. (In Russ) [С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишено, М.М. Лукьянов и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое мозговое кровообращение (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
31. Voronina VP, Zagrebelnyi AV, Lukina YuV, et al. Features of cerebral stroke course in patients with diabetes mellitus according to the REGION-M register. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(5):60-5. (In Russ) [Воронина В.П., Загребельный А.В., Лукина Ю.В. и др. Особенности течения мозгового инсульта у больных с сахарным диабетом по данным регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(5):60-5]. DOI:10.15829/1728-8800-2019-5-60-65.

Сведения об Авторах/About the Authors

Нарышкина Екатерина Александровна [Ekaterina A. Naryshkina]
eLibrary SPIN 8524-7975, ORCID 0009-0005-1994-871X

Бочков Павел Олегович [Pavel O. Bochkov]
eLibrary SPIN 5576-8174, ORCID 0000-0001-8555-5969

Чашкина Мария Игоревна [Maria I. Chashkina]
eLibrary SPIN 3318-4979, ORCID 0000-0002-9593-6148

Федина Людмила Владимировна [Lyudmila V. Fedina]
eLibrary SPIN 1961-7486, ORCID 0000-0002-6417-9535

Шаталова Наталья Андреевна [Natalia A. Shatalova]
eLibrary SPIN 2456-6361, ORCID 0000-0001-6823-6077

Хайрутдинов Евгений Рафаэлович [Evgeny R. Khayrutdinov]
eLibrary SPIN 2438-5311, ORCID 0000-0003-1638-6385

Мирзаев Карин Бадавиевич [Karin B. Mirzaev]
eLibrary SPIN 8308-7599, ORCID 0000-0002-9307-4994

Кривошеева Наталья Михайловна [Natalia M. Krivosheeva]
eLibrary SPIN 8676-4293, ORCID 0000-0003-1781-9496

Ерошкин Кирилл Евгеньевич [Kirill E. Eroshkin]
eLibrary SPIN 4379-1973, ORCID 0000-0002-6903-9996

Комарова Анна Григорьевна [Anna G. Komarova]
eLibrary SPIN 3092-6789, ORCID 0000-0002-8633-7012

Андреев Денис Анатольевич [Denis A. Andreev]
eLibrary SPIN 8790-8834, ORCID 0000-0002-0276-7374

Сычев Дмитрий Алексеевич [Dmitrij A. Sychev]
eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экстремальная гипертриглицеридемия: частота, клинические аспекты и эффективность различных терапевтических подходов

Тюрина А. В., Гурциев Т. М.*., Чубыкина У. В., Тмоян Н. А., Ежов М. В.

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

Цель. Оценить частоту, клинические особенности и эффективность различных схем гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов с экстремальной гипертриглицеридемией (ЭТГ).

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных 170640 пациентов кардиологического стационара и амбулаторных больных (2018-2024 гг.) с целью выявления случаев ЭТГ. В исследование включены 155 пациентов с уровнем триглицеридов (ТГ) >10 ммоль/л. Из анализа эффективности медикаментозной терапии исключены 23 пациента, получавшие каскадную плазмофильтрацию. Итоговый анализ эффективности различных схем гиполипидемической терапии проведен у 114 пациентов с сохраненной приверженностью лечению. Оценивались клинические характеристики, липидный профиль в динамике с интервалом наблюдения не менее 12 мес.

Результаты. Частота встречаемости ЭТГ составила 0,1%. Медиана возраста пациентов — 50 [43-59] лет, 62% — мужчины. Частота факторов риска была следующей: ожирение (58%), артериальная гипертензия (64%), сахарный диабет 2 типа (44%) и курение (41%). Острый панкреатит в анамнезе имели 41% пациентов, панкреонекроз — 18%. Ишемическая болезнь сердца зарегистрирована у 56% пациентов, при этом в 92% случаев её дебют предшествовал началу ГЛТ. Атеросклероз сонных и артерий нижних конечностей выявлен у 52% и 55% пациентов, соответственно. Исходно наблюдалось выраженное повышение уровня ТГ (13,1 [11,3-26,4] ммоль/л), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности был низким (0,8 [0,6-0,9] ммоль/л). На фоне ГЛТ достигнуто трёхкратное снижение ТГ до 4,2 [2,9-6,0] ммоль/л. Максимальная эффективность терапии отмечена при применении комбинации фибраторов, статинов и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (снижение ТГ на 79,3%), далее располагалась комбинация фибраторов с омега-3 ПНЖК (71,5%). Наименьшее снижение ТГ зафиксировано при монотерапии статинами (51,6%). Анализ эффективности различных схем показал также важность соблюдения диеты и изменение образа жизни для достижения оптимальных результатов. Выявлено значительное снижение уровня ТГ при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией или без лечения.

Заключение. ЭТГ встречается редко (0,1%), но ассоциирована с высокой частотой панкреатита и атеросклеротического поражения. Комбинированная терапия, включающая фибраторы, статины и омега-3 ПНЖК, демонстрирует наибольшую эффективность в снижении уровня ТГ.

Ключевые слова: гипертриглицеридемия, панкреатит, атеросклероз, триглицериды, фибраторы, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, гиполипидемическая терапия.



Для цитирования: Тюрина А. В., Гурциев Т. М., Чубыкина У. В., Тмоян Н. А., Ежов М. В. Экстремальная гипертриглицеридемия: частота, клинические аспекты и эффективность различных терапевтических подходов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):423-432. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3226. EDN: VTFWKF

Extreme hypertriglyceridemia: frequency of occurrence, clinical aspects, and efficacy of different therapeutic approaches

Tyurina A. V., Gurtsev T. M.*., Chubykina U. V., Tmoyan N. A., Ezhov M. V.
Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Aim. To evaluate the prevalence, clinical features, and effectiveness of various lipid-lowering therapy (LLT) regimens in patients with extreme hypertriglyceridemia (EHTG).

Material and methods. A retrospective analysis of a database comprising 170,640 patients from a cardiology inpatient unit and outpatient clinics was conducted (2018-2024) to identify cases of EHTG. The study included 155 patients with triglyceride (TG) levels exceeding 10 mmol/L. Twenty-three patients receiving cascade plasmafiltration were excluded from the analysis of pharmacological therapy effectiveness. The final analysis of the efficacy of various LLT regimens was performed in 114 patients with maintained treatment adherence. Clinical characteristics, lipid profiles, over a follow-up period of at least 12 months were assessed.

Results. The prevalence of EHTG was 0.1%. The median age of patients was 50 [43-59] years, with 62% being men. The frequency of risk factors was as follows: obesity (58%), arterial hypertension (64%), type 2 diabetes mellitus (44%), and smoking (41%). A history of acute pancreatitis was present in 41% of patients, and pancreatic necrosis in 18%. Coronary artery disease was diagnosed in 56% of patients, with its onset preceding hyperlipidemic therapy (HLT) in 92% of cases. Atherosclerosis of carotid and lower limb arteries was detected in 52% and 55% of patients, respectively. Initially, there was a significant elevation in triglyceride levels (13.1 [11.3-26.4] mmol/L), while high-density lipoprotein cholesterol levels were low (0.8 [0.6-0.9] mmol/L). LLT resulted in a threefold reduction of TG levels to 4.2 [2.9-6.0] mmol/L. The highest treatment effectiveness was observed with a combination of fibrates, statins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), resulting in a 79.3% reduction in triglycerides; this was followed by a combination of fibrates with omega-3 PUFAs (71.5%). The smallest triglyceride reduction was recorded with statin monotherapy (51.6%). An analysis of the various regimens effectiveness also highlighted the importance of dietary adherence and lifestyle modification for achieving optimal results. A significant reduction in TG levels was revealed with combination therapy compared to monotherapy or no treatment.

Conclusion. EHTG is a rare condition (0.1%) but is associated with a high frequency of pancreatitis and atherosclerotic lesions. Combination therapy including fibrates, statins, and omega-3 PUFAs demonstrates the highest effectiveness in reducing TG levels.

Keywords: hypertriglyceridemia, pancreatitis, atherosclerosis, triglycerides, fibrates, omega-3 polyunsaturated fatty acids, statins, lipid-lowering therapy.

For citation: Tyurina A. V., Gurtsiev T. M., Chubykina U. V., Tmoyan N. A., Ezhov M. V. Extreme hypertriglyceridemia: frequency of occurrence, clinical aspects, and efficacy of different therapeutic approaches. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):423-432. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3226. EDN: VTFWKF

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

Received/Поступила: 25.07.2025

Review received/Рецензия получена: 07.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Экстремальная гипертриглицеридемия (ЭГТГ) характеризуется значительным повышением уровня триглицеридов (ТГ) в крови, обычно ≥ 10 ммоль/л (≥ 885 мг/дл) [1]. Это состояние ассоциировано с высоким риском острого панкреатита, а также с ранним развитием атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [2].

По данным эпидемиологических исследований, распространённость ЭГТГ в общей популяции составляет около 0,1-0,3% [3]. В некоторых этнических группах (например, среди латиноамериканцев и южноазиатского населения) частота выше из-за генетической предрасположенности и особенностей питания [4]. Среди пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа (СД2) этот показатель достигает 1-5% [5]. В России точные эпидемиологические данные ограничены, однако, согласно некоторым исследованиям, частота ЭГТГ может достигать 0,2% [6]. Недостаточная диагностика и низкая осведомлённость врачей о данной патологии могут приводить к занижению реальных показателей.

Повышенный уровень ТГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В метаанализе 29 исследований было показано, что при уровне ТГ $> 2,3$ ммоль/л риск развития ИБС у мужчин увеличивается на 72% (отношение шансов (ОШ) 1,72, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,56-1,90), а у женщин — более чем в два раза (ОШ 2,05, 95% ДИ 1,69-2,49) [7]. В другом метаанализе, включавшем данные 17 исследований, было установлено, что повышение концентрации ТГ на 1 ммоль/л связано с увеличением риска развития ССЗ на 32% [8].

Особую проблему представляет недостаток данных о долгосрочной приверженности и эффективности различных терапевтических стратегий у пациентов с ЭГТГ.

В исследовании FIELD, в котором участвовали пациенты с СД2, терапия фенофибратором в течение 5 лет привела к снижению ТГ на 29% (до 1,2 ммоль/л), однако значимого снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений не отмечено [9]. В исследова-

нии ACCORD-Lipid, в котором также принимали участие пациенты с СД2, сравнивались результаты лечения фенофибратором в сочетании с симвастатином и монотерапией симвастатином. Комбинированная терапия привела к снижению уровня ТГ на 31% (до 1,2 ммоль/л), однако снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений на 31% при применении комбинированной терапии отмечено только у пациентов с ТГ $> 2,3$ ммоль/л и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) ($< 0,88$ ммоль/л) [10]. И наконец, в исследовании DAIS, у пациентов с СД2 фенофибратор привел к снижению уровня ТГ на 29% (до 1,7 ммоль/л) и замедлил прогрессирование коронарного атеросклероза по данным ангиографии, но значимо не повлиял на частоту сердечно-сосудистых осложнений [11].

Принципиально иные результаты были получены в исследовании REDUCE-IT [12], где икозапентэтил (высокоочищенные омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)) у пациентов с исходным средним уровнем ТГ 2,4 ммоль/л привел к его снижению на 20% и риска сердечно-сосудистых осложнений на 25%, в то время как в исследовании STRENGTH [13] комбинация эфиров эйкозапентеновой и докозагексаеновой кислот при исходном уровне ТГ 2,2 ммоль/л снижала ТГ лишь на 16% без улучшения клинических исходов. Пемафибратор в исследовании PROMINENT, несмотря на снижение ТГ на 26% при исходном среднем уровне 2,7 ммоль/л (241 мг/дл), не повлиял на исходы, что подчеркивает сложность взаимосвязи между снижением ТГ и улучшением прогноза [14].

Таким образом, существует ограниченное количество исследований, посвященных эффективности различных терапевтических подходов при лечении пациентов с гипертриглицеридемией, и результаты этих исследований не всегда однозначны. Еще меньшее количество исследований проведено среди пациентов с ЭГТГ.

Цель работы — оценить распространённость, клинические особенности и эффективность различных схем гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов с ЭГТГ.

Материал и методы

При проведении ретроспективного анализа базы данных, включающей сведения о 170 640 пациентах, проходивших стационарное лечение и амбулаторное обследование в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России в период с 2018 по 2024 гг., было идентифицировано 155 случаев с уровнем ТГ > 10 ммоль/л, соответствующим критериям ЭГТГ. Всем пациентам на момент диагностики ЭГТГ проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей с последующей оценкой анамнестических данных, факторов риска атеросклероза, наличия ИБС, перенесенных острых нарушений мозго-

вого кровообращения, а также атеросклеротического поражения исследуемых сосудистых бассейнов. Дополнительно анализировался характер назначаемой ГЛТ. Лабораторные и клинические эффекты лечения оценивались в динамике с интервалом не менее 12 мес. от начала терапии. Пациенты, у которых отсутствовали данные повторного осмотра в динамике, были приглашены на контрольный визит для оценки показателей липидного профиля, степени приверженности лечению, частоты развития сердечно-сосудистых осложнений и эпизодов острого панкреатита и панкреонекроза. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол

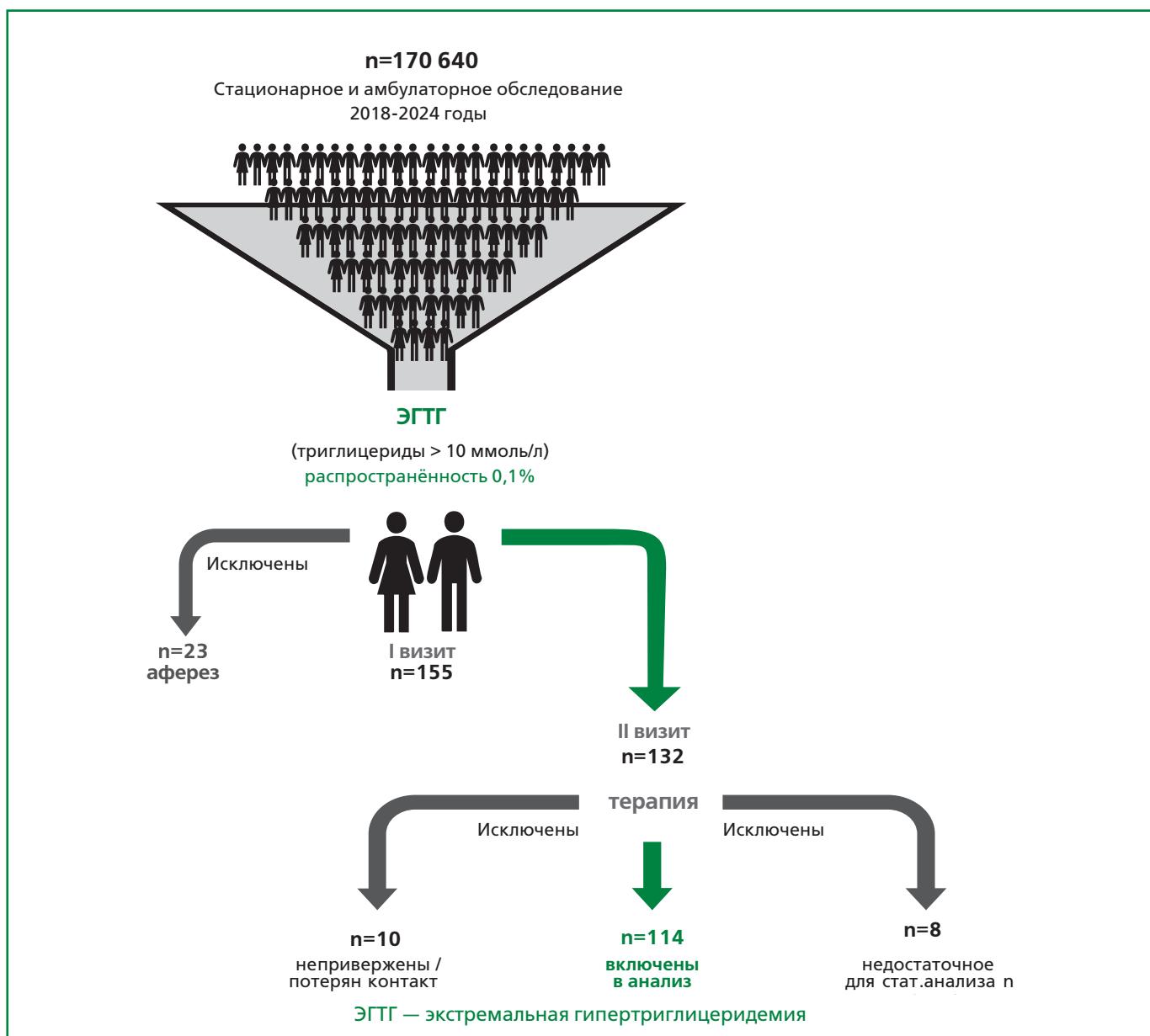


Рис. 1. Дизайн исследования (n=170 640).



Рисунок 2. Виды используемой гиполипидемической терапии у пациентов с экстремальной гипертриглицеридемией (n=132).

№294 от 30.10.2023 г.). Поэтапный дизайн исследования представлен на рис. 1. Из первоначальной когорты (n=155) были исключены 23 пациента, которым выполнялась каскадная плазмофильтрация, т.к. в данном исследовании — оценивалась эффективность медикаментозных подходов к лечению пациентов с ЭГТГ. Общий анализ демографических и клинических характеристик проводился для всех 132 пациентов, которым исходно была назначена медикаментозная терапия (рис. 2). Затем 10 пациентов были исключены ввиду их потери для последующего наблюдения или низкой приверженности. Таким образом, приверженность терапии сохранили 122 пациента, распределенных на 13 терапевтических подгрупп в соответствии с получаемой ГЛТ. Отдельные терапевтические группы с недостаточным объемом выборки (суммарно n=8) были исключены из сравнительного анализа во избежание получения статистически не значимых результатов. В итоговый анализ эффективности различных терапевтических подходов к коррекции ЭГТГ вошли 114 пациентов.

Статистические методы

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых >50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соот-

ветствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% ДИ. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Все апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 170640 медицинских карт было идентифицировано 155 случаев с уровнем ТГ выше 10 ммоль/л. Таким образом, частота встречаемости ЭГТГ составила 0,1%. Клиническая характеристика представлена для 132 пациентов (табл. 1). Эффективность терапии была изучена у 114 пациентов.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с ЭГТГ (n=132)

Показатель	Пациенты с ЭГТГ, n=132	
	Липидный профиль с максимальным уровнем триглицеридов	Липидный профиль на фоне гиполипидемической терапии
Мужской пол	82 (62)	3,4 [2,7; 4,5]
Возраст, лет	50 [43; 59]	4,2 [2,9; 6,0]
Ожирение	76 (58)	1,5 [0,9; 2,5]
Семейный анамнез АССЗ	58 (44)	0,7 [0,6; 0,8]
Артериальная гипертония	84 (64)	3,5 [2,4; 5,0]
Курение	54 (41)	—
Сахарный диабет 2 типа	58 (44)	
Панкреатит	54 (41)	
Панкреонекроз	24 (18)	
Панкреатит на терапии	10 (8)	
ИБС (общее количество случаев)	73 (56)	
Дебют ИБС до терапии	67 (92)	
Чрескожное коронарное вмешательство	54 (41)	
Коронарное шунтирование	16 (12)	
Ишемический инсульт	10 (8)	
Атеросклероз сонных артерий	68 (52)	
Стентирование сонных артерий	4 (3)	
Атеросклероз артерий НК	72 (55)	
ТБА артерий нижних конечностей	4 (3)	
ОХС, ммоль/л	8,4 [6,6; 10,3]	
ТГ, ммоль/л	13,1 [11,3; 26,4]	
ХС ЛНП, ммоль/л	2,0 [1,4; 4,0]	
ХС ЛВП, ммоль/л	0,8 [0,6; 0,9]	
ХС нeЛВП, ммоль/л	7,4 [5,8; 9,6]	
Лп(а), мг/дл	6,0 [3,0; 7,0]	

Данные представлены как n (%) и Me [Q1; Q3]
АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НК — нижние конечности, ТБА — транслюминальная баллонная ангиопластика, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС нeЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, Лп(а) — липопротеин(а)

Исходно наблюдалось значимое повышение уровня атерогенных липопротеидов за счет выраженного повышения уровня ТГ (13,1 [11,3; 26,4] ммоль/л), а уровень ХС ЛВП был низким (0,8 [0,6; 0,9] ммоль/л). На фоне ГЛТ достигнуто трёхкратное снижение концентрации ТГ (4,2 [2,9; 6,0] ммоль/л) (см. табл. 1).

В табл. 2 представлена характеристика пациентов с ЭГТГ в зависимости от наличия или отсутствия острого панкреатита в анамнезе. На фоне ГЛТ пациенты с панкреатитом имели более низкие уровни ХС ЛНП, ХС нeЛВП, ХС ЛВП, но значимых различий по уровню ТГ между группами не отмечено.

В табл. 3 представлена характеристика пациентов в зависимости от принимаемой ГЛТ. Анализ проводился между подгруппами: монотерапия фибраратами (n=20), монотерапия статинами (n=34), фибрараты + статины (n=32), фибрараты + омега-3 ПНЖК

(n=10), фибрараты + статины + омега-3 ПНЖК (n=12), эзетимиб + статины (n=6). Пациенты, получающие терапию статинами и эзетимибом, были значимо старше пациентов других групп. Ожирение чаще встречалось в подгруппах комбинированной терапии фибраратами и статинами — 69%, у пациентов на терапии, включающей фибрарат + статин + омега-3 ПНЖК доля ожирения была наименьшей (17%). Артериальная гипертензия чаще регистрировалась в подгруппах, принимающих монотерапию статинами (71%) и статинами и фибраратами (75%).

Выявлены значимые различия в клинико-метаболических характеристиках и исходах в зависимости от типа ГЛТ (табл. 3). Группа монотерапии фибраратами характеризовалась наибольшей частотой панкреатита в анамнезе (50% vs 24% в группе статинов, p <0,05). Исходная концентрация ХС ЛНП была зна-

Таблица 2. Общая характеристика пациентов с ЭГТГ в зависимости от наличия острого панкреатита в анамнезе (n=132).

Показатель	Острый панкреатит в анамнезе		p
	Отсутствие n=78	Наличие n=54	
Мужской пол	58 (74%)	24 (44%)	<0,001
Возраст, годы	53 [46; 64]	44 [41; 53]	<0,001
Ожирение	52 (67%)	24 (44%)	0,01
Наследственный анамнез ССЗ	28 (36%)	30 (56%)	0,03
Артериальная гипертония	56 (72%)	28 (52%)	0,02
Курение	40 (52%)	14 (26%)	<0,01
Сахарный диабет 2 типа	32 (41%)	26 (48%)	0,4
Панкреонекроз	0 (0%)	24 (44%)	<0,001
Дебют ИБС на терапии	2 (2,6)	4 (7,4)	0,2
Липидный профиль с максимальным уровнем триглицеридов, ммоль/л			
Общий холестерин	8,4 [6,9; 10,2]	7,5 [6,6; 12,6]	0,8
Триглицериды	12,6 [11,2; 18,9]	20,9 [12,0; 32,5]	0,003
ХС ЛНП	2,4 [1,8; 4,0]	1,9 [1,2; 4,2]	0,07
ХС ЛВП	0,8 [0,6; 0,9]	0,8 [0,6; 0,9]	0,5
ХС нeЛВП	7,5 [6,1; 9,5]	6,9 [5,3; 12,0]	0,9
Липидный профиль на фоне гиполипидемической терапии, ммоль/л			
Общий холестерин	3,8 [2,9; 5,8]	2,9 [1,9; 4,3]	0,001
Триглицериды	4,1 [2,8; 5,9]	5,0 [3,1; 6,2]	0,4
ХС ЛНП	1,7 [1,0; 2,5]	1,3 [0,3; 2,4]	0,01
ХС нeЛВП	3,0 [2,2; 4,9]	2,4 [1,3; 3,6]	<0,01
ХС ЛВП	0,8 [0,6; 1,0]	0,7 [0,5; 0,9]	0,03

Данные представлены как n (%), Мe [95% ДИ Q₁ – Q₃]
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС нeЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности

чительно ниже в группе монотерапии фибраратами в сравнении с монотерапией статинами (2,0 [1,4; 5,0] и 3,8 [2,4; 5,0], соответственно, p <0,01) (см. табл. 3). Исходные уровни ТГ были крайне высокими во всех группах (медиана от 12,3 до 23,7 ммоль/л). Все схемы лечения были эффективны в отношении снижения концентрации ТГ. Наибольшее снижение на терапии наблюдалось при комбинации фибрараты + статины + омега-3 ПНЖК (снижение ТГ на 79,3%, с 23,7 [11,9-33,0] до 4,9 [2,9-7,0]), на втором месте комбинированная терапия фибраратами и омега-3 ПНЖК — на 71,5% (с 18,6 [14,2-28,0] до 3,5 [3,3-4,3]). Наименьшая степень снижения ТГ была отмечена в группе пациентов на монотерапии статинами — 51,6% (с 12,4 [11,3-14,4] до 6,0 [3,5-7,2]) (рис. 3).

Обсуждение

В представленной работе на крупной когорте пациентов кардиологического профиля была охарактеризована группа с ЭГТГ. Выявленная частота ЭГТГ составила 0,1%, что согласуется с результатами россий-

ских эпидемиологических исследований (0,1-0,2%) [15], а также данными из Дании, Великобритании, Норвегии и Франции, где показатель также составляет около 0,1% [16, 17]. Такая распространенность позволяет предположить, что в России ЭГТГ может встречаться более чем у 145000 человек. Несмотря на сравнительно низкую распространённость, это состояние имеет большое клиническое значение ввиду высокой частоты тяжёлых осложнений, что подчёркивает необходимость его своевременного выявления и лечения.

Наиболее грозным осложнением ЭГТГ является острое поражение поджелудочной железы. Гипертриглицеридемия занимает третье место среди основных причин острого панкреатита, уступая лишь алкогольной этиологии и желчнокаменной болезни [6]. В проведенном исследовании значительная доля пациентов (41%) имела в анамнезе острый панкреатит. Кроме того, гипертриглицеридемия не только способствует развитию панкреатита, но и может утяжелять его течение [6]. Так, в исследованной выборке панкреонекроз — угрожающее и потенциально инвалидизирующее осложнение — диагностирован у 18% пациентов. Согласно метаанализу, включивше-

Экстремальная гипертриглицеридемия
Extreme hypertriglyceridemia

Таблица 3. Характеристика категориальных переменных в зависимости от типа гиполипидемической терапии (n=114)

Показатель	1. Фибраты моно (n=20)	2. Статины моно (n=34)	3. Фибраты+Статины (n=32)	4. Фибраты+Омега (n=10)	5. Фибраты+Статины+Омега (n=12)	6. Эзетимиб+Статины (n=6)	p
Мужской пол	10 (50)	28 (82)	20 (63)	8 (80)	4 (33)	4 (67)	
Возраст, ммоль/л	44 [38; 53]	57 [48; 59]	51 [43; 61]	55 [42; 68]	43 [40; 46]	63 [50; 64]	p ₅₋₂ = 0,01
Ожирение	10 (50)	22 (65)	22 (69)	6 (60)	2 (17)	4 (67)	p ₃₋₅ = 0,005
Наследственность	10 (50)	12 (35)	14 (44)	6 (60)	2 (17)	2 (33)	
Артериальная гипертензия	8 (40)	24 (71)	24 (75)	4 (40)	8 (67)	6 (100)	
Курение	4 (20)	20 (59)	16 (50)	2 (20)	6 (50)	2 (33)	
Сахарный диабет 2 типа	4 (20)	14 (41)	14 (44)	4 (40)	4 (33)	4 (67)	
Панкреатит	10 (50)	8 (24)	12 (38)	4 (40)	8 (67)	2 (33)	
Панкреонекроз	4 (20)	2 (6)	8 (25)	0 (0)	4 (33)	0 (0)	
Панкреатит на терапии	2 (10)	6 (18)	0 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ИБС (общее n случаев)	4 (20)	24 (71)	16 (50)	6 (60)	10 (83)	2 (33)	p ₁₋₂ > 0,01, p ₁₋₅ > 0,01
Дебют ИБС до терапии	4 (20)	24 (70,6)	14 (43,8)	2 (20)	6 (50)	2 (33,3)	
Чрескожное коронарное вмешательство	2 (10)	22 (65)	10 (31)	6 (60)	4 (33)	0 (0)	p ₁₋₂ > 0,001
Коронарное шунтирование	0 (0)	6 (18)	4 (13)	2 (20)	2 (17)	2 (33)	
Ишемический инсульт	0 (0)	4 (12)	0 (0)	2 (20)	2 (17)	0 (0)	
Аортальный стеноз	0 (0)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	4 (33)	0 (0)	p ₂₋₅ > 0,03
Атеросклероз сонных артерий	6 (30)	20 (59)	18 (56)	6 (60)	2 (17)	4 (67)	
ТБА сонных артерий	2 (10)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Атеросклероз артерий НК	10 (50)	22 (65)	20 (63)	8 (80)	4 (33)	4 (67)	
ТБА артерий НК	0 (0)	4 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Липидный профиль с максимально зарегистрированным уровнем триглицеридов							
ОХС, ммоль/л	7,5 [5,6; 11,1]	7,4 [6,9; 9,8]	8,4 [6,9; 9,2]	9,3 [9,0; 10,0]	5,7 [5,4; 7,3]	7,0 [5,8; 8,9]	
ТГ, ммоль/л	16,6 [12,1; 26,4]	12,4 [11,3; 14,4]	12,3 [11,1; 21,4]	18,6 [14,2; 28,0]	23,7 [11,9; 33,0]	12,2 [12,1; 13,1]	p _{5 и 1,2,3,4,6} < 0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	2,0 [1,4; 5,0]	3,8 [2,4; 5,0]	1,9 [1,2; 2,3]	2,0 [1,9; 3,5]	1,1 [0,7; 1,3]	4,9 [2,1; 6,5]	p ₅₋₂ < 0,01
ХС ЛВП, ммоль/л	0,7 [0,5; 0,8]	0,8 [0,8; 1,0]	0,8 [0,7; 0,9]	0,9 [0,7; 0,9]	0,4 [0,3; 0,6]	0,6 [0,5; 0,8]	p ₅₋₂ < 0,01, p ₅₋₃ = 0,01 p ₅₋₄ = 0,02
ХС нeЛВП, ммоль/л	6,5 [5,1; 10,6]	6,6 [6,1; 8,8]	7,4 [6,1; 8,5]	8,7 [8,3; 9,1]	5,2 [5,1; 6,6]	6,1 [5,1; 8,4]	
Лп(а) ммоль/л		6,4 [6,4; 6,4]	3,1 [2,9; 11,5]		6,5 [5,8; 6,9]	3,0 [3,0; 3,0]	
Липидный профиль на фоне гиполипидемической терапии							
ОХС на терапии, ммоль/л	2,8 [2,5; 6,0]	4,4 [3,7; 6,2]	3,2 [2,8; 4,2]	3,0 [2,0; 3,9]	2,3 [1,7; 5,0]	3,3 [3,3; 4,1]	
ТГ на терапии, ммоль/л	5,5 [2,9; 7,0]	6,0 [3,5; 7,2]	3,9 [3,1; 5,1]	3,5 [3,3; 4,3]	4,9 [2,9; 7,0]	5,1 [4,5; 5,4]	
ХС ЛНП на терапии, ммоль/л	0,9 [0,8; 2,4]	1,9 [1,2; 2,5]	2,1 [1,3; 2,7]	0,9 [0,3; 1,6]	1,2 [0,9; 1,4]	2,0 [1,3; 3,0]	
ХС нeЛВП на терапии, ммоль/л	3,8 [2,5; 5,1]	4,8 [2,9; 5,3]	3,7 [3,4; 4,5]	1,2 [1,0; 1,4]	0,6 [0,6; 0,6]	2,7 [2,7; 2,7]	
ХС ЛВП на терапии, ммоль/л	0,6 [0,4; 0,7]	0,9 [0,7; 1,0]	0,7 [0,6; 0,9]	0,6 [0,6; 0,6]	0,3 [0,3; 0,3]	0,6 [0,6; 0,6]	
Данные представлены как n (%), Мe [95% ДИ Q ₁ -Q ₃]							
НК — нижние конечности, ТБА — транслюминальная баллонная ангиопластика, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС нeЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца							

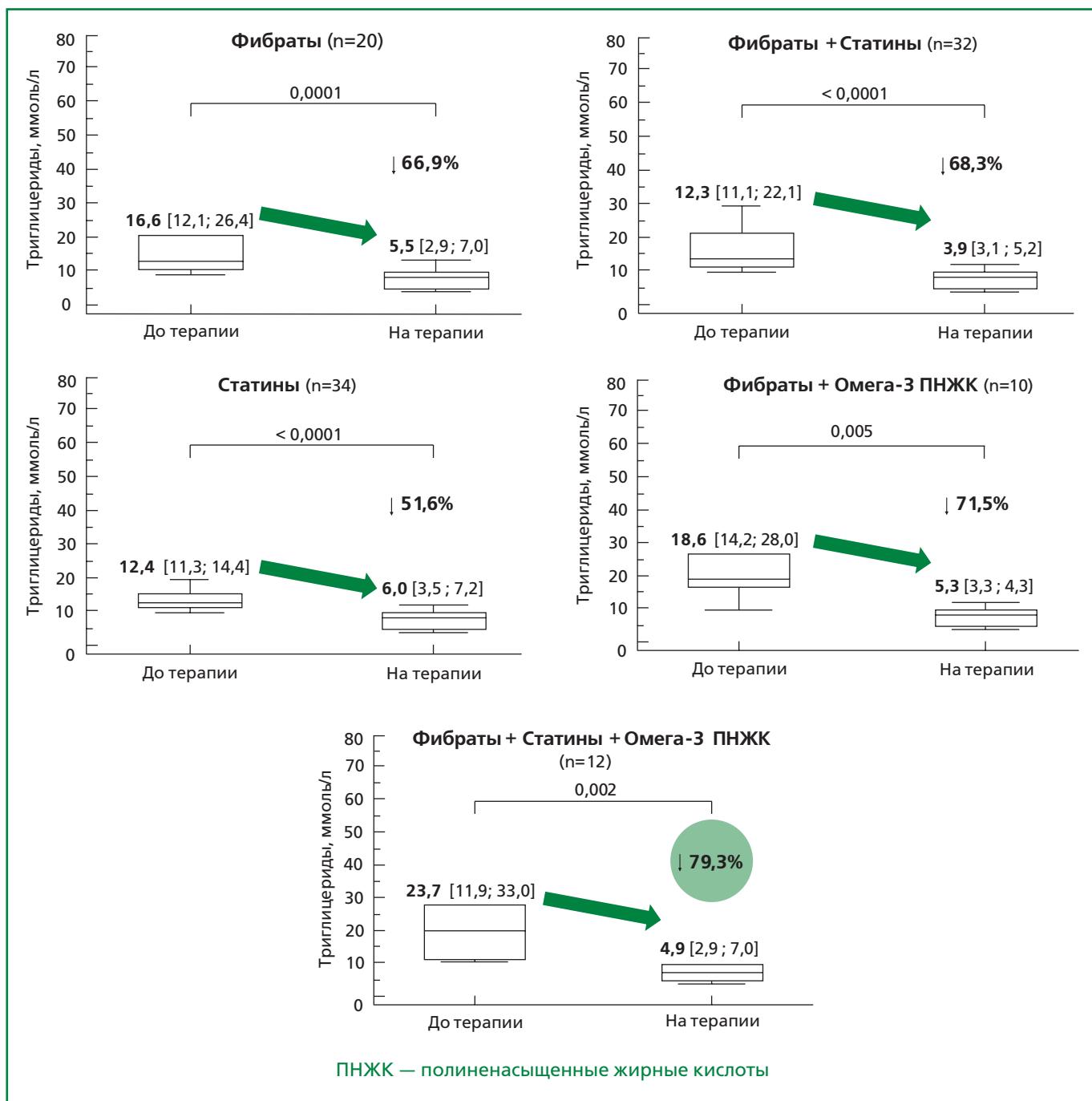


Рисунок 3. Динамика концентрации триглицеридов в зависимости от различных типов гиполипидемической терапии. Доля снижения триглицеридов (%) рассчитывалась по медиане концентрации до и после назначения терапии.

му 127 исследований, у пациентов с триглицерид-ассоциированным острым панкреатитом значительно чаще развиваются клинически более тяжёлые формы панкреатита, более высокая смертность и риск рецидивирующего течения, по сравнению с другими причинами [6]. Также известно, что дебют триглицерид-ассоциированного острого панкреатита нередко приходится на более молодой возраст (30-50 лет) [18], что подтверждается и нашими данными: медиана возраста пациентов с панкреатитом составила 44

года, в то время как у пациентов без панкреатита — 53 года ($p<0,001$). Эти результаты подчёркивают не только медицинскую, но и важную социально-экономическую значимость проблемы.

В представленном исследовании наибольшая частота панкреатита на терапии наблюдалась при применении статинов в виде монотерапии (18%), что можно объяснить умеренным влиянием статинов на уровень ТГ, тогда как фибраты обеспечивают более выраженный гипотриглицеридемиче-

ский эффект. На комбинированной терапии статинами и эзетимибом случаев острого панкреатита зарегистрировано не было. Вероятно, это связано с самым низким исходным уровнем ТГ в сравнении с другими терапевтическими группами — медиана составила 12,2 ммоль/л *vs* 20,9 ммоль/л у пациентов с перенесенным острым панкреатитом.

Вторым серьезным клиническим осложнением ЭГТГ служит повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом [18]. Пациенты с ЭГТГ обычно имеют сопутствующие нарушения липидного обмена, такие как низкий уровень ХС ЛВП и повышенное содержание мелких плотных частиц ХС ЛНП, что также способствует развитию и прогрессированию атеросклероза. В проведенном исследовании в группе пациентов, принимавших статины, была зафиксирована более высокая частота ИБС (71%) и чрескожного коронарного вмешательства (65%), что, вероятно, указывает на преимущественное назначение статинов пациентам с выраженным атеросклерозом. При этом у больных, получавших комбинацию фибраторов с омега-3 ПНЖК, были отмечены случаи ИБС (40%), тогда как в группе монотерапии статинами таких случаев не наблюдалось, несмотря на исходно более высокую распространенность ИБС (70,6% *vs* 20%, $p=0,03$). Данное расхождение может объясняться недооценкой исходного сердечно-сосудистого риска, приведшей к необоснованному отказу от назначения статинов — препаратов первой линии для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических ССЗ у пациентов с дислипидемией и высоким риском, даже при сопутствующей гипертриглицеридемии. Среди пациентов на монотерапии фибраторами частота ИБС составила 20%.

Высокая распространенность ИБС (55,7%) и атеросклероза различных сосудистых бассейнов (51,5–54,5%) в обследованной когорте подчеркивает системный характер поражения сосудов при ЭГТГ и согласуется с данными исследования фазы 2 SHASTA-2 с плозасираном [19], в которое были включены 226 пациентов с уровнями ТГ от 5,6 до 45,2 ммоль/л (500–4000 мг/дл), 63% пациентов имели подтвержденное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание. Несмотря на то, что при некоторых формах ЭГТГ (например, редко встречающейся моногенной семейной хиломикронемии) риск ССЗ может быть менее выраженным, подавляющее большинство пациентов в реальной клинической практике имеют полигенную (многофакторную) природу гипертриглицеридемии, которая характеризуется высоким сердечно-сосудистым риском, особенно при наличии сопутствующего ожирения, СД2 и артериальной гипертензии, распространенность которых в изучаемой выборке превышала 50%.

Современный подход к лечению гипертриглицеридемии основывается на строгом соблюдении диетических рекомендаций и, при наличии показаний, использовании статинов, фибраторов и омега-3 ПНЖК

[20, 21]. Существенное снижение уровня ТГ на фоне ГЛТ (в среднем в 3 раза) в проведенном исследовании свидетельствует о потенциальной эффективности проводимой терапии. Максимальное снижение наблюдалось при комбинированном применении фибраторов, статинов и омега-3 ПНЖК, что подчеркивает синергию этих классов препаратов при ЭГТГ. В то же время монотерапия статинами оказалась наименее эффективной в отношении снижения уровня ТГ, что ограничивает применение её применения у пациентов с ЭГТГ без комбинации с фибраторами или омега-3 ПНЖК и ещё раз подчеркивает необходимость индивидуального подбора комплексной терапии в зависимости от уровня ТГ и клинического контекста. Тем не менее, даже на фоне ГЛТ у ряда пациентов сохранялись уровни ТГ >5 ммоль/л, что требует дальнейшего поиска более эффективных стратегий. В настоящее время в рамках рандомизированных клинических исследований изучаются новые таргетные препараты, эффективно снижающие уровень ТГ [22]. Среди них — антисмыловые олигонуклеотиды к аполипопротеину С-III (APOC3) (воланесорсен и олесарсен), малая интерферирующая РНК к APOC3 (плозасиран), а также моноклональное антитело к антиопротеин-подобному белку 3 (ANGPTL3) (эвинакумаб). Для дальнейшего внедрения этих селективных методов терапии необходимы дополнительные данные о их долгосрочной эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности.

Ограничения исследования

К ограничениям проведенного исследования следует отнести ретроспективный дизайн, возможное влияние факторов, не поддающихся контролю (включая приверженность терапии, диете, генетические особенности), а также отсутствие длительного наблюдения в отношении отдаленных сердечно-сосудистых исходов. Тем не менее, результаты подчеркивают необходимость раннего выявления и активной терапии ЭГТГ, особенно с учётом риска панкреатита и прогрессирования атеросклероза.

Заключение

ЭГТГ встречается редко (0,1%) и ассоциирована с высокой частотой панкреатита и атеросклероза. Пациенты с ЭГТГ характеризуются низким уровнем ХС ЛВП и частым сочетанием с СД2, артериальной гипертензией и ожирением. Комбинированная терапия, включающая фибраторы, статины и омега-3 ПНЖК, продемонстрировала наибольшую эффективность в снижении уровня ТГ и может быть рассмотрена как предпочтительная стратегия в реальной клинической практике.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none

References / Литература

1. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2969-89. DOI: 10.1210/jc.2011-3213. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4685. DOI:10.1210/jc.2015-3649.
2. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al; American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(20):2292-333. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182160726.
3. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet.* 2014;384(9943):626-35. DOI:10.1016/s0140-6736(14)61177-6.
4. 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.
5. Valdivielso P, Ramirez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med.* 2014;25(8):689-94. DOI:10.1016/j.ejim.2014.08.008.
6. Chubykina UV, Ezhov MV, Sokolov AA, et al. Russian extreme hypertriglyceridemia registry (REGGI): a call to action. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2024;20(5):566-73 (In Russ.) [Чубыкина У.В., Ежов М.В., Соколов А.А. и др. Российский регистр экстремальной гипертриглицеридемии (РЭГГИ): призыв к действию. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(5):566-73]. DOI:10.20996/1819-6446-2024-3098.
7. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 western prospective studies. *Circulation.* 2007;115(4):450-8. DOI:10.1161/circulationaha.106.637793.
8. Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(6):544-52. DOI:10.1007/s11886-011-0220-3.
9. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-61. DOI:10.1016/s0140-6736(05)67667-2. Erratum in: *Lancet.* 2006;368(9545):1420. Erratum in: *Lancet.* 2006;368(9545):1415. DOI:10.1016/s0140-6736(06)69594-9.
10. Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid trial: what we learn from subgroup analyses. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2(Suppl 2):S107-8. DOI:10.2337/dc11-s203.
11. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet.* 2001;357(9260):905-10. Erratum in: *Lancet.* 2001;357(9271):1890.
12. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792.
13. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(22):2268-80. DOI:10.1001/jama.2020.22258.
14. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022;387(21):1923-34. DOI:10.1056/NEJMoa2210645.
15. Ezhov MV, Batluk Tl, Tokmin DS, et al. The significance of dyslipidemia before and during the COVID-19 pandemic. Analysis of a big laboratory dataset. Atherosclerosis and dyslipidemias. 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.
16. 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. 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):e468-95. DOI:10.1161/cir.0000000000000456.
17. Bashir B, Ho JH, Downie P, et al. Severe Hypertriglyceridaemia and Chylomicronaemia Syndrome—Causes, Clinical Presentation, and Therapeutic Options. *Metabolites.* 2023;13(5):621. DOI:10.3390/metabo13050621.
18. Bashir B, Ferdousi M, Durrington P, et al. Pancreatic and cardiometabolic complications of severe hypertriglyceridaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2024;35(4):208-18. DOI:10.1097/MOL.0000000000000939.
19. Gaudet D, Pall D, Watts GF, et al. Plozasiran (ARO-APOC3) for Severe Hypertriglyceridemia: The SHASTA-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2024;9(7):620-30. DOI:10.1001/jamacardio.2024.0959.
20. 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.
21. 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.
22. Chubykina UV, Tyurina AV, Ezhov MV. The era of targeted therapy for hyperlipidemia. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(8):6038 (In Russ.) [Чубыкина У.В., Тюрина А.В., Ежов М.В. Эра таргетной терапии гиперлипидемий. Российский кардиологический журнал. 2024;29(8):6038]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6038.

Сведения об Авторах/About the Authors

Тюрина Александра Вячеславовна [Aleksandra V. Tyurina]
eLibrary SPIN 1644-6561, ORCID 0000-0003-3505-2487
Гурцьев Тимур Маратович [Timur M. Gurtsiev]
eLibrary SPIN 4185-3353, ORCID 0009-0004-7873-7616
Чубыкина Ульяна Валерьевна [Uliana V. Chubykina]
eLibrary SPIN 4141-1984, ORCID 0000-0003-2760-2792

Тмоян Нарек Арамаисович [Narek A. Tmoyan]

eLibrary SPIN 2952-1844, ORCID 0000-0002-3617-9343

Ежов Марат Владиславович [Marat V. Ezhov]

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка уровней Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий

Аль Ахдал М.*¹, Юсупова А. О.¹, Пахтусов Н. Н.¹, Слепова О. А.¹, Лишута А. С.¹, Беленков Ю. Н.¹

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

Цель. Оценить уровни белков Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) с различными вариантами поражения коронарных артерий (КА).

Материал и методы. В одномоментное исследование были включены 72 пациента с верифицированным диагнозом стабильной ИБС (45-75 лет) и 30 здоровых лиц (группа контроля) без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты по данным коронарной ангиографии или мультиспиральной компьютерной томографии были разделены на две группы. I группа — с необструктивным поражением КА (ноИБС, n=30; из них 11 мужчин (37,5%); средний возраст — 66,0 лет [60,5; 71,5]; индекс массы тела (ИМТ) 26,7 [25,5-30,2] кг/м²); II группа — с обструктивным поражением КА (оИБС, n=42; из них 30 мужчин (71,4%); средний возраст — 64,0 г. [57,0; 72,0]; ИМТ 27,4 кг/м²; [24,8; 29,8]). В группу контроля были включены 30 здоровых лиц (10 мужчин (33,3%); средний возраст — 28,0 лет [26,0; 37,0]; ИМТ 22,0 кг/м²; [20,9; 25,3]). Всем пациентам было выполнено стандартное лабораторное обследование (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи) и инструментальная диагностика: электрокардиография (ЭКГ), мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ и/или однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (сцинтиграфия) с нагрузочной пробой. Уровни белков Wnt1 и Wnt3a, эндотелина-1, интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Группы пациентов с ИБС были сопоставимы по возрасту, ИМТ, но различались по полу: в группе оИБС преобладали мужчины (71,4%), в то время как в группе ноИБС — женщины (62,5%). Уровень белка Wnt1 был значимо выше у пациентов с оИБС (0,19 нг/мл) по сравнению с ноИБС (0,15 нг/мл; p<0,001) и контролем (0,15 нг/мл; p=0,001). Уровень белка Wnt3a также был выше в группе оИБС (0,24 нг/мл) и группе контроля (0,25 нг/мл), чем при ноИБС (0,11 нг/мл; p<0,001 и p=0,08, соответственно). Уровень эндотелина-1 был выше у больных с ноИБС (33,5 пг/мл), в отличие от оИБС (27,3 пг/мл; p=0,027). При помощи факторного анализа были извлечены компоненты, объединенные в две группы: «липидный профиль» (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности) и «повреждение эндотелия» (Wnt1, Wnt3a и эндотелин-1). ROC-анализ показал высокую прогностическую способность второй компоненты для дифференциации вариантов поражения КА при ИБС (AUC=0,987; p <0,001). Модель логистической регрессии на основе Wnt1 и Wnt3a продемонстрировала высокую точность (AUC=0,953) в определении оИБС.

Заключение. Полученные данные могут предполагать возможную роль сигнального пути Wnt в патогенезе различных вариантов поражения КА при ИБС. Повышение уровней Wnt1 и Wnt3a было ассоциировано с обструктивным поражением КА. Предпринята попытка разработать регрессионную модель на основе концентраций Wnt1 и Wnt3a. Полученная модель обладает высокой диагностической ценностью для идентификации пациентов с оИБС. Это позволяет рассматривать данные белки в качестве потенциальных прогностических биомаркеров для стратификации риска и уточнения варианта поражения КА при ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарные артерии, ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, биомаркеры атеросклероза, эндотелин-1, каскад Wnt, Wnt1, Wnt3a.



Для цитирования: Аль Ахдал М., Юсупова А. О., Пахтусов Н. Н., Слепова О. А., Лишута А. С., Беленков Ю. Н. Оценка уровней Wnt1 и Wnt3a у больных стабильной ишемической болезнью сердца с различными вариантами поражения коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):433-440. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3229. EDN: RJNNIQ

Assessment of Wnt1 and Wnt3a levels in patients with different phenotypes of stable coronary artery disease

Al-Ahdal M.*¹, Iusupova A.O., Pakhtusov N.N., Slepova O.A., Lishuta A.S., Belenkov Yu. N.
Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To assess the Wnt1 and Wnt3a protein levels in patients with stable coronary artery disease (CAD) and different phenotypes of coronary artery lesions.

Material and methods. A cross-sectional study included 72 patients with a verified diagnosis of stable CAD (aged 45-75 years) and 30 healthy individuals (control group) without cardiovascular risk factors. Based on coronary angiography or multispiral computed tomography, patients were divided into two groups. Group I — with non-obstructive coronary artery lesions (non-obCAD, n=30; including 11 men (37.5%); median age — 66.0 years [60.5; 71.5]; body mass index (BMI) 26.7 [25.5-30.2] kg/m²); Group II — with obstructive coronary artery lesions (obCAD, n=42; including 30 men (71.4%); median age — 64.0 years [57.0; 72.0]; BMI 27.4; [24.8; 29.8] kg/m²). The control group included 30 volunteers (10 men (33.3%); median age — 28.0 years [26.0; 37.0]; BMI 22.0; [20.9; 25.3] kg/m²). All patients underwent standard laboratory testing (complete blood count, biochemistry blood test, urinalysis) and instrumental diagnostics: electrocardiography (ECG), 24-hour Holter ECG monitoring, echocardiography, stress echocardiography and/or myocardial perfusion scintigraphy with a stress test. The levels of Wnt1 and Wnt3a proteins, endothelin-1, interleukins (IL-1 β , IL-6), and C-reactive protein were determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The CAD patient groups were comparable in age and BMI but differed in sex: the obstructive CAD group was predominantly male (71.4%), while females predominated (62.5%) in the non-obstructive CAD group. The level of Wnt1 protein was significantly higher in the obstructive CAD group (0.19 ng/ml) compared

to both the non-obstructive CAD (0.15 ng/ml; $p<0.001$) and control groups (0.15 ng/ml; $p=0.001$). The level of Wnt3a was also higher in the obstructive CAD group (0.24 ng/ml) and the control group (0.25 ng/ml) than in the non-obstructive CAD group (0.11 ng/ml; $p<0.001$). Endothelin-1 levels were higher in the non-obstructive CAD group (33.5 pg/ml) than in the obstructive CAD group (27.3 pg/ml; $p=0.027$). Inflammatory markers (IL-1 β , IL-6, CRP) did not differ significantly. Factor analysis revealed two main components: "lipid profile" and "endothelial damage" (Wnt1, Wnt3a, and endothelin-1). ROC analysis showed the second component had high prognostic ability for differentiating CAD phenotypes ($AUC=0.987$; $p<0.001$). A logistic regression model based on Wnt1 and Wnt3a demonstrated high accuracy ($AUC=0.953$) in identifying obstructive CAD.

Conclusion. The obtained data may suggest a possible role of the Wnt signaling pathway in the pathogenesis of different types of coronary artery lesions in CAD. Increased levels of Wnt1 and Wnt3a were associated with obstructive coronary artery lesions. An attempt was made to develop a regression model based on Wnt1 and Wnt3a concentrations. The resulting model has high diagnostic value for identifying patients with obCAD. This allows considering these proteins as potential prognostic biomarkers for risk stratification and clarifying the type of coronary artery lesion in CAD.

Keywords: coronary artery disease, coronary artery, non-obstructive coronary artery disease, atherosclerosis biomarkers, endothelin-1, Wnt signaling pathway, Wnt1, Wnt3a.

For citation: Al-Ahdal M., Iusupova A. O., Pakhtusov N. N., Slepova O. A., Lishuta A. S., Belenkov Yu. N. Assessment of Wnt1 and Wnt3a levels in patients with different phenotypes of stable coronary artery disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):433-440. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3229. EDN: RJNNIQ

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): alahdal93@mail.ru

Received/Поступила: 29.07.2025

Review received/Рецензия получена: 01.10.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Современные исследования патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) посвящены изучению молекулярных механизмов развития различных фенотипов заболевания (обструктивное и необструктивное поражение коронарных артерий (КА)). Сигнальный каскад Wnt/β-катенин — это высококонсервативная система, обеспечивающая взаимодействие между клетками и регулирующая их пролиферацию, дифференцировку и выживание, что делает его значимым фактором в патогенезе ИБС [1, 2].

Группа Wnt включает 19 гликопroteинов, способных запускать либо канонический сигнальный путь (с вовлечением β-катенина), либо неканонические ветви передачи сигнала, включая кальций-зависимый путь и путь пространственной клеточной полярности (planar cell polarity (Rho/PCP)) [3]. В каноническом варианте активация рецепторов Frizzled и ко-рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛНП) LRP5/6 (low density lipoprotein receptor 5/6) приводит к инактивированию деструктивного комплекса β-катенина. Это, в свою очередь, инициирует накопление β-катенина в цитоплазме, его транслокацию в ядро и активацию транскрипции генов, кодирующих медиаторы клеточного роста, воспаления и выживания [4, 5].

Семейство Wnt-белков, первоначально описанное в контексте эмбриогенеза, играет ключевую роль в регуляции функций гладкомышечных клеток (ГМК). Современные исследования свидетельствуют о том, что Wnt-сигнальный путь осуществляет модуляцию процессов пролиферации, миграции и выживаемости ГМК посредством активации как β-катенин-зависимых, так и β-катенин-независимых сигнальных путей, что в свою очередь, может приводить к разви-

тию эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу и гемодинамически значимому стенозированию КА [6, 7]. Белки Wnt3a и Wnt5a обнаруживаются в атеросклеротических бляшках, где они способствуют миграции ГМК сосудов, их пролиферации и апоптозу, а также поддерживают локальное воспаление [6, 8, 9]. Более того, имеющиеся данные свидетельствуют о положительной корреляции между уровнями Wnt3a и маркерами системного воспаления, С-реактивным белком (СРБ), интерлейкином-6 (ИЛ-6), интерлейкином-1β (ИЛ-1β) и нарушениями липидного обмена у пациентов с прогрессированием атеросклероза КА при ИБС [10].

Следует подчеркнуть, что Wnt3a не только индуцирует воспалительный ответ, но и обладает эффектом, повышающим клеточную выживаемость, усиливая экспрессию белков, поддерживающих жизнеспособность сосудистых ГМК, таких как WISP-2 (Wnt1-inducible-signaling pathway protein 2, белок 2 индуцируемого сигнального пути Wnt1) [11]. Кроме того, исследования показали, что Wnt-каскад участвует в развитии патологической гипертрофии и дилатационного ремоделирования миокарда [12].

Таким образом, путь Wnt/β-катенин является одним из центральных молекулярных процессов воспаления, ремоделирования и дегенерации, лежащих в основе развития и прогрессирования ИБС. Представляется целесообразным исследовать уровни компонентов сигнального каскада, в частности Wnt1 и Wnt3a, в группах пациентов с различными вариантами поражения КА.

Цель исследования — оценить уровни белков Wnt1 и Wnt3a в плазме крови у пациентов со стабильной ИБС в зависимости от варианта поражения КА — обструктивного (оИБС) и необструктивного (ноИБС), а также у здоровых лиц группы контроля.

Материал и методы

В одномоментное (поперечное) исследование, проведённое на базе Университетской клинической больницы №1 Клинического центра Сеченовского Университета, было включено 72 пациента с верифицированным диагнозом стабильной ИБС в возрасте 45–75 лет (диагноз установлен согласно клиническим рекомендациям по стабильной ИБС 2024 г.¹) и 30 здоровых лиц (группа контроля) без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 01-21 от 22 января 2021 г.). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Критериями невключения являлось наличие у пациентов сахарного диабета, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда в последние 3 мес., острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности (III–IV функционального класса по NYHA (The New York Heart Association)), аутоиммунных или онкологических заболеваний, тяжелых нарушений функции печени и почек.

У госпитализированных больных с клиническими проявлениями стабильной стенокардии, наличие ишемии миокарда было верифицировано посредством применения инструментальных методов диагностики, включая стресс-эхокардиографию или однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда (сцинтиграфия миокарда) с проведением нагрузочной пробы.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторное обследование, включающее клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ с определением показателей липидного спектра, глюкозы, мочевой кислоты, и инструментальная диагностика: электрокардиография (ЭКГ), мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ. Всем участникам определялись уровни белков Wnt1 и Wnt3a, эндотелина-1, СРБ, ИЛ-6 и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) методом иммуноферментного анализа.

Согласно результатам коронарной ангиографии и мультиспиральной компьютерной томографии КА, пациенты были разделены на две группы. В группу ноИБС включили пациентов с необструктивным поражением КА, соответствующим критериям INOCA (Ischemia with No Obstructive Coronary Artery Disease)/ANOCA (Angina with No Obstructive Coronary Artery Disease), со стенозами менее 50% или с интактными КА. В группу оИБС включены 42 пациента с гемодинамически значимыми стенозами КА. Группу контроля составили 30 здоровых добровольцев.

Образцы плазмы крови после центрифугирования были заморожены в криопробирках при температуре -80 °C. Центрифugирование образцов проводи-

лось в течение 20 мин с этилендиаминетрауксусной кислотой К3 в качестве антикоагулянта. Для оценки концентрации белков каскада Wnt использовали иммуноферментный анализ на иммуноферментном анализаторе Adaltis Personal Lab (Италия) с помощью наборов Cloud-Clone Corp., США. Коэффициент вариации (CV) у наборов составил 10%.

Статистический анализ был проведен с использованием программ StatTech v. v. 4.8.5 (Статтех, Россия) и SPSS версия 26.0 (IBM, USA). Распределение количественных переменных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка ($n < 50$). Категориальные переменные описывались с указанием абсолютных значений (n) и долей (%). Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, описывались с использованием среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). В случае отклонения от нормального распределения применялось непараметрическое описание: медиана (Me), нижний и верхний quartиль (Q1; Q3). Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами использовали t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни. При сравнении более двух групп применялась параметрическая статистика — однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с определением F-критерия Уэлча, непараметрическая статистика — критерий Краскела–Уоллиса, далее проведен post-hoc анализ с апостериорным множественным сравнением (анализ межгрупповых различий). Для оценки различий долей в таблицах сопряженности применялся точный критерий Фишера. С помощью факторного анализа построена корреляционная матрица с извлечением компонентов, мера адекватности оценена с помощью критерия Кайзера–Майера–Олкина, для оценки значимости выбран критерий сферичности Бартлетта. Отбор каждого из исследуемых показателей и корреляционная связь с компонентами проведены с помощью вращения методом «Varimax rotation». Бинарная логистическая регрессия была построена с помощью метода Вальда с пошаговым отбором, с определением значимости модели с помощью критерия хи-квадрат, коэффициент детерминации R-квадрат Нэйджелкерка, вычислены скорректированные отношения шансов (ОШ) для предикторов, включенных в прогностическое регрессионное уравнение. Во всех случаях статистические различия считались значимыми при значении $p < 0,05$, а при $p < 0,001$ — высоко значимыми.

Результаты

Клинико-демографические характеристики исследуемых групп пациентов, такие как возраст и индекс массы тела, не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 1). Отмечались существенные различия по половому составу: в группе ноИБС доля

¹ https://cr.menzdrav.gov.ru/view-cr/155_2

Таблица 1. Основная характеристика групп

Показатель	1. ноИБС (n=30)	2. оИБС (n=42)	3. Контрольная группа (n=30)	p-value
Мужчины, n (%)	11 (37,5)	30 (71,4)	10 (33,3)	P=0,001* P ₁₋₂ <0,001
Женщины, n (%)	19 (62,5)	12 (28,6)	20 (66,7)	
Возраст, годы, Me [Q ₁ -Q ₃]	66,0 [60,5-71,5]	64,0 [57,0-72,0]	28,0 [26,0-37,0]	P<0,001** P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ 0,001
ИМТ, кг/м ² , Me [Q ₁ -Q ₃]	26,7 [25,5-30,2]	27,4 [24,7-29,8]	22,0 [20,9-25,3]	P<0,001** P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001
Курение, n (%)	5 (20,8)	15 (36,6)	5 (17,2)	P=0,149*
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q ₁ -Q ₃]	90,1 [76,6-99,6]	91,0 [82,5-102,5]	82,0 [77,7-87,0]	P=0,041** P ₂₋₃ =0,035
Гемоглобин, г/л, Me [Q ₁ -Q ₃]	141,0 [131,0-151,0]	145,0 [135,0-156,0]	136,0 [129,0-152,0]	P=0,197**
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,58±0,72	5,34±0,42	4,95±0,61	p=0,002*** P ₁₋₃ =0,001 P ₂₋₃ =0,034
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,17±1,50	3,85±1,13	4,87±0,77	P<0,001*** P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₃ =0,006
Холестерин ЛНП, ммоль/л, Me [Q ₁ -Q ₃]	2,89 [2,30-3,68]	2,28 [1,80-2,67]	2,54 [2,27-3,28]	P=0,006 P ₁₋₂ =0,006
Мочевая кислота, мкмоль/л, M±SD	300,7±65,0	348,6±62,6	265,6±27,2	P<0,001 P ₁₋₂ =0,046 P ₂₋₃ <0,001

* — критерий χ^2 Пирсона, ** — критерий Краскела—Уоллиса (*post-hoc* анализ со скорректированным критерием), *** — ANOVA, F-критерий Уэлча

ноИБС — ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, оИБС — ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности

лиц женского пола составила 62,5%, в то время как в группе оИБС преобладали мужчины (71,4%).

В исследуемой когорте были обнаружены значимые различия в липидном профиле между группами. У пациентов с ноИБС уровень липопротеинов низкой плотности был значительно выше, чем в группе оИБС (2,89 [2,30-3,68] ммоль/л vs 2,19 [1,56-2,75] ммоль/л; p=0,006). Аналогично, концентрация общего холестерина также была существенно повышена в группе ноИБС по сравнению с группой оИБС (5,17±1,50 ммоль/л против 3,85±1,13 ммоль/л, соответственно; p<0,001 (табл. 1). Выявленные различия могут быть связаны с более интенсивной медикаментозной терапией, направленной на коррекцию липидного профиля у пациентов с диагнозом оИБС.

Анализ концентраций маркеров системного воспаления (СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6) не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами (p>0,05). Однако, при сопоставлении значений эндотелина-1 установлены статистически значимые различия: в группе ноИБС уровень эндотелина-1 составил 33,5 [25,2-50,0] пг/мл, тогда как в группе оИБС зафиксированы значительно более низкие показатели (27,3 [20,5-32,0] пг/мл; p=0,027) (табл. 2).

При анализе концентрации Wnt1 у пациентов с оИБС и ноИБС выявлены статистически значимые различия: медианное значение Wnt1 в группе ноИБС — 0,15 [0,15-0,15] нг/мл, тогда как в группе оИБС — 0,19 [0,19-0,21] нг/мл (p<0,001). В контрольной группе концентрация Wnt1 была статистиче-

Таблица 2. Сравнительный анализ маркеров воспаления

Показатель	ноИБС (n=30)	оИБС (n=42)	p-value
СРБ, мг/л, Me [Q ₁ -Q ₃]	1,30 [1,00-3,00]	1,30 [0,80-3,55]	P=0,839*
Интерлейкин-1 β , пг/мл, M±SD	76,3±20,4	74,4±14,7	P=0,701**
Интерлейкин-6, пг/мл, Me [Q ₁ -Q ₃]	141,0 [131,0-151,0]	145,0 [135,0-156,0]	P=0,933*
Эндотелин-1, пг/мл, Me [Q ₁ -Q ₃]	33,5 [25,2-50,0]	27,3 [20,5-32,0]	P=0,027*

* — U-критерий Манна—Уитни, ** — t-критерий Стьюдента

ноИБС — ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, оИБС — ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий, СРБ — С-реактивный белок

ски значимо выше, чем в группе с ноИБС ($p < 0,001$), но меньше, чем в группе с оИБС ($p=0,001$) (табл. 3).

При анализе концентрации Wnt3a наименьшее значение было выявлено у пациентов с ноИБС (0,11 [0,06-0,15] нг/мл) в отличие от группы оИБС (0,24 [0,18-0,29] нг/мл; $p < 0,001$) и контрольной группы (0,25 [0,16-0,37] нг/мл; $p < 0,001$) (табл. 4).

Для определения корреляционных отношений количественных показателей был проведен факторный анализ среди пациентов с различными вариантами поражения КА при ИБС. В многофакторный анализ были включены лабораторные показатели, продемонстрировавшие статистически значимые различия между группами при однофакторном сравнении, а именно: общий холестерин, холестерин ЛНП, Wnt1, Wnt3a, эндотелин-1 и мочевая кислота. В результате многофакторного анализа получена корреляционная матрица, определившая по максимальной факторной нагрузке, две основных компоненты (табл. 5).

Показатели холестерина ЛНП и общего холестерина имели наиболее выраженные прямые корреляционные связи и были объединены в 1 компоненту (липидный профиль). Уровни Wnt1 и Wnt3a с прямой корреляционной связью и эндотелин-1 с отрицательной были объединены во 2 компоненту (повреждение эндотелия). Мочевая кислота имела слабые корреляционные связи с обеими компонентами ($< 0,5$). Мера выборочной адекватности Кайзера–Майера–Олкина составила 0,60, что указывает на удовлетворительную адекватность факторного анализа. Уровень значимости, оцененный с помощью критерия сферичности Бартлетта, составил $p < 0,001$, что свидетельствует о приемлемости факторного анализа в данной выборке.

Для обеих компонент проведен ROC-анализ для оценки прогностической эффективности для распределения пациентов в определенную группу ИБС (табл. 6).

Wnt1, Wnt3a и эндотелин-1 были выбраны в качестве переменных для проведения многофакторного анализа на основании существования патофизиологических данных об их участии в таких процессах, как ремоделирование и воспаление, которые являются неотъемлемой частью патогенеза различных вариантов атеросклеротического поражения КА.

В результате анализа в регрессионное уравнение были включены только уровни Wnt1 и Wnt3a и были получены скорректированные ОШ: увеличение Wnt1 на 1 нг/мл увеличивает вероятность распределения в группу с оИБС в 1,05 раз, а увеличение Wnt3a на 1 нг/мл повышает вероятность в 1,016 раз (табл. 7). Модель была статистически значима ($p < 0,001$) и, согласно коэффициенту детерминации Найджелкерка, определяет 68,2% дисперсии вероятности принадлежности пациентов к группе оИБС.

Чувствительность модели составила 97,5%, специфичность 91,3%, общая прогностическая эффективность 95,2%. Точность данной регрессионной модели

Таблица 3. Сравнительный анализ концентраций Wnt1 в группах

Группа	Wnt1, нг/мл			p-value
	Ме	Q ₁ -Q ₃	n	
ноИБС	0,15	0,15-0,15	30	P < 0,001*
оИБС	0,19	0,19-0,22	42	P ₂₋₁ < 0,001 P ₃₋₁ = 0,048
Контрольная группа	0,15	0,15-0,18	30	P ₃₋₂ < 0,001

* — критерий Краскела–Уоллиса (*post-hoc* анализ со скорректированным критерием)
ноИБС — ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, оИБС — ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий

Таблица 4. Сравнительный анализ концентраций Wnt3a в группах

Группа	Wnt3a, нг/мл			p-value
	Ме	Q ₁ -Q ₃	n	
ноИБС	0,11	0,06-0,15	30	P < 0,001*
оИБС	0,24	0,18-0,29	42	P ₂₋₁ < 0,001 P ₃₋₁ < 0,001
Контрольная группа	0,25	0,16-0,38	30	P ₃₋₂ = 0,0851

* — критерий Краскела–Уоллиса (*post-hoc* анализ со скорректированным критерием)
ноИБС — ишемическая болезнь сердца с необструктивным поражением коронарных артерий, оИБС — ишемическая болезнь сердца с обструктивным поражением коронарных артерий

Таблица 5. Корреляционная матрица факторного анализа

Показатели	Компонента 1	Компонента 2
Общий холестерин	0,970	-0,108
Холестерин ЛНП	0,967	-0,130
Wnt1	0,093	0,802
Wnt3a	-0,118	0,615
Эндотелин 1	0,455	-0,537
Мочевая кислота	-0,218	0,448

ЛНП — липопротеины низкой плотности

Таблица 6. ROC-анализ для компонент

Компонента	AUC±SE (95% ДИ)	p-value
Липидный профиль	0,690±0,100 (0,480-0,866)	0,048
Повреждение эндотелия	0,987±0,013 (0,961-0,990)	< 0,001

AUC — площадь под кривой, SE — стандартная ошибка, ДИ — доверительный интервал

Таблица 7. Скорректированное отношение шансов для предикторов регрессионной модели

Предикторы	Скорректированное ОШ	
	ОШ; 95% ДИ	p
Wnt1 нг/мл	1,050; 1,008-1,093	0,018
Wnt3a нг/мл	1,016; 1,003-1,029	0,017

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

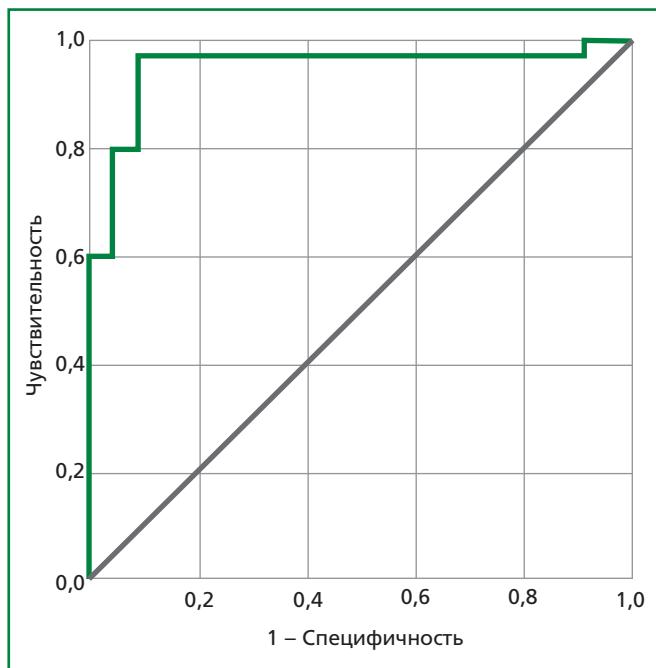


Рисунок. ROC-анализ для регрессионной модели.

была проверена в ROC-анализе (рис.), была получена площадь под кривой $0,953 \pm 0,029$ (95% ДИ $0,897 - 0,999$, $p=0,029$), пороговое значение $P=0,559$.

Таким образом, концентрации Wnt1 и Wnt3a потенциально могут обладать высокой прогностической эффективностью в отношении определения принадлежности пациентов к группе с обструктивным вариантом поражения КА при ИБС.

Обсуждение

В проведенном исследовании уровни сигнальных белков Wnt1 и Wnt3a были выше у пациентов в группе оИБС. Однако ключевые результаты связаны с данными многофакторного анализа. Именно он позволил объединить Wnt1, Wnt3a и эндотелин-1 в компоненту, которая продемонстрировала диагностическую способность в дифференциации вариантов поражения КА. Несмотря на полученные значения AUC и результаты логистической модели, роль этих маркеров и их комбинированной интерпретации остаётся предметом дальнейшего обсуждения, особенно учитывая неоднородность выборки и возможные биологические различия между группами.

Что касается статистически значимых различий по полу среди больных с различными вариантами поражения КА, выявленных в проведенном исследовании, то по клиническим и эпидемиологическим данным, ишемия миокарда при отсутствии стенозов КА (INOCA/ANOCA) чаще диагностируется у женщин, на долю которых приходится до 65% необструктивного варианта поражения КА при ИБС. У женщин не-

редко доминируют микрососудистые и вазомоторные нарушения. Напротив, обструктивная форма коронарного атеросклероза чаще выявляется у мужчин, что связано с более частым формированием у них крупных атеросклеротических бляшек [13].

В исследовании Y. Liu. и соавт., у больных с обструктивным поражением КА уровни Wnt1 и Wnt3a в плазме крови были выше, чем у здоровых лиц [14]. Более того, активность сигнального каскада Wnt различается в зависимости от варианта поражения КА при ИБС. Было показано, что белок Wnt3a преимущественно локализуется в зонах атеросклеротического поражения и практически не выявляется в неизмененных артериях, что указывает на его вовлеченность в процессы формирования бляшек и, как следствие, на более высокие уровни этого маркера у пациентов с оИБС по сравнению с лицами, у которых ишемия развивается без значимого сужения коронарного русла (INOCA/ANOCA) [6].

В представленном исследовании показано, что уровни белков Wnt1 и Wnt3a были статистически значимо выше у пациентов с оИБС по сравнению с пациентами с ноИБС и контрольной группой. Возможная диагностическая ценность этих маркеров для разграничения указанных форм заболевания была подтверждена результатами ROC-анализа. Таким образом, можно предположить, что для пациентов с оИБС характерна более выраженная активация каскада Wnt (Wnt1 и -3a). Примечательно, что в выполненной работе выявлено значимое повышение эндотелина-1 у пациентов с ноИБС. Аналогичные результаты были зафиксированы и в работе M. Naya и соавт.: уровень эндотелина-1 был значительно повышен у людей с ишемией миокарда без ангиографически значимых стенозов КА (INOCA), что указывает на выраженную эндотелиальную дисфункцию и вовлеченность микроциркуляторного русла в патогенез данного варианта поражения КА при стабильной ИБС [15].

Wnt-каскад может оказывать влияние на практически все этапы атерогенеза: эндотелиальную дисфункцию, инфильтрацию моноцитов, пролиферацию и миграцию ГМК сосудов и формирование атеросклеротической бляшки. Так, при связывании Wnt-лигандов с эндотелиальными клетками индуцируются циклооксигеназа-2 и провоспалительные цитокины через $\text{Ca}^{2+}/\text{PKC}$ -путь, что способствует эндотелиальной дисфункции и сосудистому воспалению [16, 17]. В то же время дисбаланс Wnt-каскада способствует накоплению в сосудистой стенке липидов и развитию атеросклероза [18, 19].

Результаты проведенного исследования согласуются с имеющимися данными, подтверждающими гипотезу о том, что сигнальный путь Wnt-β-катенин вовлечен в регуляцию воспалительных, пролиферативных и метаболических аспектов атерогенеза.

Полученные данные демонстрируют повышенный уровень белка Wnt3a в группе контроля по сравнению с пациентами с необструктивной ИБС. Этот результат

представляет особый интерес, поскольку противоречит данным некоторых исследований, проведенных в контексте других заболеваний, таких как аллергический ринит и хроническая венозная недостаточность [20, 21]. Wnt3a является важным звеном канонического пути Wnt и участвует в регуляции миграции и адгезии сосудистых ГМК [22]. Согласно данным B.A. Brown и соавт., уровень Wnt3a значительно повышен в атеросклеротических бляшках по сравнению с интактными артериями. Wnt3a также участвует в подавлении апоптоза сосудистых ГМК, вызванного H₂O₂, посредством сигнального пути β-катенин/TCF и последующей активации WISP-2 [23]. Вместе с тем, Wnt3a опосредованно подавляет транскрипцию генов, зависящую от NF-κβ, и, таким образом, защищает от воспаления. Так, терапия с использованием Wnt3a способствовала значительному снижению экспрессии IL1β, IL6 и колониестимулирующего фактора-2 [24]. Эти данные могут частично объяснять наибольшую концентрацию данного белка, полученную нами в группе контроля. Необходимо отметить, что роль сигнального каскада Wnt в развитии необструктивного поражения КА практически не изучена. Полученные в представленном исследовании результаты могут быть обусловлены необходимостью проведения исследования на большей выборке пациентов и здоровых лиц.

Ограничения исследования

В представленной работе относительно небольшой объем выборки, в частности, в группе пациентов ноИБС (n=30), что может снижать статистическую мощность анализа. Работа была выполнена в рамках одноцентрового исследования, что ограничивает возможность экстраполяции выводов на более широкие популяции пациентов. Одномоментный характер исследования не позволяет оценить динамику уровней Wnt1/Wnt3a в долгосрочной перспективе и их ассоциацию с прогрессированием ИБС, что требует проведения длительных проспективных исследований.

Заключение

Проведенное исследование, реализованное в клинических условиях с участием когорт пациентов

с различными вариантами поражения КА при ИБС, продемонстрировало, что уровни сигнальных белков канонического каскада Wnt (Wnt1 и Wnt3a) выше при оИБС по сравнению с ноИБС. Полученные данные демонстрируют вероятные диагностические возможности исследуемых биомаркеров в определении различных вариантов поражения КА у больных стабильной ИБС, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных инструментов молекуллярной стратификации в клинической практике.

Таким образом, полученные данные могут иметь потенциальное значение для уточнения значимости компонентов Wnt/β-катенин-каскада в процессе формирования и прогрессирования атеросклеротического поражения КА, что в перспективе открывает возможности для клинического применения Wnt1 и Wnt3a в качестве чувствительных и специфичных молекулярных биомаркеров для диагностики, мониторинга и, потенциально, в персонализированной терапии хронической ИБС.

Необходимо проведение крупномасштабных исследований для оценки роли Wnt-каскада в развитии и прогрессировании ИБС, что позволит создать диагностическую панель с использованием сигнальных молекул, а также рассмотреть его как потенциальную мишень для проведения патогенетической терапии.

Отношения и Деятельность. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00424-П «Роль активации сигнального каскада WNT, процессов его эпигенетической регуляции и иммуноопосредованного воспаления в прогрессировании атеросклероза и возможности влияния на него методом терапевтического неоангиогенеза у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца».

Relationships and Activities. The study was conducted with the support of the Russian Science Foundation, grant No. 22-15-00424-П "The role of activation of the Wnt signaling cascade, the processes of its epigenetic regulation and immune-mediated inflammation in the progression of atherosclerosis and the possibility of influencing it by therapeutic neoangiogenesis in patients with stable coronary heart disease."

References / Литература

1. Nusse R, Clevers H. Wnt/β-Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*. 2017;169(6):985-99. DOI:10.1016/j.cell.2017.05.016.
2. Foulquier S, Dascalopoulos EP, Lluri G, et al. WNT Signaling in Cardiac and Vascular Disease. *Pharmacol Rev*. 2018;70(1):68-141. DOI:10.1124/pr.117.013896.
3. Katoh M, Katoh M. WNT signaling pathway and stem cell signaling network. *Clin Cancer Res*. 2007;13(14):4042-5. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-2316.
4. Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev*. 1997;11(24):3286-305. DOI:10.1101/gad.11.24.3286.
5. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2004;20:781-810. DOI:10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126.
6. Khan K, Yu B, Tardif JC, et al. Significance of the Wnt signaling pathway in coronary artery atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11:1360380. DOI:10.3389/fcvm.2024.1360380.
7. Weerackoon N, Gunawardhana KL, Mani A. Wnt signaling cascades and their role in coronary artery health and disease. *J Cell Signal*. 2021;2(1):52-62. DOI:10.33696/Signaling.2.035.
8. Mill C, George SJ. Wnt signaling in smooth muscle cells and its role in cardiovascular disorders. *Cardiovasc Res*. 2012;95(2):233-40. DOI:10.1093/cvr/cvs141.
9. Riascos-Bernal DF, Chinnasamy P, Gross JN, et al. Inhibition of smooth muscle β-catenin hinders neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(3):543-52. DOI:10.1161/ATVBAHA.116.308643.

10. Zelikson N, Ben S, Caspi M, et al. Wnt signaling regulates chemokine production and cell migration of circulating human monocytes. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):229. DOI:10.1186/s12964-024-01608-8.
11. Brown BA, Connolly GM, Mill CEJ, et al. Aging differentially modulates the Wnt pro-survival signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Aging Cell.* 2019;18(1):e12844. DOI:10.1111/acel.12844.
12. Malekar P, Hagenmueller M, Anyanwu A, et al. Wnt signaling is critical for maladaptive cardiac hypertrophy and accelerates myocardial remodeling. *Hypertension.* 2010;55(4):939-45. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141127.
13. Pepine CJ. ANOCA/INOCA/MINOCA: Open artery ischemia. *Am Heart J Plus.* 2023;26:100260. DOI:10.1016/j.ahjo.2023.100260.
14. Liu Y, Neogi A, Mani A. The role of Wnt signaling in development of coronary artery disease and its risk factors. *Open Biol.* 2020;10(10):200128. DOI:10.1098/rsob.200128.
15. Naya M, Aikawa T, Manabe O, et al. Elevated serum endothelin-1 is an independent predictor of coronary microvascular dysfunction in non-obstructive territories in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2021;36(7):917-23. DOI:10.1007/s00380-020-01767-x.
16. Afroz R, Goodwin JE. Wnt Signaling in Atherosclerosis: Mechanisms to Therapeutic Implications. *Biomedicines.* 2024;12(2):276. DOI:10.3390/biomedcines12020276.
17. Daskalopoulos EP, Blanksteijn WM. Effect of Interventions in WNT Signaling on Healing of Cardiac Injury: A Systematic Review. *Cells.* 2021;10(2):207. DOI:10.3390/cells10020207.
18. Poznyak AV, Sukhorukov VN, Popov MA, et al. Mechanisms of the Wnt Pathways as a Potential Target Pathway in Atherosclerosis. *J Lipid Atheroscler.* 2023;12(3):223-36. DOI:10.12997/jla.2023.12.3.223.
19. Svetláková BB, Lišková VP, Barančík M. Wnt Signaling Inhibitors as Therapeutic Approach in Ischemic Heart Disease. *Molecules.* 2024;29(24):5958. DOI:10.3390/molecules29245958.
20. Demir Eksi D, Gunizi H. The Role of WNT3A Protein and Gene Variants in Allergic Rhinitis: A Case-Control Study. *Curr Issues Mol Biol.* 2024;46(9):9523-33. DOI:10.3390/cimb46090565.
21. Ageed FEM, Tifow FA, Ibrahim LA, et al. Molecular insights into Wnt3a and Wnt5a gene expression in venous insufficiency. *Mol Biol Rep.* 2024;52(1):53. DOI:10.1007/s11033-024-10153-z.
22. Wu X, Wang J, Jiang H, et al. Wnt3a activates β 1-integrin and regulates migration and adhesion of vascular smooth muscle cells. *Mol Med Rep.* 2014;9(4):1159-64. DOI: 10.3892/mmrr.2014.1937.
23. Brown BA, Connolly GM, Mill CEJ, et al. Aging differentially modulates the Wnt pro-survival signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Aging Cell.* 2019;18(1):e12844. DOI:10.1111/acel.12844.
24. Ma B, Fey M, Hottiger MO. WNT/ β -catenin signaling inhibits CBP-mediated RelA acetylation and expression of proinflammatory NF- κ B target genes. *J Cell Sci.* 2015;128(14):2430-6. DOI:10.1242/jcs.168542.

Сведения об Авторах/About the Authors

Аль Ахдал Мустафа [Mustafa Al-Ahdal]

eLibrary SPIN 5333-2899, ORCID 0009-0003-7058-1998

Юсупова Альфиля Оскаровна [Alfiya O. Iusupova]

eLibrary SPIN 4786-4053, ORCID 0000-0002-9744-9183

Пактусов Николай Николаевич [Nikolay N. Pakhtusov]

eLibrary SPIN 4585-1462, ORCID 0000-0003-0113-8768

Слепова Ольга Александровна [Olga A. Slepova]

eLibrary SPIN 4571-0540, ORCID 0000-0002-1172-1116

Лишута Алексей Сергеевич [Alexey S. Lishuta]

eLibrary SPIN 4365-4788, ORCID 0000-0003-3391-0193

Беленков Юрий Никитич [Yuri N. Belenkov]

eLibrary SPIN 5661-4691, ORCID 0000-0002-3014-6129

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19* в оценке ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом

Маркова А. С.^{1*}, Мирзаев К. Б.^{1,2}, Сычев Д. А.^{1,2}, Богова О. Т.¹, Пузин С. Н.^{1,3,4},
Абдуллаев Ш. П.^{1,2}, Крюков А. В.^{1,5}, Аверков О. В.⁵, Вечорко В. И.⁵, Акмалова К. А.⁶

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского» Минобрнауки России, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Солнечногорск, Московская область, Россия

⁵ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №15 им. О. М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁶ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Цель. Оценить наличие взаимосвязи между носительством вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19* и ответом на применяемую антиагрегантную терапию, оцениваемым по остаточной реактивности тромбоцитов (Platelet Reactivity Units, PRU) у пациентов разных возрастных групп.

Материал и методы. В исследование было включено 140 пациентов с острым коронарным синдромом, принимающих дезагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. Основную группу составили 70 пациентов в возрасте от 75 до 90 лет (старческий возраст), 35 принимали клопидогрел, 35 — тикагрелор. Контрольную группу составили 70 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет (средний и пожилой возраст), 35 принимали клопидогрел, 35 — тикагрелор. Определение антитромбоцитарного эффекта антиагрегантной терапии осуществлялось в ходе исследования цельной нестабилизированной крови аппаратным методом на агрегометре VerifyNow. Носительство аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* определялось с помощью коммерческих наборов реагентов (ООО «Синтол», Россия), *CYP2C19*17* — с помощью коммерческих наборов (Applied Biosystems, США).

Результаты. Проведена оценка влияния генетической вариабельности *CYP2C19* на остаточную агрегацию тромбоцитов у пациентов старческого возраста в сравнении с пациентами пожилого и среднего возраста. Значение PRU у пациентов основной группы (старческий возраст) (120,9 (48,5; 205,0)) на 2-е сутки было статистически значимо выше ($p=0,03$), чем в группе контроля (средний и пожилой возраст) (96,06 (17,0; 174,5)). Такая же тенденция наблюдалась во всех случаях сравнения по подгруппам в зависимости от применяемого препарата: значения PRU были статистически значимо выше в основной группе пациентов. Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для *CYP2C19*17* и *CYP2C19*2* кроме *CYP2C9*3*. У пациентов контрольной группы, принимающих тикагрелор, было выявлено, что носительство аллеля T (локус *CYP2C19*17*) статистически значимо ассоциировано с меньшим уровнем PRU ($p=0,023$). Также пациенты из основной группы с PRU > 208, принимающие клопидогрел, статистически значимо чаще ($p=0,022$) являлись носителями минорного аллеля T в локусе *CYP2C19*17* (генотип CC у 32% пациентов, генотип CT/TT — 80%).

Заключение. При сравнении основной (старческий возраст) и контрольной (пожилой и средний возраст) групп было выявлено, что старческий возраст связан с более высокими значениями PRU. Аналогичная закономерность была выявлена и при анализе основной и контрольной групп по подгруппам в зависимости от принимаемого препарата: доля пациентов с значением PRU > 208 статистически значимо выше среди пациентов из основной группы (старческий возраст). Полученные результаты в отношении носительства минорного аллеля T в локусе *CYP2C19*17* и значений PRU у пациентов основной группы можно связать с явлением феноконверсии, коморбидностью и полипрагмазией у пациентов старческого возраста.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, полиморфизм *CYP2C19*, полиморфные варианты *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*17*, ингибиторы P2Y₁₂, клопидогрел, тикагрелор, агрегация тромбоцитов (PRU).



Для цитирования: Маркова А. С., Мирзаев К. Б., Сычев Д. А., Богова О. Т., Пузин С. Н., Абдуллаев Ш. П., Крюков А. В., Аверков О. В., Вечорко В. И., Акмалова К. А. Роль вариантов нуклеотидной последовательности гена *CYP2C19* в оценке ответа на антиагрегантную терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(5):441-448. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3204. EDN: XMSTCE



The role of CYP2C19 gene nucleotide sequence variants in assessing response to P2Y₁₂ receptor inhibitor antiplatelet therapy in old patients with acute coronary syndrome

Markova A. S.^{1*}, Mirzaev K. B.^{1,2}, Sychev D. A.^{1,2}, Bogova O. T.¹, Puzin S. N.^{1,3,4}, Abdullaev Sh. P.^{1,2}, Kryukov A. V.^{1,5}, Averkov O. V.⁵, Vechorko V. I.⁵, Akmalova K. A.⁶

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

³Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁴Federal Scientific and Clinical Center of Resuscitation and Rehabilitation, Moscow, Russia

⁵Filatov City Clinical Hospital No. 15, Moscow, Russia

⁶Moscow Clinical Science and Research Center No. 52, Moscow, Russia

Aim. To assess the association between carrying CYP2C19 polymorphic variants and response to antiplatelet therapy, evaluated by residual platelet reactivity (Platelet Reactivity Units, PRU), in patients from different age groups.

Material and methods. The study included 140 patients with ACS receiving antiplatelet therapy with P2Y₁₂ receptor inhibitors. The main group consisted of 70 patients aged 75 to 90 years (senile age), 35 taking clopidogrel, and 35 taking ticagrelor. The control group consisted of 70 patients aged 45 to 74 years (old and middle age), 35 taking clopidogrel, and 35 taking ticagrelor. The antiplatelet effect of therapy was assessed by studying non-stabilized whole blood using the VerifyNow point-of-care assay. Carriage of the CYP2C19*2 and CYP2C19*3 alleles was determined using commercial reagent kits (Sintol LLC, Russia), and CYP2C19*17 was determined using commercial kits (Applied Biosystems, USA).

Results. The influence of CYP2C19 genetic variability on residual platelet aggregation was evaluated in elderly patients compared to patients of old and middle age. PRU values in the main group (senile age) (120.9 (48.5; 205.0)) on day 2 were statistically significantly higher ($p=0.03$) than in the control group (old and middle age) (96.06 (17.0; 174.5)). The same trend was observed in all subgroup comparison depending on the drug used: PRU values were statistically significantly higher in the main group of patients. Genotype distribution corresponded to the Hardy-Weinburg law for CYP2C19*17 and CYP2C19*2 except for CYP2C9*3. In control group patients receiving ticagrelor, carriage of the T allele (CYP2C19*17 locus) was statistically significantly associated with lower PRU levels ($p=0.023$). Furthermore, in the main study group among patients with PRU>208 receiving clopidogrel, carriers of the minor T allele at the CYP2C19*17 locus were statistically significantly more frequent ($p=0.022$) (CC genotype in 32% of patients, CT/TT genotypes in 80%).

Conclusion. Comparison of the main (senile age) and control (old and middle age) groups revealed that elderly age is associated with higher PRU values. A similar pattern was found when analyzing the main and control groups by subgroups depending on the drug taken: the proportion of patients with PRU values >208 was statistically significantly higher among patients from the main group (senile age). The obtained results regarding the carriage of the minor T allele at the CYP2C19*17 locus and PRU values in the main group could be associated with the phenomenon of phenoconversion, comorbidity, and polypharmacy in elderly patients.

Keywords: old and senile age, CYP2C19 polymorphism, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17, polymorphic variants, P2Y₁₂ inhibitors, clopidogrel, ticagrelor, platelet aggregation (PRU).

For citation: Markova A. S., Mirzaev K. B., Sychev D. A., Bogova O. T., Puzin S. N., Abdullaev Sh. P., Kryukov A. V., Averkov O. V., Vechorko V., Akmalova K. A. The role of CYP2C19 gene nucleotide sequence variants in assessing response to P2Y₁₂ receptor inhibitor antiplatelet therapy in old patients with acute coronary syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):441-448. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3204. EDN: XMSTCE

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): galina648@list.ru

Received/Поступила: 30.05.2025

Review received/Рецензия получена: 11.06.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее положение среди причин смертности в мире¹. При оценке данных смертности населения от болезней системы кровообращения в Российской Федерации за 2022 г. сердечно-сосудистая патология по-прежнему занимает первое место [1]. На ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходится 451,0 тысяча человек, что делает ИБС, включающую инфаркт миокарда и его осложнения, ведущей причиной смертности [1, 2]. Согласно рекомендациям ESC (The European Society of Cardiology) по ведению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), ключевая роль отводится назначению антиагрегантной терапии [3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, выделяют следующие возрастные группы: молодой возраст (18-44 лет), средний возраст (45-59 лет), пожилой возраст (60-74

года), старческий возраст (75-90 лет), долгожители (старше 90 лет)². Для пациентов старческой возрастной группы большое значение имеют полиморбидность и полипрагмазия [4], а также особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, связанные с физиологическими процессами старения организма [5, 6]. Центральное положение в патогенезе тромботических осложнений ИБС у данных пациентов занимают тромбоциты и нарушение их агрегационной функции [7], вследствие чего важнейшим компонентом терапии становится назначение антитромбоцитарных препаратов — ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов [8].

Вариабельность ответа на терапию ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов связана как с генетическими, так и негенетическими факторами. К негенетическим факторам можно отнести анамнестические данные пациента (возраст, вес, пол, количество тромбоцитов и гематокрит), коморбидные состояния и сопутствующую терапию [9, 10]. Генетические факторы включают

¹ World Health Organization. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. World Health Organization, 2024.

² World Health Organization. Global strategy and action plan on ageing and health. World Health Organization, 2017.

ют в себя варианты нуклеотидной последовательности (ВНП) генов, кодирующих информацию о белках на разных этапах, принимающих участие в биотрансформации антитромбоцитарных препаратов [11]. Одним из таких генов является *CYP2C19*, кодирующий изофермент, относящийся к семейству цитохромов P450 [12]. Референсный аллель *CYP2C19*1* ассоциирован с нормальной активностью фермента, тогда как *CYP2C19*2* (NM_000769.4:c.681G>A; rs4244285) и *CYP2C19*3* (NM_000769.4:c.636G>A; rs4986893) приводят к снижению метаболической активности *CYP2C19*, замедляя биотрансформацию ряда лекарственных препаратов [13]. В отличие от них, *CYP2C19*17* (NM_000769.4:c.806C>T; rs12248560) усиливает активность фермента, ускоряя биотрансформацию препаратов [14]. ВНП гена *CYP2C19* влияют на скорость активации клопидогре-ла, что может объяснить резистентность к терапии [15]. Однако тикагрелор не требует метаболической активации, поэтому его эффективность не зависит от генетической вариабельности *CYP2C19* [16].

Таким образом, ВНП гена *CYP2C19* являются важнейшими предикторами ответа пациента на антитромбоцитарные препараты, являющиеся ингибиторами *P2Y₁₂*-рецепторов [17]. Однако стоит отметить недостаточность данных в этой области в контексте терапии пациентов старческой группы по сравнению с пациентами среднего и пожилого возраста и взаимосвязь ответа на подобную терапию с наличием соответствующих ВНП гена *CYP2C19* и негенетических факторов.

Цель исследования — оценить ассоциации между носительством вариантов нуклеотидной последовательности *CYP2C19* и ответом на применяемую антиагрегантную терапию, оцениваемым с помощью PRU у пациентов разных возрастных групп.

Материал и методы

Формирование групп

Включение пациентов в исследование проводилось на базе ГБУЗ «ГКБ №15 им. О.М. Филатова» ДЗМ.

Критериями включения были: возраст на момент госпитализации 75-90 лет для основной группы и возраст 45-74 года для контрольной группы; пациенты с ОКС; прием клопидогрела или прием тикагрелора. Критерии невключения в исследование: повышенная чувствительность к ингибиторам *P2Y₁₂*-рецепторов или вспомогательным компонентам препаратов, определяемая сбором анамнеза; <24 ч после тромболитической терапии; тромбоцитопения (<150 × 10⁹); активное кровотечение любой локализации; кардиоэмболический инсульт; геморрагический инсульт; заболевания, располагающие к кровотечению (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз); портал-

ная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (классы В и С по шкале Чайлд–Пью); хроническая болезнь почек 4-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²; клиренс креатинина <30 мл/мин); гемофилия; геморрагический диатез; дефицит витамина K; дефицит глюкозо-б-фосфатдегидрогеназы; наследственная лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция.

В исследование было включено 140 пациентов с впервые возникшим или повторным ОКС, принимающие ингибиторы *P2Y₁₂*-рецепторов. Основная группа: 70 пациентов от 75 до 90 лет (старческий возраст), 35 принимали клопидогрел, 35 — тикагрелор. Контрольная группа: 70 пациентов от 45 до 74 лет (средний и пожилой возраст), 35 принимали клопидогрел, 35 — тикагрелор. Далее пациенты также были разделены на подгруппы в зависимости от уровня PRU (PRU=85-208; PRU > 208; PRU < 85), от принимаемого препарата и значения PRU, от уровня PRU и генотипа по локусам *CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*. Объединение больных в группы, где есть пациенты, принимающие как клопидогрел, так и тикагрелор, необходимо для акцентирования внимания на возрастных особенностях ответа организма при применении препаратов ингибиторов *P2Y₁₂*-рецепторов.

Определение активности тромбоцитов

Уровень остаточной реактивности тромбоцитов, единицей измерения которого является PRU — это параметр, оценивающий эффективность антиагрегантной терапии. Согласно обновленным рекомендациям международного консенсуса, диапазон остаточной активности тромбоцитов после применения антиагрегатной терапии при использовании прибора VerifyNow составляет 85-208 PRU [9].

Золотым стандартом оценки активности тромбоцитов является световая агрегометрия [18, 19]. В представленном исследовании антитромбоцитарный эффект клопидогрела и тикагрелора оценивался агрегометром VerifyNow *P2Y₁₂* («Accumetrics», США). Измерение PRU осуществлялось однократно на 2-е сутки пребывания в стационаре после приема ингибитора *P2Y₁₂*-рецепторов. Преимущества метода: прикроватная оценка, простота и быстрота выполнения, отсутствие прямого контакта с кровью. Недостатки: влияние гематокрита и тромбоцитопении на результат [19]. «Терапевтическое окно» для метода оценки активности тромбоцитов VerifyNow составляет PRU=85-208 (PRU > 208 — риск тромботических осложнений, PRU < 85 — риск геморрагических осложнений) [9].

Генетическое тестирование

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлось 4-6 мл венозной крови, взятие которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия).

Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Носительство аллелей *CYP2C19*2* (NM_000769.4:c.681G>A; rs4244285) и *CYP2C19*3* (NM_000769.4:c.636G>A; rs4986893) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих ВНП гена (ООО «Синтол», Россия). Носительство аллеля *CYP2C19*17* (NM_000769.4:c.806C>T; rs12248560) определялось с помощью коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). В результатах представлены генотипы пациентов по каждому варианту, включенному в анализ.

Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательная статистика представлена в виде абсолютной и относительной частот для категориальных переменных и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных переменных с распределением отличным от нормального. Соответствие выборочного распределения количественных переменных нормальному распределению проводилось с использованием теста

Шапиро–Уилка [21]. Кроме того, производилась оценка коэффициента асимметрии в качестве дополнительной проверки на нормальность, поскольку исследуемая выборка небольшая (в качестве критического значения использовали абсолютное значение коэффициента $>1,96$). Для сравнения двух групп в отношении количественных показателей с распределением отличным от нормального использовался тест Манна–Уитни. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовались тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности <5). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверка соответствия распределения частот генотипов закону Харди–Вайнбергу проводилась с использованием теста χ^2 Пирсона.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов групп сравнения и состав проводимой лекарственной терапии представлены в табл. 1.

Значение PRU у пациентов старческого возраста (120,9 (48,5; 205,0)) на 2-е сутки было статистически значимо выше ($p=0,03$), чем в группе контроля (96,06 (17,0; 174,5)). Такая же тенденция наблюдалась

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика и состав лекарственной терапии пациентов групп сравнения

Показатель	Основная группа, n (%), M±SD или Me [Q1, Q3] (n=70)	Контрольная группа, n (%), M±SD или Me [Q1, Q3] (n=70)	p
Пол			
женский	31 (43,1)	54 (77,1)	<0,001*
мужской	41 (56,9)	16 (22,9)	<0,001*
Возраст (лет)	79,5±4,8) 79 [75; 83]	79,6±3,6 79 [77; 82]	0,301
Коморбидность			
Поражение периферических артерий	7 (10)	0 (0%)	0,013*
Сердечная недостаточность	61 (87,1)	49 (70)	<0,001*
Пороки сердца	11 (15,7)	0 (0)	<0,001*
Аневризма аорты	14 (20)	4 (5,7)	0,012*
Нарушения ритма сердца	35 (50)	25 (35,7)	0,088
Сахарный диабет	25 (35,7)	25 (35,7)	1,0
Лекарственная терапия			
Блокаторы кальциевых каналов	27 (38,6)	6 (8,6)	<0,001*
Диуретики	63 (90)	20 (28,6)	<0,001*
Ингибиторы протонной помпы	68 (97,1)	59 (84,3)	0,009*
Статины	66 (94,3)	69 (98,6)	0,366
Бета-адреноблокаторы	67 (95,7)	63 (90)	0,189
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	47 (67,1)	48 (68,6)	0,856
Блокаторы рецепторов ангиотензина	17 (24,3)	13 (18,6)	0,41
Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов	0 (0%)	4 (5,7)	0,12

* — статистически значимый результат

лась во всех случаях сравнения по подгруппам в зависимости от применяемого препарата, значения PRU были статистически значимо выше в основной группе пациентов (для клопидогрела значение PRU в основной группе составило 186,9 (132,0; 227,0), в контрольной — 93,2 (64,0; 106,0), $p=0,001$; для тикагрелора значение PRU в основной группе составило 74,6 (27,0; 174,5), в контрольной — 39,3 (11,0; 46,0), $p=0,001$).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа для оценки статистически значимых различий в количестве пациентов, вошедших в представленные группы после измерения PRU. Пациенты старческого возраста статистически значимо чаще имеют значение PRU >208. Также был проведен сравнительный анализ основной и контрольной группы в подгруппах

по препарату в зависимости от значения PRU, представленный в табл. 3. В подгруппе клопидогрела наблюдалось статистически значимое различие распределения категорий PRU между группами ($p=0,016$): в основной группе больше пациентов с PRU >208 (45,7% vs 17,1%; $p=0,01$).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга для CYP2C19*17 и CYP2C19*2, за исключением CYP2C9*3. Для локуса CYP2C19*3 статистически значимых различий между основной и контрольной группой в отношении частоты генотипов и носительства аллеля А выявлено не было. В табл. 4 и 5 приведены результаты сравнительного анализа PRU в зависимости от генотипа по локусу CYP2C19*17 и CYP2C19*2, соответственно. У пациентов контрольной группы, принимавших тикагрелор

Таблица 2. Сравнение основной и контрольной группы в зависимости от значения PRU

Диапазон PRU	Все пациенты, n (%) (n=140)	Основная группа, n (%) (n=70)	Контрольная группа, n (%) (n=70)	p
PRU				0,061*
PRU: 85-208	53 (37,9)	23 (32,9)	30 (42,9)	
PRU >208	22 (15,7)	16 (22,9)	6 (8,6)	0,02
PRU <85	65 (46,4)	31 (44,3)	34 (48,6)	0,611

* — p-значение рассчитано для связи между группой и упорядоченными категориями PRU

Таблица 3. Сравнение основной и контрольной группы в подгруппах по препарату в зависимости от значения PRU

Характеристика	Клопидогрел			Тикагрелор		
	Основная группа, n (%) (n=35)	Контрольная группа, n (%) (n=35)	p	Основная группа, n (%) (n=35)	Контрольная группа, n (%) (n=35)	p
PRU			0,016			0,259*
85-208	17 (48,6)	28 (80)		6 (17,1)	2 (5,7)	
PRU >208	16 (45,7)	6 (17,1)	0,01	0 (0)	0 (0)	—
PRU <85	2 (5,7)	1 (2,9)	1,0	29 (82,9)	33 (94,3)	0,259

* — p-значение рассчитано для связи между группой и упорядоченными категориями PRU

Таблица 4. Уровень PRU в зависимости от генотипа по локусу CYP2C19*17

Страта	Генотип CYP2C19*17		p
	CC	CT/TT	
Все пациенты			
Клопидогрел	185,5 [132,5; 210]	198 [148; 225]	0,446
Тикагрелор	17 [7; 60,5]	31 [6; 47)	0,487
Основная группа			
Клопидогрел	199 [132; 212]	224 [206,5; 229]	0,086
Тикагрелор	56 [7,5; 68]	45,5 [37,3; 54]	0,715
Контрольная группа			
Клопидогрел	177 [162; 201]	163,5 [137,3; 179,3]	0,306
Тикагрелор	8 [6,8; 31,5]	6 [4; 7]	0,023

Данные представлены в виде медианы (1-й и 3-й квартили)

Таблица 5. Уровень PRU в зависимости от генотипа по локусу CYP2C19*2

Страта	Генотип CYP2C19*2		p
	GG	GA/AA	
Все пациенты			
Клопидогрел	193 [147; 219]	167,5 [135,3; 198,5]	0,427
Тикагрелор	18 [6,5; 51]	17 [6,5; 61]	0,636
Основная группа			
Клопидогрел	209 [150; 228,5]	171 [135,3; 198,5]	0,289
Тикагрелор	48 [29; 63]	52,5 [16,5; 78]	0,596
Контрольная группа			
Клопидогрел	172 [140,5; 197]	167,5 [152,3; 194]	0,891
Тикагрелор	7,5 [6; 27,8]	6 [4; 7]	0,265

Данные представлены в виде медианы (1-й и 3-й квартили)

лор, аллель Т (*CYP2C19*17*) значимо коррелировал с более низкими значениями PRU ($p=0,023$), тогда как в группе клопидогрела такой зависимости не наблюдалось.

Проведен сравнительный анализ генотипов *CYP2C19*17* (CC и CT/TT) и *CYP2C19*2* (GG и GA/AA) в основной и контрольной группах в подгруппах по препарату в зависимости от значения PRU. В отношении генотипов *CYP2C19*17* (CC и CT/TT) было выявлено статистически значимое различие: пациенты из основной группы с $\text{PRU} > 208$, принимающие клопидогрел, чаще ($p=0,022$) являлись носителями минорного аллеля Т в локусе *CYP2C19*17* (генотип CC у 32% пациентов, генотип CT/TT — 80%). В контрольной группе у пациентов, принимающих тикагрелор, выявлено, что носительство аллеля Т (локус *CYP2C19*17*) было статистически значимо ассоциировано с меньшим уровнем PRU, однако среди пациентов, принимавших клопидогрел статистически значимой ассоциации установлено не было. Также было выявлено, что пациенты из основной группы, принимающие клопидогрел при $\text{PRU} > 208$, статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля Т в локусе *CYP2C19*17*. В отношении генотипа *CYP2C19*2* статистически значимой ассоциации уровня PRU с носительством минорного аллеля А выявлено не было ни в одной из исследуемых подгрупп пациентов. Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для *CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*, кроме *CYP2C9*3*.

Обсуждение

При сравнении PRU пациентов основной и контрольной групп на 2-е сутки пребывания в стационаре обнаружено, что у пациентов старческого возраста отмечаются более высокие значения. Аналогичные выводы были сделаны и при распределении пациентов по подгруппам в зависимости от значений PRU. Таким образом, пациенты основной группы (старческий возраст) статистически значимо чаще имеют значение PRU > 208 , что свидетельствует о развитии резистентности к антиагрегантной терапии и увеличении риска тромботических осложнений. Это соотносится с положением о том, что возраст — это фактор, определяющий высокое значение PRU [20, 22, 23].

Согласно рекомендациям международного консенсуса, установлен единый референсный интервал PRU для клопидогрела и тикагрелора, однако результаты практических исследований демонстрируют, что у тикагрелора «терапевтическое окно» смешено в сторону более низких значений [20; 24-26]. В представленном исследовании медиана PRU на фоне приема тикагрелора также была < 85 .

Проблема оценки ответа пациента на антиагрегантную терапию и выявления генетических факторов резистентности к терапии является крайне акту-

альным вопросом [27, 28], однако, отмечается недостаток данных об ответе на антиагрегантную терапию при наличии соответствующих полиморфизмов гена *CYP2C19* в отношении группы пациентов старческого возраста.

При проведении сравнительного анализа PRU в зависимости от генотипа по локусу *CYP2C19*17* в контрольной группе носительство аллеля Т при применении тикагрелора было статистически значимо связано с меньшим уровнем PRU ($p=0,023$), однако среди пациентов, принимавших клопидогрел, статистически значимой связи установлено не было ($p=0,306$). Полученные данные расходятся с положением о том, что носительство аллеля *CYP2C19*17* приводит к избыточной активности фермента и, соответственно, к ускорению биотрансформации лекарственного препарата [14], и, как следствие, должно ассоциироваться с меньшими значениями PRU. Получение противоположных результатов в ходе сравнительного анализа можно объяснить, с одной стороны, малым размером исследуемой выборки, а с другой стороны феноконверсией, явлением, сопровождающимся изменением пути метаболизма лекарственного препарата, несмотря на наличие определенных ВНП генов, участвующих в биотрансформации и тем самым меняющее ответ пациента на применяемый лекарственный препарат [29]. Необходимо отметить, что на ответ пациента на антиагрегантную терапию может влиять и множество других факторов, например, коморбидность пациентов старческого возраста. На фоне сахарного диабета, патогенез которого включает изменение спектра рецепторов и гликирование белков на поверхности тромбоцитов [30], изменяется реактивность тромбоцитов [31, 32]. Хроническая болезнь почек также ассоциирована с изменением реактивности тромбоцитов и возможным развитием резистентности к антиагрегантной терапии [33]. Полипрограмзия, характерная для пациентов старческого возраста, также может оказывать существенное влияние на эффективность антиагрегантной терапии [34]. Пациенты из основной группы с $\text{PRU} > 208$, принимающие клопидогрел, статистически значимо чаще являлись носителями минорного аллеля Т в локусе *CYP2C19*17*. Это можно связать с небольшим размером исследуемой выборки пациентов, а также с рядом факторов, которые могли повлиять на развитие резистентности к антиагрегантной терапии и которые были описаны ранее.

Пациенты контрольной и основной групп были сопоставимы по различным параметрам, включая анамнез, гемодинамические показатели, а также лабораторные параметры. Однако, необходимо отметить, что на ответ пациента на антиагрегантную терапию может влиять и множество других факторов, например, коморбидность и полипрограмзия у пациентов старческого возраста, что требует дальнейшего изучения в исследованиях.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести ретроспективный характер, небольшой размер выборки, потенциальные погрешности метода измерения VerifyNow, короткий период наблюдения и возможное явление феноконверсии.

Заключение

Значения PRU были статистически значимо выше в основной группе пациентов, и, несмотря на то, что имеющиеся значения PRU в группах сравнения остаются в рамках «терапевтического окна», более высокие значения характерны именно для пациентов старческого возраста. Аналогичные результаты были получены и при сравнении групп пациентов, принимающих клопидогрел. Таким образом, для старческого возраста характерны более высокие значения PRU и, следовательно, появление резистентности к антиагрегантной терапии.

У носителей аллеля Т в локусе CYP2C19*17 наблюдается связь с уровнем тромбоцитарной реактивности: у пациентов, принимавших тикагрелор, наблю-

дались более низкие значения PRU, тогда как у пациентов, принимавших клопидогрел, из основной группы при $\text{PRU} > 208$ носительство минорного аллеля Т встречалось чаще, что указывает на возможное влияние генетических факторов на эффективность антиагрегантной терапии и требует подтверждения в более крупной выборке.

Отношения и Деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, тематика государственного задания «Разработка фармакогенетической тест-системы для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии пациентов кардиологического и психиатрического профилей» (ЕГИСУ НИОКР №124021200054-3).

Relationships and Activities. This work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation, the subject of the state assignment "Development of a pharmacogenetic test system to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy for patients with cardiological and psychiatric profiles" (EGISU R&D No. 124021200054-3).

References / Литература

1. Russian Statistical Yearbook. 2024: Rosstat. Moscow, 2024. (In Russ.). [Российский статистический ежегодник. 2024: Статистический сборник Росстата. М., 2024].
2. Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions — participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. Russian Journal of Cardiology. 2012;(5):6-11. (In Russ.). [Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012;(5):6-11].
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023; 44(38):3720-826. DOI:10.1093/euroheartj/ehad191. Erratum in: Eur Heart J. 2024;45(13):1145. DOI:10.1093/euroheartj/ehad870.
4. Oshchepkova EV, Sagaydak OV, Chazova IE. Management of acute coronary syndrome in older adults (data from russian federal acute coronary syndrome registry). Terapeuticheskiy arkhiv. 2018;90(3):67-71. (In Russ.). [Ощепкова ЕВ, Сагайдак ОВ, Чазова ИЕ. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пациентов старческого возраста (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома). Терапевтический архив. 2018;90(3):67-71]. DOI:10.26442/terarkh201890367-71.
5. Belousov YuB, Leonova MV, Belousov DYU, et al. Fundamentals of clinical pharmacology and rational pharmacotherapy: a guide for practicing physicians. Moscow: Bionics, 2002. (In Russ.). [Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: руководство для практикующих врачей. М.: Бионика, 2002].
6. Van Pottelbergh G, Van Heden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. Age Ageing. 2010;39(5):542-8. DOI:10.1093/ageing/afq091.
7. Collinson J, Bakht A, Flather MD, Fox KA. The management and investigation of elderly patients with acute coronary syndromes without ST elevation: an evidence-based approach? Results of the Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom (PRAIS-UK). Age Ageing. 2005;34(1):61-6. DOI:10.1093/ageing/afh236.
8. He S, Lin Y, Tan Q, et al. Ticagrelor resistance in cardiovascular disease and ischemic stroke. J Clin Med. 2023;12(3):1149. DOI:10.3390/jcm12031149.
9. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated expert consensus statement on platelet function and genetic testing for guiding P2Y12 receptor inhibitor treatment in percutaneous coronary intervention. JACC: Cardiovasc Interv. 2019;21(16):1521-37. DOI:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
10. Miura G, Ariyoshi N, Sato Y, et al. Genetic and non-genetic factors responsible for antiplatelet effects of clopidogrel in Japanese patients undergoing coronary stent implantation: an algorithm to predict on-clopidogrel platelet reactivity. Thromb Res. 2014;134(4):877-83. DOI:10.1016/j.thromres.2014.07.018.
11. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77(5):629-58. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.011.
12. Botton MR, Whirl-Carrillo M, Del Tredici AL, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C19. Clin Pharmacol Ther. 2021;109(2):352-66. DOI:10.1002/cpt.1973.
13. González A, Moniche F, Cayuela A, et al. Effect of CYP2C19 polymorphisms on the platelet response to clopidogrel and influence on the effect of high versus standard dose clopidogrel in carotid artery stenting. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51(2):175-86. DOI:10.1016/j.ejvs.2015.09.020.
14. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: Functional and Clinical Implications of a New Variant CYP2C19*17. Br J Clin Pharmacol. 2010;69(3):222-30. DOI:10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.
15. Dean L, Kane M. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype. 2012 Mar 8 [Updated 2022 Dec 1]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84114/>
16. Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA. N Engl J Med. 2021;385(27):2520-30. DOI:10.1056/NEJMoa2111749.
17. Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 Single Nucleotide Polymorphisms on Outcomes of Treatment With Ticagrelor Versus Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes: A Genetic Substudy of the PLATO Trial. Lancet. 2010;376(9749):1320-8. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61274-3
18. Choi JL, Li S, Han JY. Platelet function tests: a review of progresses in clinical application. Biomed Res Int. 2014;2014(1):456569. DOI:10.1155/2014/456569.
19. Mansourirahabeh H, de Laat B, Roest M. Current methods of measuring platelet activity: pros and cons. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020;31(7):426-33. DOI:10.1097/MBC.0000000000000941
20. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Storey RF, et al. Platelet reactivity during ticagrelor maintenance therapy: a patient-level data meta-analysis. Am Heart J. 2014;168(4):530-6. DOI:10.1016/j.ahj.2014.06.026.
21. Razali NM, Wah YB. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. Journal of Statistical Modeling and Analytics. 2011;2(1):21-33.
22. Pontis A, Delavenne X, Verdier MC, et al. Impact of age on in vitro metabolism of clopidogrel: a potential explanation for high on-treatment platelet reactiv-

- ity in the elderly? Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(1):100014. DOI:10.1016/j.rpth.2022.100014.
23. Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, et al. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor. J Thromb Haemost. 2016;14(1):57-64. DOI:10.1111/jth.13177.
24. Wang Y, Chen W, Lin Y, et al.; PRINCE Protocol Steering Group. Ticagrelor plus aspirin versus clopidogrel plus aspirin for platelet reactivity in patients with minor stroke or transient ischaemic attack: open label, blinded endpoint, randomised controlled phase II trial. BMJ. 2019;365:l2211. DOI:10.1136/bmj.l2211. Erratum in: BMJ. 2024;384:q131. doi: 10.1136/bmj.q131.
25. Dai L, Xu J, Jiang Y, Chen K. Impact of prasugrel and ticagrelor on platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome: A meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:905607. DOI:10.3389/fcvm.2022.905607.
26. Bliden KP, Tantry US, Storey RF, et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. American heart journal. 2011;162(1):160-5. DOI:10.1016/j.ahj.2010.11.025.
27. Komarov AL, Shakhmatova OO, Ilyushchenko TA, et al. Assessing Risk of Cardiovascular Events in Clopidogrel-Treated Patients with Stable CHD: Platelet Function or Genetic Testing? Doctor Ru. 2012;6(74):11-9. (In Russ.). [Комаров АЛ, Шахматова ОО, Ильющенко ТА и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? Доктор. Ру. 2012;6(74):11-9].
28. Sulimov VA, Moroz EV. Antiplatelet drug resistance in patients with coronary heart disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(6):71-7. (In Russ.). [Сулимов ВА, Мороз ЕВ. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(6):71-7].
29. Scherf-Clavel M, Weber H, Unterecker S, et al. The relevance of integrating CYP2C19 phenoconversion effects into clinical pharmacogenetics. Pharmacopsychiatry. 2024;57(2):69-77. DOI:10.1055/a-2248-6924.
30. Knebel SM, Sprague RS, Stephenson AH. Prostacyclin receptor expression on platelets of humans with type 2 diabetes is inversely correlated with hemoglobin A1c levels. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2015;116-117:131-5. DOI:10.1016/j.prostaglandins.2014.12.002.
31. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. Diabetes. 2005;54(8):2430-5. DOI:10.2337/diabetes.54.8.2430.
32. Angiolillo DJ, Jakubowski JA, Ferreiro JL, et al. Impaired responsiveness to the platelet P2Y12 receptor antagonist clopidogrel in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2014;16(10):1005-14. DOI:10.1016/j.jacc.2014.06.1170.
33. Baber U, Chandrasekhar J, Sartori S, et al. Associations between chronic kidney disease and outcomes with use of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the PROMETHEUS study. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(20):2017-25. DOI:10.1016/j.jcin.2017.02.047.
34. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation. 2003;107(1):32-7. DOI:10.1161/01.CIR.0000047060.60595.CC.

Сведения об Авторах/About the Authors

Маркова Алена Сергеевна [A. S. Markova]

eLibrary SPIN 6354-2720, ORCID 0009-0006-6211-4590

Мирзаев Карин Бадавиевич [K. B. Mirzaev]

eLibrary SPIN 8308-7599, ORCID 0000-0002-9307-4994

Сычев Дмитрий Алексеевич [D. A. Sychev]

eLibrary SPIN 4525-7556, ORCID 0000-0002-4496-3680

Богова Ольга Таймуразовна [O. T. Bogova]

eLibrary SPIN 6116-0120, ORCID 0000-0001-5406-7225

Пузин Сергей Никифорович [S. N. Puzin]

eLibrary SPIN 2206-0700, ORCID 0000-0003-1030-8319

Абдуллаев Шерзод Пардаобоевич [Sherzod P. Abdullaev]

eLibrary SPIN 1727-2158, ORCID 0000-0001-9001-1499

Крюков Александр Валерьевич [A. V. Kryukov]

eLibrary SPIN 1568-4967, ORCID 0000-0001-7903-2977

Аверков Олег Валерьевич [O. V. Averkov]

eLibrary SPIN 9284-7173, ORCID 0000-0002-3010-755X

Вечорко Валерий Иванович [V. I. Vechorko]

eLibrary SPIN 3192-2421, ORCID 0000-0003-3568-5065

Акмалова Кристина Анатольевна [Kristina A. Akmalova]

eLibrary SPIN 2604-1922, ORCID 0000-0003-3505-8520

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и факторы риска рецидивов фибрилляции предсердий после проведения радиочастотной аблации устьев легочных вен

Шидловская С. А.^{1*}, Андреев Д. А.¹, Сыркин А. Л.¹, Гогниева Д. Г.¹, Суворов А. Ю.¹,
Сайгина О. А.³, Сафонов Н. В.²

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова»
Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Сравнить эффективность радиочастотной аблации (РЧА) устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в двух временных когортах (2016-2018 гг. и 2021-2022 гг.) и выявить факторы, влияющие на вероятность развития рецидивов аритмии.

Материал и методы. В исследование последовательно включено две когорты пациентов с ФП, которым было проведено оперативное вмешательство в объеме РЧА устьев легочных вен. В первую когорту были включены пациенты в период с 2016-2018 гг. — всего 78 человек, во вторую когорту — 92 пациента в период с 2021 по 2022 гг. Оценивалась частота рецидивов ФП через 3, 6 и 9 мес. после выполненной РЧА, все рецидивы аритмий и осложнения подтверждалась медицинской документацией. Оценен ряд факторов, которые способны оказывать влияние на развитие рецидивов ФП: пол, возраст, индекс массы тела, форма аритмии, наличие сопутствующего трепетания предсердий, длительность анамнеза ФП, эхокардиографические параметры, сопутствующие заболевания, объем и время оперативного вмешательства, проведение электрической кардиоверсии интраоперационно, проанализирована антиаритмическая терапия. Для оценки влияния факторов на конечные точки применялся регрессионный анализ с построением уравнений логистической регрессии. В качестве критического уровня значимости принято значение $p=0,05$.

Результаты. В первой когорте (2016-2018 гг.) суммарная эффективность РЧА составила 65,4% vs 83% во второй когорте (2021-2022 гг.). В первой когорте чаще возникали рецидивы на ранних сроках наблюдения, во второй когорте чаще наблюдались отсроченные рецидивы аритмий. Принадлежность ко второй когорте статистически значимо снижала риск рецидивов фибрилляции предсердий (отношение шансов (ОШ) 0,46, 95% доверительный интервал (ДИ) [0,21; 0,97], $p=0,04$), тогда как наличие инфаркта миокарда, увеличивало его (ОШ 12,08, 95% ДИ [146; 251,25], $p=0,03$). Общая частота осложнений составила четыре случая гемоперикарда интраоперационно, один кардиоэмболический инсульт в первой когорте, один случай гемоперикарда и один случай кардиоэмболического инсульта во второй когорте. Летальных исходов не было.

Заключение. Современные подходы к РЧА (включая раннее применение процедуры и накопление хирургического опыта) обеспечивают высокую эффективность в лечении ФП. Перенесенный инфаркт миокарда является независимым предиктором рецидивов ФП, требующим усиленного наблюдения. Полученные данные подтверждают важность стандартизации сроков выполнения аблации и комплексной оценки сердечно-сосудистых факторов риска.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная аблация, рецидивы аритмий, факторы риска, изоляция устьев легочных вен, инфаркт миокарда, осложнения аблации, эффективность радиочастотной аблации.



Для цитирования: Шидловская С. А., Андреев Д. А., Сыркин А. Л., Гогниева Д. Г., Суворов А. Ю., Сайгина О. А., Сафонов Н. В. Эффективность и факторы риска рецидивов фибрилляции предсердий после проведения радиочастотной аблации устьев легочных вен. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(5):449-456. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3227. EDN: UVHCR

Efficacy and risk factors for recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation of the pulmonary vein orifices

Shidlovskaya S. A.^{1*}, Andreev D. A.¹, Syrkin A. L.¹, Gognieva D. G.¹, Suvorov A. Yu.¹, Saygina O. A.², Safonov N. V.³

¹Sеченov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

³Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy of pulmonary vein radiofrequency ablation (RFA) in patients with atrial fibrillation (AF) between two temporal cohorts (2016-2018 and 2021-2022) and to identify factors affecting the likelihood of arrhythmia recurrence.

Material and methods. The study sequentially enrolled two patient cohorts. All patients underwent pulmonary vein RFA. The first cohort included 78 patients recruited between 2016 and 2018. The second cohort included 92 patients recruited between 2021 and 2022. The incidence of AF recurrence was assessed at 3, 6, and 9 months post-ablation. All arrhythmia recurrences and complications were confirmed by medical documentation. A range of factors potentially influencing AF recurrence was evaluated, including sex, age, body mass index, AF type, presence of atrial flutter, duration of AF history, echocardiographic parameters, comorbidities, procedural volume and duration, intraoperative electrical cardioversion, and antiarrhythmic drug therapy. Regression analysis with logistic regression equations was used to assess the impact of factors on endpoints. A p-value of 0.05 was adopted as the critical significance level.

Results. In the first cohort (2016-2018), the overall RFA efficacy was 65.4%, compared to 83% in the second cohort (2021-2022). Early recurrences were more frequent in the first cohort, while the second cohort exhibited more delayed arrhythmia recurrences. Belonging to the second cohort significantly reduced the risk of atrial fibrillation recurrence (OR 0.46, 95% CI [0.21; 0.97], p=0.04). Conversely, a history of myocardial infarction increased the recurrence risk (OR 12.08, 95% CI [1.46; 251.25], p=0.03). The overall complication rate included four cases of intraoperative hemopericardium and one cardioembolic stroke in the first cohort, and one case each of hemopericardium and cardioembolic stroke in the second cohort. No deaths occurred during the study period.

Conclusion. Modern RFA approaches (including earlier application of the procedure and accumulated surgical experience) provide high efficacy in treating atrial fibrillation. A history of myocardial infarction is an independent predictor of recurrence requiring enhanced monitoring. The obtained data confirm the importance of standardizing ablation timing and comprehensive assessment of cardiovascular risk factors.

Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, arrhythmia recurrence, risk factors, pulmonary vein isolation, myocardial infarction, ablation complications, radiofrequency ablation efficacy.

For citation: Shidlovskaya S.A., Andreev D.A., Syrkin A.L., Gognieva D.G., Suvorov A.Yu., Saygina O.A., Safonov N.V. Efficacy and risk factors for recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation of the pulmonary vein orifices. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):449-456. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3227. EDN: UWHCR

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): shidlovskaya.svetlana372@yandex.ru

Received/Поступила: 25.07.2025

Review received/Рецензия получена: 08.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся наджелудочных аритмий [1]. Распространенность ФП в общей популяции в настоящее время составляет от 2 до 4%. К 2050 г. ожидается рост заболеваемости более чем в два раза, что связано как с увеличением продолжительности жизни населения, так и с развитием методов амбулаторного мониторирования сердечно-гого ритма [2]. В Российской Федерации (РФ) около 2,3 млн населения страдают ФП [3]. Прогресс в использовании медикаментозной терапии и хирургических методов привел к значительным успехам в лечении ФП. Радиочастотная аблация (РЧА) занимает ведущее место в лечении пациентов, резистентных к медикаментозной терапии [4]. В среднем за год в РФ выполняется около 8000-10000 процедур РЧА [5, 6], однако, в РФ имеются лишь единичные исследования, описывающие долгосрочную эффективность катетерной аблации (КА) [7, 8].

Цель исследования — сравнить эффективность оперативного вмешательства в объеме РЧА устьев легочных вен в когорте пациентов, прооперированных в период с 2016 по 2018 гг., с когортой пациентов, прошедших процедуру в период с 2021 по 2022 гг., а также влияние отдельных факторов на частоту рецидивов аритмии после оперативного лечения.

Материал и методы

До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное добровольное согласие. Исследование было одобрено межвузовским комитетом по этике. Дизайн исследования представлял собой последовательное включение пациентов в две когорты. В первую когорту были

включены пациенты в период с 2016-2018 гг. — всего 78 человек; во вторую — 92 пациента в период с 2021 по 2022 гг. Всем больным было проведено оперативное вмешательство в объеме РЧА.

Протокол оперативного вмешательства

Бедренную вену пунктировали на уровне 2 см ниже паховой связки и на 1,5-2 см медиальнее бедренной артерии. Далее по проводникам позиционировали два транссептальных интродьюсера в правом предсердии на уровне верхней полой вены. Для проведения датчика внутрисердечной эхокардиографии (ЭхоКГ) использовали короткий интродьюсер диаметром 11 Fr. Далее проводилось насыщение гепарином. Целевое значение активированного свертывания крови было больше 350 сек. Датчик позиционировали в правом предсердии, под его контролем пунктировали межпредсердную перегородку. Контроль активированного свертывания крови выполнялся через 20 мин после введения гепарина. Использовали систему трехмерной навигации «Carto 3™ Biosense Webster» (США). Применили аблационный электрод с возможностью измерения силы прижатия — «ThermoCool SmartTouch» (США). Аблационные точки формировали с помощью программного обеспечения «CARTO VISITAG Module» (США). Выполнялась антракальная изоляция устьев легочных вен. РЧА осуществляли, отступая от устьев легочных вен на 1-1,5 см, с достижением индекса аблации 550 по передней стенке, 450 по задней стенке, с оценкой эффекта спустя 20 мин после воздействий. Аблационный электрод удаляли, с сохранением на месте интродьюсера. Далее позиционировали диагностический электрод. С целью оценки блока входа и выхода в легочные вены использовали диагностический двадцатиполюсный электрод «Lasso» (США). Через 20 мин повторно оценивали блок входа и блок выхода. Критериями эффективности процедуры

было достижение блока входа и блока выхода из легочных вен. Контроль активированного свертывания крови — 330–270 сек. Контроль отсутствия гемоперикарда проводился с применением внутрисердечного ультразвукового исследования. В когорте 1 гемостаз достигался прижатием. В когорте 2 гемостаз осуществлялся прошиванием [9, 10]. Закрытие мест пункций проводилось асептическими наклейками.

Ряду пациентов при наличии показаний в соответствии с действующими клиническими рекомендациями после изоляции устьев легочных вен также проводилась РЧА кавотрикуспидального истмуса [11]. Всем пациентам через 2 часа после операции проводили контрольную ЭхоКГ.

В первой когорте количество процедур РЧА изоляции устьев легочных вен, проведенных совместно с РЧА кавотрикуспидального истмуса, составило 15, во второй когорте — 23, по данному критерию когорты не различались ($p=0,369$) (табл. 1).

Критерии включения, невключение и исключения

Критериями включения были: возраст старше 18 лет; наличие ФП и трепетания предсердий, зафиксированных по данным электрокардиографии (ЭКГ) или суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), длительностью 30 сек. и более; необходимость приема антикоагулантной терапии; наличие показаний для проведения РЧА и согласие пациента на данное вмешательство.

Критериями невключения являлись: наличие противопоказаний для проведения РЧА, невозможность проведения чреспищеводной ЭхоКГ, беременность, тяжелые онкологические и общесоматические заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни менее трех лет; наличие психических нарушений, препятствующих проведению данного исследования, наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии.

Критерием исключения был отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Обследование больных

Всем больным за время госпитализации было проведено предоперационное обследование: клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, электрокардиография, ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ (выполненная не позднее 48 ч перед проведением РЧА), ХМ-ЭКГ. Также была проведена оценка почечной функции, оценивалось наличие сопутствующей патологии. После перенесенного оперативного вмешательства осуществлялся телефонный или личный контакт с пациентами на сроках 3, 6 и 9 мес.: оценивалась частота рецидивов ФП после выполненной РЧА, учитывались сроки возникновения рецидивов, прием антиаритмических препаратов и антикоагулянтов, проведенные хирургические вмешательства, а также возможные осложнения. В отдельных случаях пациенты самостоятельно сообщали о разви-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Когорта 1	Когорта 2	p
Доля женщин, n (%)	44 (56,4)	37 (40,2)	0,04
Возраст, годы	61 [55; 67]	62 [54; 66]	0,62
Длительность ФП, мес.	66 [48; 120]	33 [12; 99]	0,001
Сахарный диабет, абс. (%)	9 (11,5)	11 (12,0)	0,93
СКФ, мл/мин/1,73м ²	69 [59; 79]	71 [67; 78]	0,11
Индекс массы тела, кг/м ²	28 [26; 32]	28 [25; 30]	0,07
Фракция выброса ЛЖ, %	58 [57; 64]	58 [56; 62]	0,23
Объем ЛП, мл	62 [55; 72]	69 [53; 82]	0,09
CHA ₂ DS ₂ -VASC, баллы	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,13
HAS-BLED, баллы	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,66
Пароксизмальная ФП, n (%)	63 (80,8)	68 (73,9)	0,36
Персистирующая ФП, n (%)	15 (19,2)	24 (26,1%)	
ЭКВ интраоперационно, n (%)	19 (24,4)	22 (23,9)	0,95
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	9 (11,5)	13 (14,1)	0,62
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	1 (1,3)	3 (3,3)	0,626
Реваскуляризация, n (%)	5 (6,41)	7 (7,61)	1,00
Стенокардия напряжения, n (%)	4 (5,13)	4 (4,35)	1,00
Вид аритмии: только ФП, n (%)	63 (80,8)	69 (75)	0,369
Вид аритмии ФП+ТП, n (%)	15 (19,2)	23 (25)	
Объем операции: РЧА изоляция устьев легочных вен+ РЧА КТИ, n (%)	15 (19,2)	23 (25)	0,369

ФП — фибрилляция предсердий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ТП — трепетание предсердий, РЧА — радиочастотная аблация, КТИ — кавотрикуспидальный истмус

тии рецидивов. Все рецидивы ФП и осложнений подтверждалась медицинской документацией.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования была проведена с помощью языка программирования R v4.2. Для количественных показателей определялся характер распределения (с помощью теста Шапиро-Уилка), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, межквартильный, 95% доверительный интервал (ДИ), минимальное и максимальное значения. Для категориальных и качественных признаков определялась доля и абсолютное значение. Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков был проведен с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона, при его неприменимости использовался тест Фишера. Для оценки влияния факторов на конечные точки проводился регрессионный анализ с построением уравнений логистической регрессии. В качестве критического уровня значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографические характеристики когорт представлены в табл. 1, табл. 2. В когорте 1 преобладали пациенты женского пола, а также отмечался более длительный стаж аритмии. В когорте 1 регистрировалось более широкое применение лаппаконитина гидробромида, напротив, в когорте 2 отмечено полное отсутствие данного препарата на фоне увеличения назначений блокаторов кальциевых каналов. При этом в когорте 2 возросла доля пациентов без антиаритмической терапии при поступлении.

За время наблюдения после проведенного хирургического лечения в объеме изоляции устьев легочных вен было зарегистрировано 27 рецидивов ФП

среди пациентов, входящих в состав первой когорты, и 16 рецидивов ФП у пациентов во второй когорте. Другие виды наджелудочковых аритмий зафиксированы не были. Персистирующая форма ФП наблюдалась у 5 пациентов с рецидивами в первой когорте и у 5 — во второй когорте.

В табл. 3 отображена частота рецидивов ФП на разных сроках наблюдения. В первой когорте чаще возникали рецидивы на ранних сроках наблюдения, вторая когорта характеризовалась более длительным удержанием синусового ритма. Суммарная оценка данных продемонстрировала преобладание рецидивов ФП у пациентов в первой когорте, что отражает текущую клиническую практику: раннее применение РЧА у пациентов с меньшей продолжительностью аритмии; накопление опыта хирургов.

Для оценки предикторов рецидивов ФП был проведен однофакторный анализ. В табл. 4 представлен ряд показателей, которые самостоятельно или в комбинации с другими факторами риска способны оказывать влияние на развитие рецидивов ФП, приведена оценка их значимости. Были отобраны факторы, которые были включены в единую многомерную модель: принадлежность ко второй когорте, постинфарктный кардиосклероз, фракция выброса левого желудочка. Среди антиаритмических препаратов в многомерную модель был отобран прием бета-адреноблокаторов, остальные антиаритмические препараты значимого влияния на частоту рецидивов ФП не продемонстрировали (табл. 5). По результатам сравнительного и регрессионного анализа выбранных факторов выявлено, что принадлежность ко второй когорте статистически значимо снижала риск рецидивов ФП (отношение шансов (ОШ) 0,46, 95% ДИ [0,21; 0,97], $p=0,04$), в то время как наличие инфаркта миокарда (ИМ), напротив, увеличивало его (ОШ 12,08, 95% ДИ [1,46; 251,25], $p=0,03$).

Таблица 2. Лекарственная терапия в когортах

Препарат	Когорта 1	Когорта 2	Значимость, p
Лаппаконитина гидробромид, n (%)	11 (14,1)	0 (0,0)	<0,001
Амиодарон, n (%)	11 (14,1)	10 (10,9)	0,523
Бета-адреноблокатор, n (%)	14 (17,9)	26 (28,3)	0,114
Бета-адреноблокатор + БКК, n (%)	0 (0,0)	3 (3,3)	0,251
БКК, n (%)	0 (0,0)	12 (13,0)	<0,001
Дигоксин, n (%)	1 (1,3)	0 (0,0)	0,459
Пропафенон, n (%)	6 (7,7)	8 (8,7%)	0,813
Сotalол, n (%)	24 (30,8)	17 (18,5)	0,062
Отсутствие антиаритмического препарата, n (%)	3 (3,8%)	12 (13,0)	0,035
БКК — блокатор кальциевых каналов			

Таблица 3. Суммарное количество рецидивов ФП

Показатель	Когорта 1, n (%)	Когорта 2, n (%)	p
Рецидив аритмии выше 3 мес.			
0	55 (70,51)	90 (97,8)	<0,001
1	23 (29,49)	2 (2,17)	
Рецидив выше 6 мес.			
0	75 (96,15)	89 (96,74)	0,578
1	3 (3,85)	3 (3,26)	
Рецидив выше 9 мес.			
0	77 (98,7)	81 (88,04)	0,006
1	1 (1,28)	11 (11,96)	
Суммарное количество рецидивов			
0	51 (65,38)	76 (82,6)	0,008
1	27 (34,62)	16 (17,39)	

0 — отсутствие рецидива, 1 — рецидив ФП

Таблица 4. Факторы риска развития ФП

Фактор	Отношение шансов	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	P
Принадлежность к группе 2	0,4	0,19	0,8	0,01
Пол	0,85	0,43	1,71	0,66
ИМТ	1	0,93	1,09	0,91
Возраст	1,01	0,97	1,05	0,63
Вид аритмии: ФП-1, ФП+ТП-2	1,16	0,51	2,54	0,71
Форма аритмии: персистирующая — 1, пароксизмальная — 0	0,94	0,38	2,12	0,88
Длительность ФП, мес.	1	0,99	1	0,59
Антиаритмический препарат при выписке	0,75	0,35	1,64	0,45
ЭКВ интраоперационно: 1 — да, 0 — нет	1,11	0,49	2,42	0,8
СКФ	1	0,98	1,03	0,72
Объем операции: изоляция устьев легочных вен/изоляция устьев легочных вен+РЧА КТИ	1,46	0,66	3,13	0,33
ГБ, степень	1,01	0,39	2,31	0,99
СД	0,98	0,3	2,73	0,97
Креатинин	0,99	0,98	1,01	0,55
Рентгенологическая нагрузка	1,12	0,99	1,34	0,1
Ишемическая болезнь сердца	1,12	0,38	2,96	0,82
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	0,65	0,18	2,49	0,51
HAS-BLED, баллы	1,29	0,61	2,68	0,50
Реваскуляризация в анамнезе	1,53	0,39	5,13	0,51
ПИКС	9,45	1,17	193,98	0,06
Объем ЛП	1	0,98	1,02	1,0
ФВ ЛЖ	1,06	1	1,12	0,04
Исходный ритм: 0 — синус, 1 — аритмия	0,78	0,34	1,66	0,52
Стенокардия напряжения	2,23	0,12	8,67	0,99
Антиаритмический препарат				
Нет антиаритмического препарата	1,55	0,7	3,73	0,30
Бета-адреноблокатор	0,42	0,19	0,87	0,02
Амиодарон	0,21	0,01	1,1	0,14
Лаппаконитина гидробромид	0,85	0,27	2,32	0,77
Пропафенон	1,29	0,27	4,87	0,73
Соталол	1,46	0,53	4,02	0,46

ИМТ — индекс массы тела, ФП — фибрилляция предсердий, ТП — трепетание предсердий, ЭКВ — электрическая кардиоверсия, ГБ — гипертоническая болезнь, СД — сахарный диабет, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ЛП — левое предсердие, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, РЧА КТИ — радиочастотная абляция кавотрикуспидального истмуса

Таблица 5. Результаты многофакторного анализа

Фактор	ОШ	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ	P
Принадлежность к когорте 2	0,46	0,21	0,98	0,04
Прием бета-адреноблокаторов	0,55	0,24	1,20	0,14
ПИКС	12,08	1,46	251,25	0,03
ФВ ЛЖ, %	1,05	0,99	1,11	0,11

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

Осложнения, зафиксированные в течение исследования, представляли собой четыре случая гемoperикарда интраоперационно, один кардиоэмболический инсульт в первой когорте пациентов. Во второй когорте зафиксирован один случай гемоперикарда и один случай кардиоэмболического инсульта. Летальных исходов не было.

Обсуждение

В исследовании была изучена эффективность КА устьев легочных вен в когорте пациентов, которым была проведена процедура РЧА в период с 2016

по 2018 гг. в сравнении с когортой пациентов набранных в период с 2021 по 2022 гг. Выявлено, что в период от 9 до 12 мес. эффективность РЧА в когорте 2 превысила на 17,2% успех оперативного вмешательства в когорте 1. Международные наблюдения в последние десятилетия свидетельствуют о положительной динамике эффективности РЧА при ФП, отражающие накопление опыта применения метода [8, 12-13]. Так, в регистрах 2010 г. отмечается 46,6% успешного удержания синусового ритма в течении года при пароксизмальной ФП [8, 12]. В исследовании G. Mugnai и соавт. 2016 г. описана частота рецидивов аритмии 69% у пациентов, которые имели персистирующую ФП. Частота рецидивов у пациентов с пароксизмальной ФП составила 9,3% [13]. По данным международного регистра KA, в 2018 г., через год наблюдения отсутствие рецидивов тахиаритмии в группе, включенной в РФ, было зарегистрировано в 66% случаев, в других странах — у 75%, однако в данном исследовании в качестве рецидива учитывались устойчивые эпизоды любой суправентрикулярной тахикардии [14]. Эти значения соответствуют полученным в представленном исследовании в первой когорте пациентов — эффективность РЧА составила 65%. В крупном исследовании, включавшем в себя 2681 пациентов, опубликованном в 2020 г. сообщалось о 25% рецидивов ФП через 12 мес. после проведения РЧА [15]. В международном протоколе, опубликованном в январе 2023 г. Р. М. Kistler и соавт., сообщается о сохранении синусового ритма и отсутствии любых видов суправентрикулярных аритмий у 53,6% пациентов через год после изоляции устьев легочных вен и об отсутствии ФП у 72% из них [16]. В проведенном исследовании эффективность РЧА в когорте пациентов, набранных в период 2021-2022 гг. была выше и составила 82,6%.

В последние годы наблюдается тенденция к сокращению средней продолжительности ФП у пациентов, направляемых на РЧА. В работах, проведенных в период 2010-2011 гг. длительность ФП составляла 1,5-6 лет [8, 17], в 2016-2017 гг. этот показатель составлял 4,3-4,7 лет [18, 19]. В современных наблюдениях этот показатель значительно уменьшился: в 2023 г. по данным J. Maurhofer и соавт. средняя продолжительность ФП составила 11,5 мес., а в 2024 г. в исследовании E. Anter и соавт. — 1,3 года [20, 21]. Аналогичную динамику отражают представленные нами данные: если в когорте пациентов, включенных в период с 2016 по 2018 гг. средняя длительность ФП составила 66 мес., то в когорте пациентов 2021-2022 гг. этот показатель уменьшился в два раза. Однако для подтверждения этой динамики требуются дополнительные исследования с унифицированными критериями оценки [8, 17-22].

Одним из аспектов представленного исследования является поиск факторов, влияющих на рецидив аритмии после РЧА.

Одномоментное проведение РЧА изоляции устьев легочных вен совместно с РЧА кавотрикуспидального истмуса изучалось неоднократно. Например, в исследовании J. Romero и соавт. добавление аблации кавотрикуспидального истмуса к изоляции устьев легочных вен не изменяло отдаленные результаты у пациентов с ФП, независимо от наличия или отсутствия типичного трепетания предсердий в анамнезе [23]. Исследование D.C. Shah и соавт. показало аналогичные результаты [24]. Вышеописанные данные согласуются с результатами нашего исследования: комбинация у пациента ФП и трепетания предсердий, с последующим выполнением РЧА изоляции устьев легочных вен совместно с РЧА кавотрикуспидального истмуса была рассмотрена как фактор риска рецидива ФП, однако значимого влияния на частоту рецидивов аритмий не продемонстрировала ($p=0,33$).

Согласно полученным результатам, наличие ИМ в анамнезе существенно увеличивает риск повторных эпизодов ФП после оперативного вмешательства. Однако, анализ международных данных демонстрирует неоднозначные результаты: часть наблюдений подтверждают эту взаимосвязь, тогда как другие работы не находят статистически значимую связь. R. A. Winkle и соавт. разработали шкалу CAAP-AF для оценки риска рецидива ФП. В их исследовании ключевыми факторами риска были определены: ишемическая болезнь сердца, размер левого предсердия, возраст пациентов, форма ФП, количество неэффективных антиаритмических препаратов и женский пол [25]. Позднее была предложена шкала ATLAS, в которой наличие сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца, не показало значимого влияния на рецидивы аритмии [26]. Другая шкала, опубликованная в 2020 г., SCALE-CryoAF, учитывает структурные поражения миокарда, ишемическую болезнь сердца, диаметр левого предсердия, блокаду левой ножки пучка Гиса, ранние рецидивы ФП и персистирующий тип ФП как значимо влияющие на прогноз пациентов после аблации. При этом прием бета-адреноблокаторов, проанализированный в данном исследовании, не показал своей значимости в перспективе удержания синусового ритма у пациентов после РЧА, что согласуется с результатами нашего исследования. Ретроспективный анализ 241 случая подтвердил прогностическую ценность шкалы SCALE-CryoAF в оценке риска очень поздних рецидивов ФП. [27]. Систематический обзор E.M. Balk и соавт. не выявил убедительных доказательств связи между перенесенным ИМ и частотой рецидивов ФП после РЧА [28]. В то же время M.D. Zink и соавт. подчеркивают, что ишемическая болезнь сердца остается значимым фактором риска рецидивов ФП у пациентов после РЧА, в то время как применение любых антиаритмических препаратов, не было связано со снижением риска рецидива аритмии, что подтверждается и нашим исследованием. [29]. Таким образом, влияние постинфарктного кардиосклероза

за на эффективность РЧА остается вопросом, требующим более глубокого изучения. Ассоциация между ИМ и ФП анализировалась в ряде исследований, где в качестве объяснения механизмов взаимосвязи рассматривались теории общности факторов риска развития этих заболеваний. По другой версии, генез нарушений ритма может быть обусловлен ограничением кровотока по ветвям огибающей артерии. Ишемия и некроз предсердий приводят к накоплению аденоцина, обладающего проаритмогенным эффектом, а также к нарушению генерации и проведения импульсов. Еще одной версией, объясняющей повышенную частоту рецидивов ФП, является ремоделирование и увеличение объема предсердий после перенесенного ишемического события на фоне перегрузки левого желудочка [30, 31]. Вероятнее всего причина корреляции ФП и ИМ имеет смешанный характер. Пациенты с ИМ в анамнезе требуют более пристального наблюдения в послеоперационном периоде и более тщательного отбора при планировании РЧА.

Ограничения исследования

Исследование было одноцентровым и включало в себя ограниченное количество больных. Срок наблюдения составил 12 мес. Оценено ограниченное количество факторов, влияющих на частоту рецидивов ФП. Для получения полноценной модели прогнозирования необходимо провести более широкую

оценку факторов, влияющих на частоту рецидивов ФП, в проспективном исследовании с более длительным сроком наблюдения.

Заключение

Успех проведения РЧА-изоляции устьев легочных вен зависит от множества факторов, что подтверждают полученные результаты. При сравнении когорт пациентов отмечалась значимая разница в удержании синусового ритма, что могло быть обусловлено различием длительности существования ФП между когортами, а также накоплением опыта оперирующих хирургов. Перенесенный в анамнезе ИМ также был связан с увеличением частоты рецидивов ФП. Тщательный отбор пациентов перед проведением РЧА с предварительной оценкой факторов риска является предиктором удержания синусового ритма и отсутствия рецидивов ФП в долгосрочной перспективе.

Отношения и Деятельность. Исследование проведено при поддержке Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Relationships and Activities. The study was conducted with the support of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

References/Литература

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(8):e153–639. DOI:10.1161/CIR.0000000000001052. Erratum in: Circulation. 2022;146(10):e141. DOI:10.1161/CIR.0000000000001074.
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. Int J Stroke. 2021;16(2):217–21. DOI:10.1177/1747493019897870. Erratum in: Int J Stroke. 2020;15(9):NP11-2. DOI:10.1177/1747493020905964.
3. Pronin AG, Prokopenko AV, Glukhov DK. Differentiated approach to rhythm conversion in patients with atrial fibrillation and flutter. Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" Rehabilitation, Doctor and Health). 2021;11(6):42-49. (In Russ.). [Пронин А.Г., Прокопенко А.В., Глухов Д.К. Дифференцированный подход к конверсии ритма у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, Врач и Здоровье 2021;11(6):42-9]. DOI:10.20340/vmi-rvz.2021.6.CLIN.1.
4. Rottner L, Bellmann B, Lin T, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives. Cardiol Ther. 2020;9(1):45–58. DOI:10.1007/s40119-019-00158-2.
5. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2017;14(10):275–444. DOI:10.1016/j.hrthm.2017.05.012.
6. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, et al. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009;2(6):626–33. DOI:10.1161/circep.109.856633.
7. Revishvili AS, Nardaya SG, Rzayev FG, et al. Electrophysiological and clinical predictors of effectiveness of radiofrequency ablation in the pulmonary veins and left atrium in patients with persistent form of atrial fibrillation. Annal aritmologii 2014;11(1):46-53. (In Russ.) [Ревишвили А.Ш., Нардая Ш.Г., Раев Ф.Г. и др. Электрофизиологические и клинические предикторы эффективности радиочастотной аблации легочных вен и левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии 2014;11(1):46-53]. DOI:10.15275/annaritmol.2014.1.6.
8. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, et al. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21(10):1071-8. DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01786.x.
9. Lycke M, O'Neill L, Gillis K, et al. How Close Are We toward an Optimal Balance in Safety and Efficacy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation? Lessons from the CLOSE Protocol. J Clin Med. 2021;10(18):4268. DOI:10.3390/jcm10184268.
10. Philips T, Taghji P, El Haddad M, et al. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: the role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. Europace. 2018;20(Fl_3):f419-27. DOI:10.1093/europace/eux376.
11. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2024;21(9):e31-149. DOI:10.1016/j.hrthm.2024.03.017.
12. Ouyang F, Tilz R, Chun J, et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. Circulation. 2010;122(23):2368–77. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946806.
13. Mugnai G, de Asmundis C, Hünük B, et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: predictive role of atrial arrhythmias occurring in the blanking period on the incidence of late recurrences. Heart Rhythm. 2016;13(4):845–51. DOI:10.1016/j.hrthm.2015.12.034.
14. Mikhailov EN, Gasymova NZ, Bayramova SA, et al. Clinical characteristics of patients and results of catheter ablation in atrial fibrillation in russia: subanalysis of the european registry. 2012–2016. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(7):7-15. (In Russ.) [Михайлов Е.Н., Гасымова Н.З., Байрамова С.А. и др. Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной аблации фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ европейского регистра 2012–2016гг. Российский кардиологический журнал. 2018;23(7):7-15]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-7-7-15.
15. Stabile G, Iacopino S, Verlato R, et al. Predictive role of early recurrence of atrial fibrillation after cryoballoon ablation. Europace. 2020;22(12):1798-804. DOI:10.1093/europace/euaa239.
16. Kistler PM, Chieng D, Sugumar H, et al. Effect of Catheter Ablation Using Pulmonary Vein Isolation With vs Without Posterior Left Atrial Wall Isolation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The CAPLA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;329(2):127-35. DOI:10.1001/jama.2022.23722.

17. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):160-6. DOI:10.1016/j.jacc.2010.05.061.
18. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2235-45. DOI:10.1056/NEJMoa1602014.
19. Chen YH, Lu ZY, Xiang Y, et al. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2017;19(5):784-94. DOI:10.1093/europace/euw330.
20. Maurhofer J, Kueffer T, Madaffari A, et al. Pulsed-field vs. cryoballoon vs. radiofrequency ablation: a propensity score matched comparison of one-year outcomes after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2024;67(2):389-97. DOI:10.1007/s10840-023-01651-4.
21. Anter E, Mansour M, Nair DG, et al.; SPHERE PER-AF Investigators. et al. Dual-energy lattice-tip ablation system for persistent atrial fibrillation: a randomized trial. *Nat Med.* 2024;30(8):2303-10. DOI:10.1038/s41591-024-03022-6.
22. Sandhu RK, Albert CM. First-Line Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation—HaveWeReachedtheTippingPoint?*J Engl J Med.* 2023;388(2):177-8. DOI:10.1056/NEJMMe2214425.
23. Romero J, Patel K, Briceno D, et al. CAVOTRICUSPID isthmus line in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with or without history of typical atrial flutter: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(8):1987-1995. DOI:10.1111/jce.14614
24. Shah DC, Sunthorn H, Burri H, Gentil-Baron P. Evaluation of an individualized strategy of cAVOTRICUSPID isthmus ablation as an adjunct to atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(9):926-30. DOI:10.1111/j.1540-8167.2007.00896.x
25. Winkle RA, Jarman JW, Mead RH, et al. Predicting atrial fibrillation ablation outcome: The CAAP-AF score. *Heart Rhythm.* 2016;13(11):2219-25. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.07.018.
26. Mesquita J, Ferreira AM, Cavaco D, et al. Development and validation of a risk score for predicting atrial fibrillation recurrence after a first catheter ablation procedure — ATLAS score. *Europace.* 2018;20(F1_3):f428-35. DOI:10.1093/europace/eux265.
27. Peigh G, Kaplan RM, Bavishi A, et al. A novel risk model for very late return of atrial fibrillation beyond 1 year after cryoballoon ablation: the SCALE-CryoAF score. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;58(2):209-17. DOI:10.1007/s10840-019-00588-x.
28. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(11):1208-16. DOI:10.1111/j.1540-8167.2010.01798.x.
29. Zink MD, Chua W, Zeemering S, et al. Predictors of recurrence of atrial fibrillation within the first 3 months after ablation. *Europace.* 2020;22(9):1337-44. DOI:10.1093/europace/euaa132.
30. Vermond RA, Van Gelder IC, Crijns HJ, et al. Does myocardial infarction beget atrial fibrillation and atrial fibrillation beget myocardial infarction? *Circulation.* 2015;131(21):1824-6. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016595.
31. Sinno H, Derakhchan K, Libersan D, et al. Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation.* 2003;107(14):1930-6. DOI:10.1161/01.CIR.0000058743.15215.03.

Сведения об Авторах/About the Authors

Шидловская Светлана Александровна [Svetlana A. Shidlovskaya]
eLibrary SPIN 7129-3420, ORCID 0000-0001-9822-2725
Андреев Денис Анатольевич [Denis A. Andreev]
eLibrary SPIN 8790-8834, ORCID 0000-0002-0276-7374
Сыркин Абрам Львович [Abram L. Syrkin]
eLibrary SPIN 8884-8014, ORCID 0000-0002-6452-1222
Гогниева Дарья Геннадиевна [Daria G. Gognieva]
eLibrary SPIN 4011-5405, ORCID 0000-0002-0451-2009

Суворов Александр Юрьевич [Aleksandr Yu. Suvorov]

eLibrary SPIN 8440-1840, ORCID 0000-0002-2224-0019

Сайгина Оксана Александровна [Oksana A. Saygina]

eLibrary SPIN 3543-9702, ORCID 0009-0002-0768-7688

Сафонов Никита Владимирович [Nikita V.Safonov]

eLibrary SPIN 3548-1741, ORCID 0000-0003-3485-3936

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Безопасность фармакотерапии и неприверженность лечению — неоднозначный альянс (исследование в рамках амбулаторного регистра)

Лукина Ю. В.*¹, Дмитриева Н. А.¹, Кутишенко Н. П.¹, Загребельный А. В.¹, Марцевич С. Ю.¹,
Драпкина О. М.¹

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

Цель. Проанализировать данные по нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) в анамнезе и по приверженности фармакотерапии (ФТ) у пациентов амбулаторного регистра, исследовать взаимосвязь этих показателей и определить возможный приоритет среди них.

Материал и методы. Одномоментное исследование выполнено на основании базы данных амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ», в который за период 2014-2024 гг. были включены 2619 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска ССЗ. Сведения о приверженности ФТ и о наличии в анамнезе у пациентов НЛР собирались при опросе врачами при включении пациента в регистр, заносились в индивидуальную регистрационную карту. Оценивался факт наличия или отсутствия НЛР в анамнезе. Приверженными считались пациенты, ответившие, что регулярно принимают лекарственные препараты (ЛП), частично приверженными — те, кто принимал ЛП нерегулярно, и неприверженными — пациенты, отказавшиеся от приема ЛП. Данные пациентов, которым ФТ на момент включения в регистр назначена не была, в анализ, оценивающий приверженность, не включались.

Результаты. Выполнен сравнительный анализ подгрупп пациентов с наличием и отсутствием НЛР в анамнезе. Согласно данным первичного визита, НЛР были зарегистрированы у 492 (18,8%) пациентов регистра. Из этих пациентов троим лекарственная терапия с их слов на момент визита включения назначена не была. Из 489 человек 365 (74,6%) пациентов оказались привержены лечению, 31 (6,3%) человек ЛП не принимали, 93 (19,1%) больных по разным причинам принимали ЛП нерегулярно. Только 9 (7,3%) человек из 124 неприверженных этой подгруппы указали на НЛР в анамнезе в качестве причины неприверженности. Из 2127 пациентов без зарегистрированных НЛР в анамнезе 36 человек отметили, что ФТ им не назначалась. Из оставшихся 2091 человека приверженными были 1397 (66,8%) человек, а нарушения приверженности отмечены в 33,2% случаев: 428 (20,5%) пациентов лекарства не принимали, а 266 (12,7%) принимали ЛП нерегулярно. При этом только 7 человек из этой подгруппы в качестве причины своей неприверженности называли опасение возникновения НЛР. Ведущей причиной нарушения врачебных рекомендаций в отношении ФТ у пациентов обеих подгрупп было нежелание длительно принимать лекарства. Только пять независимых переменных из 10, продемонстрировавших в однофакторном логистическом регрессионном анализе статистически значимую ассоциацию с наличием НЛР, сохранили ее при включении в модель многофакторной логистической регрессии: женский пол: ОШ=1,67; 95% ДИ 1,30-2,14; $p<0,0001$, пожилой (≥ 60 лет) возраст: ОШ=1,37; 95% ДИ 1,03-1,81; $p=0,029$, наличие хронической сердечной недостаточности: ОШ=1,66; 95%ДИ 1,27-2,17; $p<0,0001$, полифармация (≥ 5 ЛП): ОШ=0,74; 95%ДИ 0,56-0,98; $p=0,037$, и полная неприверженность ФТ: ОШ=0,47; 95%ДИ 0,29-0,74; $p=0,001$.

Заключение. По данным амбулаторного регистра среди пациентов без НЛР в анамнезе было больше неприверженных больных, чем в подгруппе больных, имевших НЛР (каждый третий против каждого четвертого). Показано, что НЛР служит непосредственной причиной неприверженности пациентов менее чем в 10% случаев. У пациентов, принимающих ФТ с нарушениями врачебных рекомендаций, выше вероятность наличия НЛР в анамнезе. Таким образом, первенство во взаимосвязи безопасности и приверженности ФТ, вероятней всего, принадлежит последней: любые нарушения врачебных рекомендаций могут приводить к потенциальным рискам лекарственного лечения.

Ключевые слова: нежелательные лекарственные реакции, лекарственные препараты, неприверженность лечению, фармакотерапия, безопасность, регистр, сердечно-сосудистые заболевания, первенство неприверженности.



Для цитирования: Лукина Ю. В., Дмитриева Н. А., Кутишенко Н. П., Загребельный А. В., Марцевич С. Ю., Драпкина О. М. Безопасность фармакотерапии и неприверженность лечению — неоднозначный альянс (исследование в рамках амбулаторного регистра). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):457-465. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3231. EDN: USSJEN

Pharmacotherapy safety and treatment nonadherence: an ambiguous alliance (data from an outpatient registry)

Lukina Y. V.*¹, Dmitrieva N. A.¹, Kutishenko N. P.¹, Zagrebelyy A. V.¹, Martsevich S. Y.¹, Drapkina O. M.¹
¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To analyze data on adverse drug reactions (ADRs) from medical history and assess pharmacotherapy (PT) adherence among patients within an outpatient registry. This study aims to investigate the relationship between these variables and determine their potential priority.

Material and methods. A cross-sectional study was conducted using data from the "PROFILE" outpatient registry, which included 2,619 patients with cardiovascular diseases (CVD) and associated risk factors from 2014 to 2024. Information on PT adherence and the history of ADRs was collected during physician consultations at the point of registry enrollment and recorded on individualized registration forms. ADR presence was assessed based on whether or not patients reported previous reactions. Patients were classified as adherent if they reported regular use of prescribed medications, partially adherent if they used medications irregularly, and nonadherent if they refused medication entirely. Patients not prescribed PT at the time of registry inclusion were excluded from adherence analysis.

Results. A comparative analysis was conducted between subgroups of patients based on the ADRs presence or absence in their medical histories. At the initial visit, ADRs were reported in 492 (18.8%) patients. Of these, three patients indicated they had not been prescribed pharmacotherapy. Among the remaining 489 patients, 365 (74.6%) were classified as adherent, 31 (6.3%) were nonadherent, and 93 (19.1%) reported irregular adherence. Only 9 (7.3%) out of 124 nonadherent individuals in this subgroup cited ADRs as the reason for their nonadherence.

Among 2,127 patients without ADRs in their medical histories, 36 indicated that PT had not been prescribed. Of the 2,091 remaining individuals, 1,397 (66.8%) were adherent, while adherence issues were identified in 33.2%: 428 (20.5%) refused medication, and 266 (12.7%) took medications irregularly. In this subgroup, only 7 (9.6%) patients attributed their nonadherence to concerns about ADRs. The primary reason for nonadherence in both subgroups was an unwillingness to follow long-term treatment regimens.

Multivariate logistic regression analysis identified five independent variables out of ten that demonstrated statistically significant associations with ADR presence: female sex ($OR=1.67$; 95% CI: 1.30-2.14; $p<0.0001$), older age (≥ 60 years) ($OR=1.37$; 95% CI: 1.03-1.81; $p=0.029$), the presence of chronic heart failure ($OR=1.66$; 95% CI: 1.27-2.17; $p<0.0001$), polypharmacy (≥ 5 prescribed medications) ($OR=0.74$; 95% CI: 0.56-0.98; $p=0.037$), and complete nonadherence to PT ($OR=0.47$; 95% CI: 0.29-0.74; $p=0.001$).

Conclusion. The data from the outpatient registry revealed that nonadherence was more prevalent among patients without documented ADRs in their medical histories compared to those with ADRs (every third patient versus every fourth). ADRs were shown to be a direct cause of nonadherence in less than 10% of cases. Patients who exhibit nonadherence to pharmacotherapy are more likely to have ADRs in their medical histories. Consequently, it appears that adherence takes precedence in the relationship between safety and pharmacotherapy: any deviations from prescribed regimens may lead to increased risks associated with medication use.

Keywords: adverse drug reactions, medications, nonadherence, pharmacotherapy, safety, registry, cardiovascular diseases, prioritisation of nonadherence.

For citation: Lukina Y.V., Dmitrieva N.A., Kutishenko N.P., Zagrebelnyy A.V., Martsevich S.Y., Drapkina O.M. Pharmacotherapy safety and treatment nonadherence: an ambiguous alliance (data from an outpatient registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):457-465. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3231. EDN: USSJEN

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

Received/Поступила: 03.08.2025

Review received/Рецензия получена: 01.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

В современных условиях, характеризующихся старением населения, нарастанием бремени коморбидности хронических неинфекционных заболеваний и связанной с этим высокой частотой полифармации, все большую актуальность приобретают вопросы безопасности лекарственного лечения.

В литературе для обозначения параметров безопасности фармакотерапии (ФТ) наиболее часто используются термины «нежелательное явление» (adverse events, AE) и «нежелательная лекарственная реакция» (НЛР) (adverse drug reaction, ADR)¹.

Нежелательные явления ФТ — это все неблагоприятные эффекты, зарегистрированные у пациента во время лекарственного лечения, даже те, для которых связь с приемом лекарственных препаратов (ЛП) не установлена. Наиболее часто термин используется в клинических исследованиях ЛП.

«Неблагоприятные лекарственные реакции» является термином, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения. Именно как НЛР расцениваются все репортируемые и медицинскими работниками, и самими пациентами сведения о неблагоприятном действии лекарств, так как во всех этих случаях подразумевается причинно-следственная связь между приемом ЛП и отмеченной НЛР².

В ряде исследований была установлена связь между показателями безопасности и приверженности ФТ [1, 2]. С одной стороны, неудовлетворительная приверженность лечению, характеризующаяся нарушением режима дозирования ЛП, несоблюдением сроков лечения, самостоятельной отменой или прекращением ФТ, по мнению ряда специалистов является одной из значимых причин возникновения НЛР [3, 4].

С другой стороны, НЛР могут приводить к снижению дозы ЛП, уменьшению кратности приема ЛП, прекращению приема ЛП (временному или постоянному), полному отказу от приема ЛП, т.е. к различным нарушениям врачебных рекомендаций в отношении ФТ или к неприверженности пациента лечению [5].

По некоторым данным, отрицательного влияния НЛР на приверженность не обнаружено в принципе [6]. Несмотря на описанный в литературе феномен «рациональной неприверженности», при которой пациент отказывается от приема ЛП, вызвавшего НЛР, нередко наличие в анамнезе неблагоприятных реакций при приеме лекарств не приводит к дальнейшему несоблюдению пациентом врачебных рекомендаций по ФТ [6-9].

В связи с отсутствием единого решения данной проблемы у больных хроническими неинфекционными заболеваниями цель исследования — проанализировать данные по НЛР в анамнезе и по приверженности ФТ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

¹ Adverse Event (AE) versus Adverse Reaction (adverse drug reaction ADR) — the distinction. EUPATI Open Classroom. Available at <https://learning.eupati.eu/mod/book/tool/print/index.php?id=811>.

² World Health Organization. Briefing Note. Safety of medicines — adverse drug reactions. Available at https://www.who.int/docs/default-source/medicines-safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fcfa40_2.

ми и их факторами риска в рамках амбулаторного регистра, а также изучение взаимосвязи этих показателей и определение в ней наиболее вероятного приоритета.

Материал и методы

База данных амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» (регистра кардиологического подразделения научного центра) заполнялась на основании индивидуальных регистрационных карт (ИРК) с 2014 по 2024 гг. Подробно протокол, принципы включения пациентов в регистр, этические аспекты исследования, сведения, отраженные в ИРК, изложены в предыдущей публикации [10].

В ИРК фиксировалась и вся информация о лекарственном лечении, которое было назначено пациенту на момент включения в регистр: международное непатентованное название, торговое наименование ЛП, суточная доза, количество рекомендованных ЛП.

Информация о НЛР собиралась врачами при опросе больного во время визита включения в регистр, вносились в ИРК и отражала следующие сведения: 1) наличие НЛР в анамнезе, 2) характер НЛР, 3) тяжесть, 4) предположительный ЛП, вызвавший НЛР, 5) связь с приемом этого ЛП (последние два пункта заполнялись при возможности установить эти сведения на момент включения пациента в регистр).

В данной работе изучался только факт наличия НЛР, согласно анамнестическим сведениям. Рассматривались все НЛР в целом, вне зависимости, какого характера, тяжести они были, каким ЛП они были вызваны.

Таким образом, был выполнен сравнительный анализ подгрупп пациентов с наличием и отсутствием НЛР в анамнезе.

Наличие полифармации определялось при регулярном применении 5 и более препаратов [11].

Приверженность ФТ оценивалась врачом при опросе пациента во время визита включения (данные о приверженности были внесены в ИРК): определялась регулярность приема ранее назначенных пациенту ЛП: регулярный прием свидетельствовал о приверженности больного лечению, нерегулярный прием с различными нарушениями врачебных рекомендаций — о частичной неприверженности, отказ от приема ЛП — о полной неприверженности ФТ.

Статистический анализ

Подготовка и статистическая обработка данных была выполнена в пакетах программ Excel, MS Office 2019 и SPSS Statistics, IBM, USA, v.23.0.

При помощи критерия Колмогорова–Смирнова определялась нормальность распределения количественных показателей, в случае нормального распределения описание этих данных представлено в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений ($M \pm \sigma$), при распределении, отличном от нормально-

го, — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (25%;75%)). Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и долей, выраженных в процентах.

Аналитическая статистика включала применение непараметрических критериев Манна–Уитни (для 2 групп) и Краскелла–Уоллиса (для 3 и более групп) для сравнения количественных показателей; точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность — для сравнения качественных показателей. Для сравнения пропорций использовался z-критерий. При установлении статистически значимой связи между качественными показателями определялась ее выраженность с помощью коэффициентов Фи и V Крамера и коэффициента сопряженности Пирсона. При помощи однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии оценены предикторные значения для отобранных независимых факторов и зависимых переменных в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Статистическая значимость установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Всего в регистр были последовательно включены 2619 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или их факторами риска, которые обратились за консультацией в указанное подразделение, из этих больных было 1298 (49,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил $61,1 \pm 13,1$ лет.

Из 2619 человек ЛП принимали 2140 (81,7%) больных, а 479 (18,3%) пациентов лекарственного лечения на момент включения не получали. Почти трети (773 пациента, 16,8%) больных были назначены 5 и более ЛП. Медиана и интерквартильный размах для количества ЛП составили 3 (1;5). На рис. 1 отражено количество ЛП, принимаемых пациентами регистра.

Согласно данным визита включения, НЛР были зарегистрированы у 492 пациентов регистра. В табл. 1 представлены основные характеристики пациентов регистра в зависимости от наличия или отсутствия у них НЛР. Статистически значимо чаще НЛР отмечались у женщин ($p < 0,0001$). Также пациенты с наличием в анамнезе различных НЛР были старше и имели большую отягощенность по коморбидным заболеваниям (табл. 1).

Из 492 пациентов, имеющих НЛР по данным анамнеза, троим лекарственная терапия с их слов назначена не была. Из оставшихся 489 человек оказались привержены лечению и регулярно принимали рекомендованные ЛП 365 (74,6%) пациентов, 31 (6,3%) человек ЛП не принимали, 93 (19,1%) больных по разным причинам принимали ЛП нерегулярно. Из 124 неприверженных (31+93) больных возникшие НЛР, как причину нарушения врачебных реко-

Таблица 1. Характеристика пациентов (n=2619)

Характеристики пациентов	НЛР+, n (%)	НЛР-, n (%)	p
Возраст, лет	65 (57;72)	62 (52;70)	<0,0001
Пожилой возраст (≥60 лет)			
Да	345 (70,3)	1214 (57,1)	<0,0001
Нет	146 (29,7)	912 (42,9)	
Пол			
Женщины	302 (61,4)	993 (46,8)	<0,0001
Мужчины	190 (38,6)	1128 (53,2)	
Курение			
Да	65 (13,2)	375 (17,7)	
Бросил	120 (24,4)	369 (17,4)	<0,0001
Нет	307 (62,4)	1377 (64,9)	
АГ			
Да	444 (90,2)	1650 (77,8)	<0,0001
Нет	48 (9,8)	471 (22,2)	
ИБС			
Да	189 (39,1)	715 (34,0)	0,03
Нет	294 (60,9)	1391 (66,0)	
ОИМ (анамнез)			
Да	84 (17,1)	343 (16,2)	0,62
Нет	408 (82,9)	1778 (83,8)	
ОНМК (анамнез)			
Да	33 (6,7)	101 (4,8)	0,08
Нет	459 (93,3)	2020 (95,2)	
Дислипидемия			
Да	437 (92,0)	1737 (88,0)	0,014
Нет	38 (8,0)	236 (12,0)	
ХСН			
Да	217 (44,4)	575 (27,3)	<0,0001
Нет	272 (55,6)	1534 (72,7)	
СД			
Да	89 (18,1)	278 (13,1)	0,04
Нет	403 (81,9)	1849 (86,9)	
ФП			
Да	106 (21,5)	321 (15,1)	<0,0001
Нет	386 (78,5)	1800 (84,9)	
Ожирение			
Да	212 (44,7)	773 (39,2)	0,026
Нет	262 (55,3)	1201 (60,8)	
Полифармация (≥5 ЛП)			
Да	174 (44,4)	599 (28,2)	0,002
Нет	318 (64,6)	1528 (71,8)	
Приверженность ФТ			
Не привержены (полная неприверженность)	31 (6,3)	448 (21,0)	<0,0001
Частично не привержены (нерегулярный прием ЛП)	96 (19,5)	282 (13,3)	
Привержены	365 (74,2)	1397 (65,7)	

НЛР+ — нежелательные лекарственные реакции в анамнезе, НЛР- — отсутствие нежелательных лекарственных реакций в анамнезе, ЛП — лекарственные препараты, ФТ — фармакотерапия, АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет 2 типа, ФП — фибрillation предсердий

мендаций по приему ЛП, назвали лишь 9 (7,3%) пациентов. Еще 5 человек оказались не привержены ФТ вследствие опасения НЛР.

Из 2127 пациентов без зарегистрированных НЛР в анамнезе 36 человек отметили, что ФТ им не назначалась. Из оставшихся 2091 человека приверженными были 1397 (66,8%) человек, а нарушения приверженности отмечены в 33,2% случаев: 428 (20,5%) пациентов лекарства не принимали (полностью неприверженные), а 266 (12,7%) принимали ЛП нере-

гулярно (частично неприверженные). При этом только 7 (9,6%) человек из этой подгруппы в качестве причины своей неприверженности назвали опасение НЛР.

Следует подчеркнуть, что в группе больных без НЛР в анамнезе каждый пятый пациент оказался полностью неприверженным лечению и ЛП не принимал, в то время как в подгруппе пациентов, имевших НЛР в анамнезе, таких больных было лишь 6%.

Подытоживая результаты анализа приверженности пациентов исследования, всего было определено



Рисунок 1. Распределение пациентов по количеству постоянно принимаемых ЛП



Рисунок 2. Причины неприверженности в подгруппах с наличием и отсутствием НЛР (приведена доля в % от указавших причину неприверженности пациентов)

но 818 (694+124) человек, нарушавших рекомендации врачей в отношении назначенной лекарственной терапии (неприверженных). Причины неприверженности были установлены только у 341 человека: у 91 пациента с наличием НЛР в анамнезе и у 250 человек без НЛР, соответственно. Структура причин неприверженности в подгруппах пациентов с наличием

и без НЛР представлена на рис. 2. Ведущей причиной нарушения врачебных рекомендаций в отношении ФТ у пациентов обеих подгрупп было нежелание длительно принимать лекарства.

Согласно статистическому анализу, выявлена высоко значимая связь ($p < 0,0001$) между показателями приверженности и наличием/отсутствием НЛР в ана-

Таблица 2. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа (зависимая переменная — наличие НЛР в анамнезе)

Независимые факторы	ОШ; 95%ДИ	Статистическая значимость (р)
Возраст	1,026; 1,02-1,034	<0,0001
Пол (женский)	1,81; 1,48-2,21	<0,0001
Пожилой возраст (60 лет и старше)	1,78; 1,44-2,19	<0,0001
Полифармация (5 ЛП и более)	1,40; 1,13-1,72	0,002
АГ	2,63; 1,92-3,61	<0,0001
ИБС	1,25; 1,92-3,61	0,031
Стабильная стенокардия	1,15; 1,01-1,31	0,032
ФП	1,67; 1,30-2,15	<0,0001
СД 2 типа	1,13; 1,15-1,91	0,004
Ожирение	0,80; 0,65-0,97	0,027
ХСН	2,13; 1,74-2,60	<0,0001
Полная неприверженность (отказ от ФТ или прекращение приема ЛП)	0,27; 0,18-0,39	<0,0001
Частичная неприверженность (прием ЛП с нарушениями врачебных рекомендаций)	1,30; 1,01-1,69	0,045

НЛР — нежелательные лекарственные реакции, ЛП — лекарственные препараты, ФТ — фармакотерапия, АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий

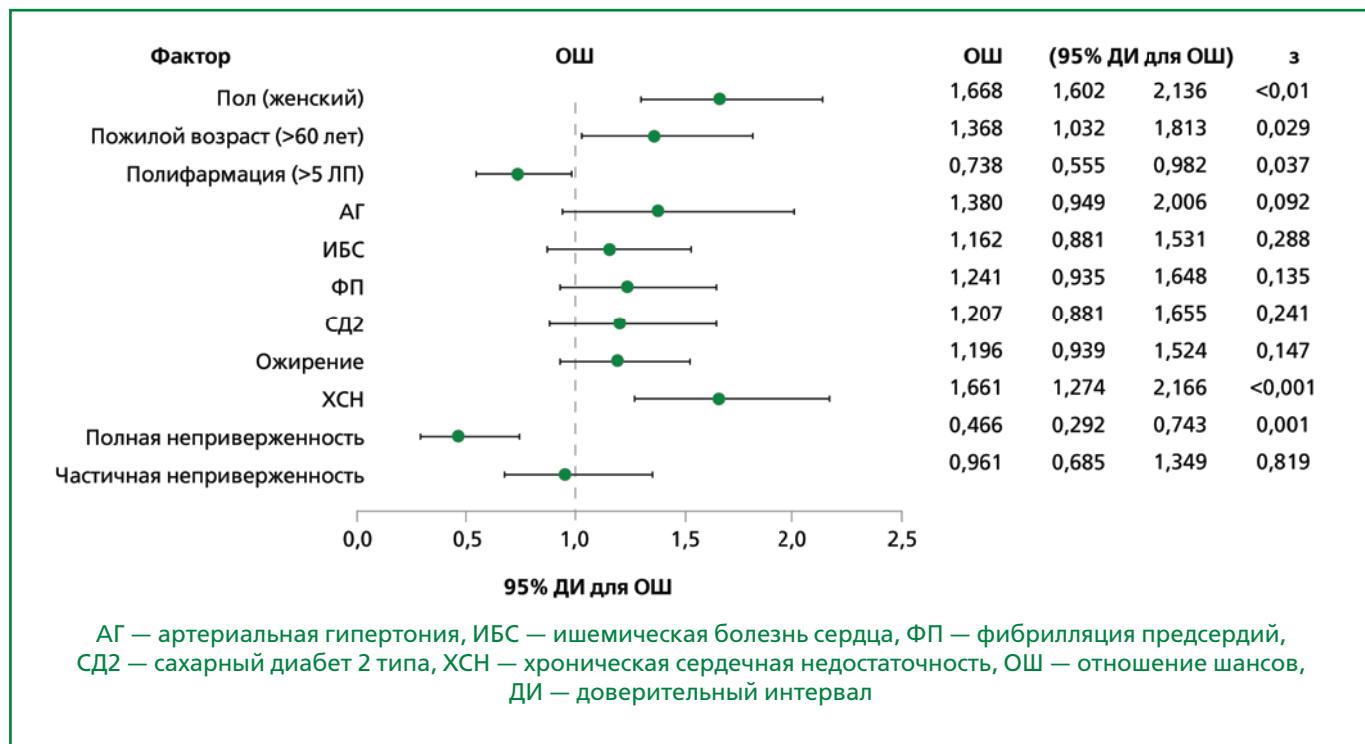


Рисунок 3. Независимые факторы, ассоциированные с наличием НЛР в анамнезе, по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа

мнезе, однако, по значениям Фи (0,154), V Крамера (0,154) и коэффициента сопряженности Пирсона (0,153), слабовыраженная.

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа был выявлен целый ряд предикторов, ассоциированных с наличием НЛР в анамнезе (табл. 2).

Вероятность наличия НЛР в анамнезе была статистически значимо ниже у полностью неприверженных пациентов: ОШ=0,27; 95% ДИ 0,18-0,39; $p<0,0001$, и выше у частично неприверженных больных, принимавших ЛП нерегулярно: ОШ=1,30; 95% ДИ 1,01-1,69; $p=0,045$ по сравнению с приверженными пациентами.

В модель многофакторной логистической регрессии в качестве независимых предикторов были введены все указанные выше переменные, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторном логистическом регрессионном анализе, за исключением переменных, между которыми была выявлена мультиколлинеарность (возраст и пожилой возраст, наличие ишемической болезни сердца и наличие стенокардии — были оставлены по одной переменной из пары). Полученные результаты многофакторного анализа представлены на рис. 3. Только пять независимых переменных из 10, включенных в модель многофакторной логистической регрессии, сохранили статистически значимую ассоциацию с наличием НЛР: женский пол: ОШ=1,67; 95% ДИ 1,30-2,14; $p<0,0001$, пожилой (>60 лет) возраст: ОШ=1,37; 95% ДИ 1,03-1,81; $p=0,029$, наличие хронической сердечной недостаточности: ОШ=1,66; 95% ДИ 1,27-2,17; $p<0,0001$, полифармация (>5 ЛП): ОШ=0,74; 95% ДИ 0,56-0,98; $p=0,037$, и полная неприверженность ФТ: ОШ=0,47; 95% ДИ 0,29-0,74; $p=0,001$.

Обсуждение

По данным проведенного исследования среди факторов, повышающих шанс наличия каких-либо НЛР в анамнезе, фигурируют женский пол, пожилой возраст, коморбидная патология (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа), полифармация и частичная неприверженность, а снижающих этот шанс — наличие ожирения и полная неприверженность ФТ.

Результаты представленного исследования показали, что среди приверженных пациентов значимо больше тех, у кого были различные НЛР в анамнезе. Это согласуется с данными M. Kekälä и соавт.: несмотря на то, что химиотерапия у пациентов с хроническим миелолейкозом существенно снижала качество жизни и вызывала большое количество НЛР, это практически не оказывало отрицательного вли-

яния на приверженность лечению. Лишь 10% пациентов данного исследования уменьшили дозу ЛП или прекратили их прием из-за НЛР [6]. В ряде исследований продемонстрировано негативное влияние НЛР на приверженность пациентов [12, 13]. Следует отметить, что это были работы по изучению НЛР и приверженности у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Эти больные были моложе пациентов нашей когорты, отличались значительно меньшим количеством коморбидных состояний (сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания были зарегистрированы менее чем у 10% больных) и непродолжительным течением АГ (у большинства — менее года) [12, 13]. Вероятно, тяжесть заболевания и серьезность прогноза (в противоположность менее тяжелым состояниям), особенно при хорошей информированности пациентов о благоприятном влиянии фармакотерапии на данные показатели, предупреждают возникновение неприверженности к лечению даже при развитии НЛР, как показали результаты M. Kekälä и соавт. [6] и нашего исследования.

Следует также отметить, что нередко в качестве причины неприверженности пациенты указывают не возникшие у них НЛР, а лишь опасение этих реакций [12, 13]. Это подтверждают и результаты прошедшего исследования, где у полностью неприверженных пациентов, не принимающих ЛП, отмечено статистически значимо меньшее количество НЛР в анамнезе. При этом ведущими причинами неприверженности сами пациенты наиболее часто называли нежелание длительно принимать ЛП, неверие в их эффективность, но не НЛР.

Согласно литературным данным, нерациональное применение ЛП, в том числе, неприверженность пациентов, является основной причиной НЛР, особенно у пожилых, коморбидно отягощенных больных [1, 2, 14]. Похожие результаты были получены и в нашем исследовании, где частичная неприверженность (т.е. различные нарушения врачебных рекомендаций при приеме ЛП), пожилой возраст и коморбидная патология были ассоциированы с наличием различных НЛР.

Несмотря на то, что обнаруженная связь между показателями приверженности и НЛР у пациентов амбулаторного регистра оказалась слабовыраженной, целым рядом исследований подтверждено, что мероприятия, направленные на повышение приверженности пациентов ФТ, способствуют профилактике НЛР [2, 3]. Косвенно это также подтверждают и результаты выполненной работы: у частично неприверженных пациентов, принимавших ЛП, но с различными нарушениями врачебных рекомендаций, вероятность уже имевшихся в анамнезе НЛР была на 30% выше, чем у приверженных больных. Возможно, различные нарушения этими пациентами рекомендаций в отношении приема ЛП могли послужить причиной некоторых НЛР.

Таким образом, первичной во взаимосвязи безопасности и неприверженности ФТ, вероятней всего, является последняя, причем именно частичная неприверженность (различные нарушения врачебных рекомендаций при приеме ЛП) ассоциирована с наличием НЛР. Сами НЛР, как причина отказа или прекращения лечения, актуальна лишь в небольшой доле случаев. Результаты исследования, продемонстрировавшие, что среди пациентов с наличием НЛР в анамнезе в 3 раза реже встречались полностью неприверженные, не принимающие рекомендованные ЛП, подтверждают этот факт и обосновывают, что основной мишенью, повышающей, в том числе, и безопасность ФТ, является приверженность больных назначенному лечению.

Ограничения исследования

Исследование было одноцентровым, одномоментным (данные оценивались на момент включения пациентов в регистр) с присущими ограничениями, характерными для наблюдательных исследований, выполненных в рамках регистров: ввиду отсутствия анализа данных при проспективном наблюдении, в этом исследовании нельзя было установить причинно-следственные связи, в том числе, между показателями приверженности и безопасности. Также в рамках данного исследования не проводился подробный анализ структуры НЛР, отмеченных в анамнезе у пациентов регистра — такой анализ предполагается выполнить в будущих исследованиях. Тем не менее, тщательное соблюдение правил проведения регистра (последовательное включение всех пациентов, сбор сведений, согласно разработанной ИРК), достаточная полнота данных по оценке приверженности и наличию НЛР в анамнезе у более 2500 пациентов позволили определить характерные закономерности связи этих показателей и первенствующую роль приверженности в изучаемом альянсе.

Заключение

По данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ НЛР в анамнезе были выявлены у 19% больных, из которых каждый четвертый имел различные нарушения приверженности ФТ. Среди пациентов без НЛР неприверженным был уже каждый третий больной. Показано, что НЛР служит причиной неприверженности менее чем в 10% случаев, а взаимосвязь между наличием НЛР и неприверженностью ФТ слабо выражена. Большинство зарегистрированных случаев нарушений врачебных рекомендаций не относились к «национальной неприверженности» (обусловленной НЛР), а были связаны с внутренними установками пациента: нежеланием принимать ЛП и неверием в эффективность назначенной ФТ.

Таким образом, первенство во взаимосвязи безопасности и приверженности ФТ, вероятней всего, принадлежит последней: любые нарушения врачебных рекомендаций могут приводить к потенциальным рискам лекарственного лечения, в то время как НЛР гораздо реже служат причиной неприверженности, в том числе наиболее тяжелых ее форм — полного отказа или прекращения лечения.

Информирование пациентов о возможных неблагоприятных последствиях неприверженности терапии является, в том числе, профилактикой возникновения НЛР и повышения безопасности лечения.

Отношения и Деятельность. Статья выполнена в рамках государственного задания «Разработка и аprobация алгоритмов поддержки принятия врачебных и управлений решений при проведении профилактического консультирования и дистанционного сопровождения пациентов с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в рамках диспансеризации и диспансерного наблюдения».

Relationships and Activities. State assignment “Development and testing of algorithms to support medical and managerial decision-making during preventive counseling and remote monitoring of patients with risk factors for chronic noncommunicable diseases in the framework of medical examinations and follow-up”.

References / Литература

1. Leporini C, De Sarro G, Russo E. Adherence to therapy and adverse drug reactions: is there a link? *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13; Suppl. 1:S41-55. DOI:10.1517/14740338.2014.947260.
2. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, et al. The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35 Suppl.1:73-87. DOI:10.1007/BF03319105.
3. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(Suppl 1):S73-7. DOI:10.4103/0976-500X.120957.
4. Lukina YV, Dmitrieva NA, Kutishenko NP, et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(5):72-8. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутиненко Н.П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасно-
- сти лекарственного лечения и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра "ПРОФИЛЬ"). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):72-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-5-72-78.
5. Insani WN, Wei L, Abdulah R, et al. Exploring the association of adverse drug reactions with medication adherence and quality of life among hypertensive patients: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm.* 2025;47(2):354-64. DOI:10.1007/s11096-024-01832-9.
6. Kekälä M, Peltoniemi M, Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1733-40. DOI:10.2147/PPA.S92125.
7. Laba TL, Brien JA, Jan S. Understanding rational non-adherence to medications. A discrete choice experiment in a community sample in Australia. *BMC Fam Pract.* 2012;13:61. DOI:10.1186/1471-2296-13-61.

8. Galea S. What Can Be Learned From Nonadherent Patients to Promote the Health of Populations? *JAMA Health Forum*. 2024;5(8):e243025. DOI:10.1001/jamahealthforum.2024.3025.
9. Garner JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *Am J Cardiol*. 2010;105:1495-501. DOI:10.1016/j.amjcard.2009.12.077.
10. Lukina YV, Martsevich SY, Kutishenko NP, et al. Prediabetes: problems of diagnostics and treatment of initial carbohydrate metabolism disorders in real-world practice (data from the PROFILE outpatient registry). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(4):4188. (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Предиабет: проблемы диагностики и лечения начальных нарушений углеводного обмена в условиях реальной клинической практики (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(4):4188]. DOI:10.15829/1728-8800-2025-4188.
11. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-8.
12. Insani WN, Wei L, Abdulah R, et al. Exploring the association of adverse drug reactions with medication adherence and quality of life among hypertensive patients: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2025;47(2):354-64. DOI:10.1007/s11096-024-01832-9.
13. Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Abebe TB, et al. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Clin Hypertens*. 2019;25:1. DOI:10.1186/s40885-018-0104-6.
14. Jiang Y, Wickersham KE, Zhang X, et al. Side Effects, Self-Management Activities, and Adherence to Oral Anticancer Agents. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:2243-52. DOI:10.2147/PPA.S224496.
15. Martsevich SY, Lukina YV, Kutishenko NP, et al. Adherence to Treatment with New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation Patients in Real Clinical Practice (Results of the ANTEY Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(6):864-72. (In Russ.). [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):864-72]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872.
16. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21(4):294-300. DOI:10.1093/ageing/21.4.294.

Сведения об Авторах/About the Authors

Лукина Юлия Владимировна [Yulia V. Lukina]

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

Дмитриева Надежда Анатольевна [Nadezhda A. Dmitrieva]

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

Кутишенко Наталья Петровна [Natalia P. Kutishenko]

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

Загребельный Александр Васильевич [Alexandr V. Zagrebelnyy]

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

Марцевич Сергей Юрьевич [Sergey Yu. Martsevich]

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

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Интеграция технологий биобанкирования в протоколы крупномасштабных проспективных эпидемиологических исследований

Покровская М. С., Борисова А. Л.*, Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А.,
Пустеленин А. В., Ефимова И. А., Киселева А. В., Мешков А. Н., Ершова А. И.,
Концевая А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М.

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

Цель. Продемонстрировать успешный опыт разработки и внедрения методов биобанкирования для эпидемиологических исследований, а также применения технологии биобанкирования и участия биобанка, созданного на базе национального медицинского исследовательского центра, в проведении крупномасштабного эпидемиологического исследования с целью повышения эффективности и качества его выполнения, а также обеспечения возможности проведения проспективных исследований.

Материал и методы. Исследование включало интервью с участниками, инструментальные измерения, сбор биоматериала, лабораторную диагностику и создание базы данных. Протоколы второго и третьего этапов исследования включали регламент биобанкирования для сбора биологического материала из регионов и его доставки в центральный биобанк.

Результаты. Благодаря организации биобанка в 2014 г. для сохранения биоматериала, собранного в рамках ЭССЕ-РФ, стало возможным планирование и проведение последующих крупномасштабных эпидемиологических проектов. В соответствии с разработанным и валидированным алгоритмом биобанкирования в централизованном биобанке были собраны образцы цельной крови, сыворотки и плазмы от репрезентативной выборки населения разных регионов России. Информация о биологических образцах, донорах крови и лабораторных анализах всех участников была объединена в единую базу данных. В общей сложности в настоящее время в биобанке хранятся биообразцы и данные 79 516 участников из 41 региона России.

Заключение. Включение технологии биобанкирования в протокол исследования позволило провести крупномасштабное эпидемиологическое исследование с соблюдением высоких стандартов качества. Собранный коллекция биоматериала хранится и активно используется в проспективных исследованиях для анализа динамики распространенности факторов риска неинфекционных заболеваний, а также для изучения частот вариантов генов, вовлеченных в различные патологические процессы.

Ключевые слова: биобанк, биобанкирование, эпидемиологическое исследование, проспективное исследование, случайная выборка, неинфекционные заболевания, факторы риска.



Для цитирования: Покровская М. С., Борисова А. Л., Имаева А. Э., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Пустеленин А. В., Ефимова И. А., Киселева А. В., Мешков А. Н., Ершова А. И., Концевая А. В., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Интеграция технологий биобанкирования в протоколы крупномасштабных проспективных эпидемиологических исследований. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):466-474. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3248. EDN: DBZMGH

Integration of biobanking technologies into protocols of large-scale prospective epidemiological studies

Pokrovskaya M. S., Borisova A. L.*, Imaeva A. E., Balanova Y. A., Muromtseva G. A., Pustelenin A. V., Efimova I. A., Kiseleva A. V., Meshkov A. N., Ershova A. I., Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Drapkina O. M.

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

Aim. To demonstrate successful experience in the development and implementation of biobanking methods for epidemiological research in the Russian Federation (RF), as well as the application of biobanking technology and the participation of a biobank created on the basis of the national medical research center in conducting a large-scale epidemiological study. This aims to improve the efficiency and quality of its implementation, as well as to ensure the possibility of conducting prospective studies.

Material and methods. The study included interviews with participants, instrumental measurements, biomaterial collection, laboratory diagnostics, and database creation. The protocols of the second and third stages of the study included biobanking regulations for collecting biological material from the regions of the RF and delivering it to the central biobank.

Results. The establishment of the biobank in 2014 for the storage of biospecimens collected within the Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of the Russian Federation (ESSE-RF) study enabled the planning and implementation of subsequent large-scale epidemiological projects. In accordance with the developed and validated biobanking algorithm, samples of whole blood, serum, and plasma from a representative sample of different Russian regions were collected in a centralized biobank. Information on biological samples, blood donors, and laboratory tests of all participants was combined into a single database. In total, the biobank currently stores samples and data from 79,516 participants from 41 regions of Russia.

Conclusion. The inclusion of biobanking technology in the study protocol made it possible to conduct a large-scale epidemiological study in compliance with high quality standards. The resulting biomaterial collection is stored and actively used in prospective studies to analyze the dynamics of the prevalence of risk factors and non-communicable diseases, as well as to study the frequency of gene variants involved in various pathological processes.

Keywords: biobank, biobanking, epidemiological study, prospective study, random sample, non-communicable diseases, risk factors.

For citation: Pokrovskaya M. S., Borisova A. L., Imaeva A. E., Balanova Y. A., Muromtseva G. A., Pustelenin A. V., Efimova I. A., Kiseleva A. V., Meshkov A. N., Ershova A. I., Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Drapkina O. M. Integration of biobanking technologies into protocols of large-scale prospective epidemiological studies. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):466-474. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3248. EDN: DBZMGH

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.borisova0108@gmail.com

Received/Поступила: 23.09.2025

Review received/Рецензия получена: 30.09.2025

Accepted/Принята в печать: 26.11.2025

Введение

Биобанк — это коллекция биологических материалов и связанной с ними информации, которая надежно хранится в организованной системе в соответствующих условиях для текущего или будущего использования в популяционных и клинических исследованиях [1, 2].

В настоящее время биобанки по всему миру становятся платформой для проведения широкого спектра исследовательских проектов, включая крупные популяционные проекты по изучению распространенности различных заболеваний, генов лекарственной устойчивости и т.д. Использование биоматериалов, собранных, обработанных и хранящихся в соответствии с едиными правилами и стандартами, гарантирует достоверность и воспроизводимость получаемых результатов¹ [3]. Роль биобанка как структуры, регламентирующей сбор биоматериалов в соответствии с утвержденными стандартными операционными процедурами (СОП) в организации популяционных исследований чрезвычайно высока.

С 2012 г. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ ТПМ) проводит масштабное эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ, посвященное изучению распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), биологических и поведенческих факторов риска ССЗ и их ассоциаций с различными экономическими и климатогеографическими характеристиками с целью определения профиля каждого российского региона в отношении распространенности и риска развития ССЗ. В настоящее время проведены три этапа этого исследования в 41 регионе Российской Федерации (РФ). Исследование включало три аспекта сбора информации: опрос участников с использованием специально разработанной анкеты, инструментальные измерения и лабораторную

диагностику. Для лабораторных исследований биологический материал был собран в каждом регионе и доставлен в биобанк НМИЦ ТПМ. Реализация первого этапа данного исследования позволила сформулировать необходимость разработки более современного, регламентированного подхода к организации процедур сбора, обработки и транспортировки биообразцов из различных, в том числе географически удаленных регионов страны, в централизованную структуру для создания уникальной коллекции качественного биоматериала для дальнейшего ответственного хранения и лабораторных исследований.

Создание биобанка в соответствии с требованиями международных стандартов, являющегося центром систематического сбора и ответственного хранения коллекций высококачественных биологических образцов и соответствующей клинической и другой информации, обеспечивает качественное проведение научных работ, связанных с использованием биоматериала, как в рамках крупномасштабных эпидемиологических проектов, так и других исследовательских проектов.

Цель работы — представить опыт разработки и внедрения методов биобанкирования для эпидемиологических исследований, а также применения технологии биобанкирования и участия биобанка, созданного на базе национального медицинского исследовательского центра, в проведении крупномасштабного эпидемиологического исследования с целью повышения эффективности и качества его выполнения, а также обеспечения возможности проведения проспективных исследований.

Материал и методы

При проведении первых двух этапов ЭССЕ-РФ мужчины и женщины в возрасте 25–64 лет и 35–74 лет на последующем этапе были включены в систематическую стратифицированную многоступенчатую слу-

¹ Problems with scientific research: How science goes wrong. The Economist; 2013. Available from: <https://www.economist.com/leaders/2013/10/21/how-science-goes-wrong>.

чайную выборку, которая формировалась по территориальному принципу на базе лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) по методу Киша [4-7]. В структуре формирования выборки первичными выборными единицами являлись поликлиники и иные ЛПУ, расположенные на территории проведения исследования, вторичными — врачебные участки, третичными — домохозяйства или отдельные члены домохозяйств.

Все этапы популяционного исследования ЭССЕ-РФ выполнялись в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» ГОСТ Р 52379-2005 и получили одобрение этического комитета ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России на проведение исследования в регионах РФ. Каждый участник, обследованный в ходе исследования ЭССЕ-РФ и его последующих этапов, подписал информированное согласие на участие в исследовании и на хранение биоматериалов для использования только в исследовательских целях на неограниченный период времени.

Все участники прошли обследование, включающее анкетирование и инструментальные измерения, а также сбор и обработку венозной крови для проведения лабораторных анализов.

Анкетирование проводилось с использованием специального вопросника, разработанного модульным образом на основе валидированных методов для эпидемиологических исследований. Анкета содержала более 200 различных вопросов об образе жизни, социально-экономических условиях, заболеваниях, лечении и различных факторах риска.

Инструментальные измерения включали параметры роста, веса, окружности талии и бедер, артериального давления, частоты сердечных сокращений и, в некоторых регионах, оценку силы мышц кисти, регистрацию и анализ электрокардиограммы.

В рамках проведения первого этапа ЭССЕ-РФ с целью сохранения и структурирования собранного биоматериала в 2014 г. был создан биобанк, соответствующий мировым стандартам.

Подготовка к последующим этапам включала расширение инфраструктуры биобанка: были спроектированы, введены в эксплуатацию новые помещения и дополнительное оборудование в соответствии с международными практиками в области биобанкирования. Безопасное хранение собранных биообразцов в необходимых условиях обеспечивается с помощью современного оборудования, включая низкотемпературные морозильные камеры (-80 °C), автоматизированную систему непрерывного мониторинга, бесперебойного питания и программного обеспечения, которое позволяет систематизировано и безопасно хранить большой объем данных, связанных с биообразца-

ми. Сотрудники биобанка разработали методологию сбора, подготовки биообразцов и транспортировки биоматериалов из регионов в биобанк НМИЦ ТПМ (центральный биобанк). В каждом регионе было организовано по два пункта сбора и пробоподготовки и временного хранения биоматериала.

Качество биообразцов и связанных с ними данных, хранящихся в биобанке НМИЦ ТПМ, подтверждено международным сертификатом соответствия ISO 9001:2015².

Результаты

Интеграция биобанкирования в протокол исследования

На основе анализа опыта проведения ЭССЕ-РФ (2012-2014 гг.) и данных литературы был разработан усовершенствованный протокол для эпидемиологического исследования, включающий новый раздел — планирование и организация биобанкирования образцов крови и ее производных.

Оснащение региональных пунктов сбора биоматериала

Для сбора биообразцов во всех регионах-участниках исследования использовался стандартный набор оборудования и расходных материалов. Это позволило минимизировать влияние технических характеристик и настроек используемого оборудования на качество образцов. В каждом пункте сбора, обработки и временного хранения биообразцов были размещены: центрифуга лабораторная среднескоростная с охлаждением, морозильная камера с температурой хранения -25 °C, компьютер с установленным программным обеспечением и доступом к сети Интернет, сканер для считывания штрихкодов, дозаторы переменного объема с одноразовыми наконечниками, вакуумные системы для забора крови, штативы и криопробирки с 2D-штрихкодами.

Разработка единой цифровой платформы

Для проведения масштабного исследования была разработана и использована «Инструментальная цифровая платформа научноемких биомедицинских исследований» (единая цифровая платформа), объединяющая в базу данных информацию о биологических образцах и донорах.

Платформа предназначена для автоматизации процессов проведения высокотехнологичных биомедицинских исследований, в том числе:

- обеспечение организации и планирования биомедицинских исследований;
- контроль доступа на основе ролевой модели управления;

² ISO/IEC 9001:2015. Quality Management Systems Requirements; ISO Published: Geneva, Switzerland, 2015. Доступен на: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>.

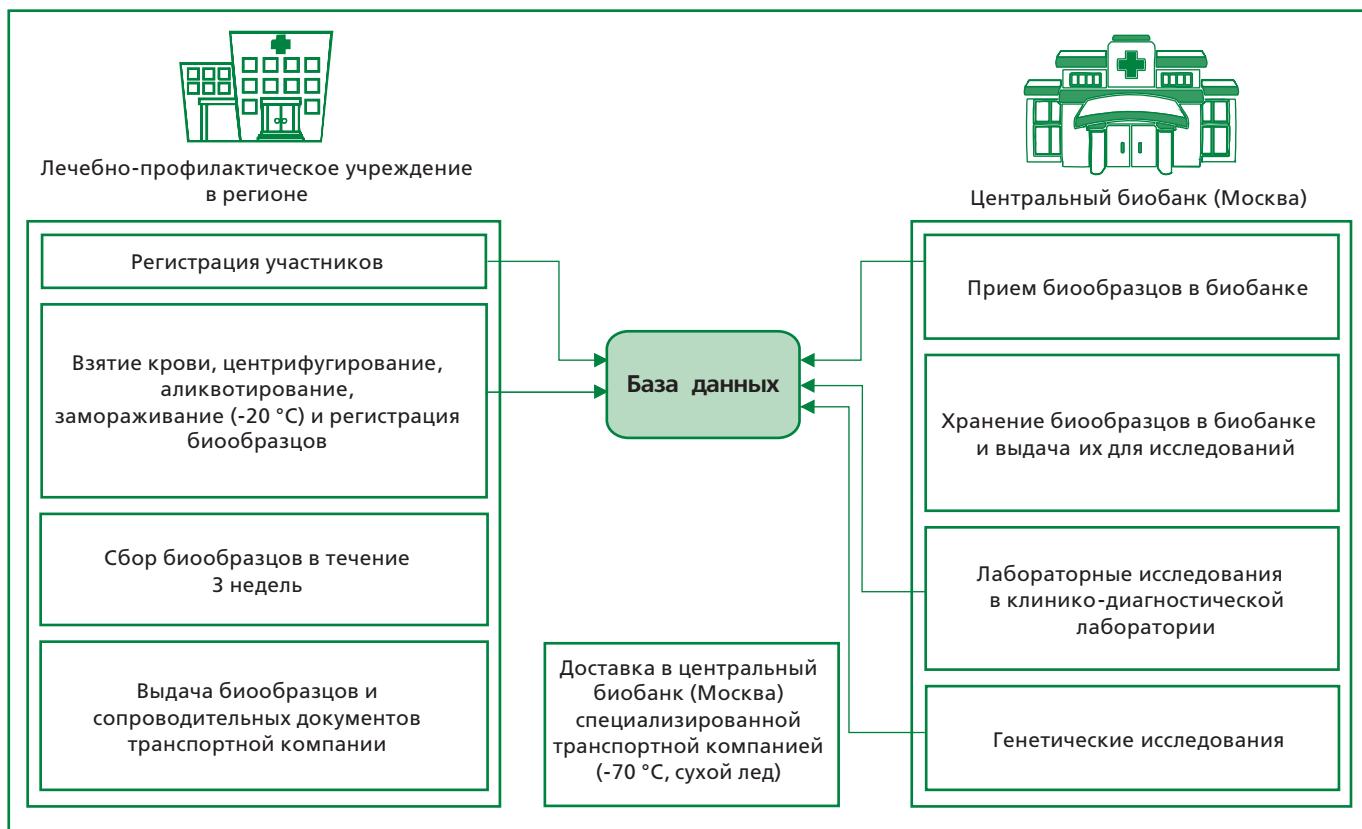


Рисунок. Этапы биобанкирования, включенные в протокол исследования.

- использование для разработки информационно-регистрационных карт;
- обеспечение ввода первичных данных с использованием опросных методов и информационно-регистрационных карт;
- проведение предварительного контроля данных исследования;
- проведение валидации и контроля качества данных и биообразцов;
- статистическая обработка данных исследования;
- использование инструментальных средств для анализа данных исследования;
- обеспечение проведения интеграции (обмена данными) со смежными информационными медицинскими, лабораторными системами, и системами хранения биообразцов.

Разработка СОП и обучение персонала

СОП были разработаны сотрудниками биобанка НМИЦ ТПМ для регламентированного сбора биоматериала в регионах, транспортировки в биобанк с соблюдением холодовой цепи и поступления биоматериала в биобанк в соответствии с протоколом исследования, основанном на международных стандартах

биобанкирования³, этических стандартах и анализе данных литературы [8]. В этих документах подробно описаны инструкции по выполнению процедуры взятия крови, этапам пробоподготовки образцов, внесению информации в базу данных исследования, подготовке биоматериала к транспортировке в биобанк, а также условия транспортировки и правила приема биоматериала в биобанк. На основе разработанных СОП в каждом регионе провели обучение сотрудников с использованием видеозаписей и презентаций.

В этой статье представлен регламент биобанкирования, который был разработан, валидирован в трех регионах и применялся в многоцентровых исследованиях ЭССЕ-РФ. Общая схема этапов биобанкирования, включенных в протокол исследования, представлена на рис.

Основные этапы биобанкирования

Процедура взятия крови

Процедуру взятия периферической (венозной) крови проводили в соответствии с действующими рекомендациями и стандартами⁴ в маркированные специальными этикетками вакуумные пробирки [9]. Каждая этикетка содержала закодированную информацию об идентификационном номере участника.

³ ISO 20387:2018. Biotechnology—Biobanking—General Requirements for Biobanking. Доступен на: <https://www.iso.org/standard/67888.html>.

⁴ ГОСТ Р 59778-2021 «Процедуры взятия проб венозной и капиллярной крови для лабораторных исследований». Доступен на: <https://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=241615>.

Пробирки с активатором свертывания крови использовали для получения сыворотки; стандартные пробирки с двукалиевой солью этилендиаминтетракусской кислоты (ЭДТА) использовали для сбора цельной крови и получения плазмы; пробирки, содержащие цитрат натрия (3,2%), использовали для получения другого типа плазмы.

Пробоподготовка образцов сыворотки и плазмы крови

Процедура пробоподготовки образцов включала центрифугирование крови и аликвотирование сыворотки и плазмы. Пробирки, содержащие цитрат натрия, для исследований системы гемостаза, центрифугировали не позднее 30 мин после взятия крови, пробирки для получения сыворотки и плазмы с ЭДТА — не позднее 1 часа. Использовали стандартный режим центрифугирования [10, 11].

Биологические образцы сыворотки и плазмы аликвотировали автоматической пипеткой с одноразовыми наконечниками в криопробирки, маркованные заводскими линейными штрихкодами на боковой части и 2D-штрихкодами на дне. По протоколам исследований от каждого участника было получено от 4 до 6 аликвот сыворотки по 0,5-1,0 мл, не менее двух аликвот плазмы с ЭДТА по 0,5-1,0 мл и не менее двух аликвот плазмы с цитратом натрия по 0,5-1,0 мл. В процессе пробоподготовки образца время начала центрифугирования и замораживания, а также количество и объем полученных аликвот фиксировали в специальную форму на бумажном носителе «Информация о биообразцах».

Для генетических исследований сохраняли пробирки, содержащие цельную кровь с ЭДТА и клеточный осадок, полученный после центрифугирования таких пробирок и отбора плазмы не ниже уровня лейкоцитарного слоя.

Полную информацию о каждом образце вносили в базу данных проекта при сканировании штрихкодов на этикетках вакуумных пробирок и криопробирок через специальную маску ввода в единую цифровую платформу, привязывая к идентификатору соответствующего участника исследования.

Замораживание

После регистрации в базе данных все образцы помещали в морозильную камеру с температурой -25 °C в специальных штатах. Известно, что при указанной температуре можно хранить пробы плазмы и сыворотки крови не более 3 нед., поскольку показано, что хранение в данных условиях в течение этого срока не оказывает существенного влияния на качество этого биоматериала [12-14]. Для длительного хранения при температуре -72 °C, в соответствии с принятым стандартом, полученный биоматериал транспортировали в центральный биобанк [13].

Подготовка к транспортировке

Для формирования транша в региональном пункте сбора биоматериала в программе единой цифровой платформы формировали список биообразцов, готовых к отправке, в виде таблиц в формате Excel. В соответствии с этим списком подготавливали пакет документов: информированное согласие (по 2 для каждого участника), формы «Информация о биообразцах», список идентификационных номеров и акт передачи биообразцов с информацией о количестве пробирок и штативов.

Транспортировка биоматериала в центральный биобанк

Из региональных пунктов сбора образцы доставляли транспортной компанией в центральный биобанк каждые 3 нед. в контейнерах с сухим льдом при температуре -70 °C. Для непрерывного контроля температуры внутри транспортного контейнера на всех этапах транспортировки использовали регистраторы температуры. Менеджер биобанка согласовывал дату транспортировки готового транша с транспортной компанией и координировал доставку биоматериала. В рамках процедуры управления рисками договор был заключен с двумя транспортными компаниями.

Во время транспортировки биообразцы сопровождались подготовленным пакетом документов.

Прием биоматериала, поступающего из регионов, в центральный биобанк

В центральном биобанке осуществляли прием и регистрацию поступающих биообразцов и сопроводительных документов. При приеме биоматериала в центральном биобанке оценивали целостность транспортного контейнера, соответствие объема сухого льда количеству биоматериала, проверяли наличие и исправность температурного датчика, вносили информацию о дате и времени приема в транспортной накладной. При размещении биообразцов в морозильные камеры в информационной системе центрального биобанка регистрировали информацию о идентификационном номере образца, его типе и местоположении в хранилище [11].

Передача биоматериала в клинико-диагностическую лабораторию для проведения исследований

Для проведения лабораторных исследований, запланированных по проекту, полученный из регионов биоматериал, с определенной согласованной периодичностью, передавали из биобанка в клинико-диагностическую лабораторию НМИЦ ТПМ. Пример лабораторных тестов, выполненных в рамках одного из трех этапов проекта, представлен в табл.

Результаты анализов автоматически заносились в базу данных на единой цифровой платформе и были доступны как научным сотрудникам для статистиче-

Таблица. Виды лабораторных исследований

№	Виды лабораторных исследований	Типы анализируемого биоматериала
1.	Общий холестерин, ммоль/л	Сыворотка крови
2.	Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	Сыворотка крови
3.	Триглицериды, ммоль/л	Сыворотка крови
4.	Глюкоза, ммоль/л	Плазма крови с ЭДТА
5.	Креатинин, мкмоль/л	Сыворотка крови
6.	Мочевая кислота, мг/дл	Сыворотка крови
7.	Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	Сыворотка крови
8.	Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	Сыворотка крови
9.	Аланинаминотрансфераза, Ед/л	Сыворотка крови
10.	Гамма-глутамилтрансфераза, Ед/л	Сыворотка крови
11.	Щелочная фосфатаза, Ед/л	Сыворотка крови
12.	Общий билирубин, мкмоль/л	Сыворотка крови
13.	Фибриноген, г/л	Плазма крови с цитратом натрия

ской обработки, так и врачам ЛПУ в регионах-участниках для передачи результатов лабораторных тестов в формате бланка обследованным участникам. При необходимости проведения дополнительных, вновь запланированных или проспективных исследований с использованием сохраненных биообразцов из биобанка выдавали аликвоты биоматериала в соответствии с утвержденным регламентом.

Обеспечение качества и контроль качества

Регламент биобанкирования соответствовал требованиям внедренной в биобанке системы менеджмента качества ISO 9001:2015. Точность следования разработанным инструкциям явилась основополагающим фактором, влияющим на качество биообразцов, доступность, полноту и достоверность связанных с ними данных. Своевременное выявление несоответствий и информирование сотрудников региональных ЛПУ позволяло оперативно разрабатывать корректирующие мероприятия, контролировать выполнение каждого этапа процесса биобанкирования и снизить вероятность повторного возникновения ошибок [1].

Разработанный протокол был валидирован в трех географически удаленных регионах. Был проведен анализ соответствия биообразцов и связанных с ними данных из pilotных регионов требованиям разработанного алгоритма биобанкирования, протокола эпидемиологического исследования и показателей качества, разработанных в рамках системы менеджмента качества биобанка. Оценивали количество несоответствий, связанных с маркировкой биообразцов, несоблюдением временных интервалов между сбором и пробоподготовкой образцов, недостаточным объемом пробы, наличием гемолиза и хилеза, а также полнотой заполнения полей базы данных. Результаты

анализа находились в допустимых пределах, доля биообразцов с этими расхождениями составила не более 1%, что подтвердило соответствие разработанного алгоритма биобанкирования требованиям протокола исследования к качеству собранных биообразцов и данных.

Создание обширной коллекции биологических образцов от репрезентативной выборки населения регионов России

Используя валидированный единый алгоритм сбора, пробоподготовки, транспортировки и накопления биоматериала из разных регионов России, в биобанке была создана коллекция образцов цельной крови, сыворотки и плазмы крови, полученной в репрезентативной выборке населения. Информация о биообразцах и донорах была собрана в единую базу данных для всех регионов-участников на цифровой платформе для высокотехнологичных биомедицинских исследований, которая в настоящее время содержит информацию из анкет, результаты инструментальных методов обследования и лабораторных тестов для всех участников трех этапов проекта. База данных биобанка содержит информацию о биообразцах, связанную с идентификационным номером образца участников и со всей остальной информацией, собранной на единой цифровой платформе. В общей сложности в настоящее время в биобанке хранятся биообразцы 79 516 участников всех этапов исследования ЭССЕ-РФ из 41 региона России. Полученная в результате коллекция биоматериала обеспечила возможность проведения высококачественных научно-исследовательских работ и стала ресурсом для планирования и проведения различных новых, в том числе, проспективных исследований.

Обсуждение

Проведение крупномасштабных эпидемиологических исследований, изучение распространенности различных заболеваний и факторов риска их развития, маркеров инфекционных и неинфекционных заболеваний, генов лекарственной устойчивости и др., является актуальным направлением медицинской науки. Сбор биоматериала для современных эпидемиологических проектов должен обеспечиваться с помощью технологии биобанкирования и биобанков, созданных как популяционные биобанки. Только использование биоматериала, собранного, обработанного и хранящегося в соответствии с едиными правилами и стандартами, гарантирует надежность, воспроизводимость и высокое качество результатов, полученных в научных исследованиях [1, 10].

Наиболее известным и ярким примером организации и внедрения крупномасштабного сбора и долгосрочного хранения биообразцов и связанных с ними данных является биобанк Великобритании, в кото-

ром были собраны в период с 2006 по 2010 гг. образцы крови, мочи, слюны и др. у 500 000 британцев в возрасте от 40 до 69 лет. В результате обследования доноров и исследования биообразцов была создана уникальная крупномасштабная биомедицинская база данных генетической и медицинской информации, которая регулярно пополняется новыми данными и является неисчерпаемым ресурсом для научных исследований, доступным мировому научному сообществу. Это подтверждается большим количеством научных публикаций с использованием данных биобанка Великобритании, которые представлены в библиографической базе данных PubMed [15, 16].

Не менее интересен биобанк Катара. Организаторы биобанка Катара проводят крупное проспективное популяционное когортное исследование, которое началось в 2012 г. В нем принимают участие более 60 000 мужчин и женщин старше 18 лет. Повторные визиты участников исследования проходят каждые 5 лет. По этому проекту собирают и хранят обширные данные (клинические, метаболические и фенотипические) и биологические образцы (кровь, моча, слюна, ДНК, РНК и жизнеспособные клетки). Собранный биоматериал и связанные с ним данные используются в широком спектре исследований для оценки взаимосвязи между различными факторами (диета, образ жизни, окружающая среда, генетика и т.д.) и развитием заболеваний. По запросам исследователей биобанк Катара предоставляет биоматериалы и связанную с ними анонимизированную информацию для различных биомедицинских проектов и разработок [17, 18].

Материал, собранный в рамках исследований ЭССЕ-РФ, основанных на изучении репрезентативной выборки населения из 41 региона России, представляет собой ценный массив информации, который послужил основой для большого количества научных исследований и публикаций. По результатам этого масштабного проекта российская система здравоохранения и научное медицинское сообщество устанавливают приоритеты для проведения профилактических мероприятий, разрабатывают демографическую стратегию и стратегию высокого риска [19]. Сбор и хранение биоматериалов в биобанке в соответствии со строгими стандартами эпидемиологических исследований позволяет при возникновении новых научных вопросов использовать имеющиеся биообразцы для решения новых научных задач [20]. Проспективное наблюдение за когортой, сформированной из участников исследований ЭССЕ-РФ (2012-2018 гг.), позволяет изучить вклад факторов риска и уровней определенных биохимических маркеров в выживаемость в России [21]. В рамках этого масштабного проекта опубликовано большое количество работ, исследования продолжаются и будут продолжаться в будущем [22, 23]. Результаты одномоментного исследования ЭССЕ-РФ были использованы для разработки показателей российского Национального проекта «Демография», для моде-

лирования риска развития заболеваний на популяционном уровне, для оценки экономического ущерба, наносимого факторами риска, для прогнозирования экономического эффекта популяционных профилактических мер и для оценки возможности добавления новых биомаркеров в шкалы риска [24].

Собранный по проекту биоматериал и база данных позволяют проводить различные генетические исследования, связанные с изучением распространенности вариантов генов, участвующих в различных патологических процессах [25-29]. Так, например, данные, полученные в рамках исследований ЭССЕ-РФ, были использованы для расчета распространенности гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии и частоты носительства аутосомно-рецессивных заболеваний [26, 28, 29]. В перспективе планируется изучение на основе коллекции фармакогенетики в эпидемиологическом аспекте. Возможно проведение новых исследований путем формирования выборок из образцов коллекции в соответствии с критериями, в том числе в рамках консорциумов. Важным аспектом хранения образцов в биобанке является возможность расширения базы данных результатами новых исследований собранного биоматериала, а также возможность проведения проспективных исследований, пополнения базы данных в результате отслеживания состояния здоровья участников проекта и конечных точек. Традиционно, результаты обследования репрезентативных выборок российских регионов, включающие итоги анкетирования, инструментальных и лабораторных обследований, вызывают большой интерес у научного сообщества и организаторов здравоохранения. Опыт показывает, что биоматериалы, собранные от репрезентативной выборки населения российских регионов, востребованы различными специалистами для проведения широкого спектра исследований.

Подводя итоги мировой практики и опыта авторов, можно утверждать, что популяционные биобанки являются практически неисчерпаемым источником для биомедицинских исследований. Большой объем тщательно аннотированного накопленного биоматериала может использоваться для проведения исследований в течение десятилетий. Следует отметить, что чем больше аликвот сыворотки и плазмы крови, которые могут быть собраны и сохранены от каждого донора/участника исследования на этапе сбора биоматериала, тем более перспективной становится коллекция с точки зрения ее использования в научных и медицинских целях.

Заключение

Благодаря применению регламента биобанкирования при сборе, пробоподготовке, транспортировке и хранении крови и ее производных, а также использовании единой цифровой платформы для объедине-

нения баз данных всех этапов исследования, создана уникальная по структуре коллекция биоматериала от репрезентативной выборки населения России (41 регион). Биобанк является необходимым центральным звеном в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований, связанных со сбором биоматериала. Комплексный подход к организации биобанкирования в рамках проведения ЭССЕ-РФ, включал разработку методических рекомендаций (инструкции для реализации каждого этапа и обучающие материалы для персонала) и требований к техническим средствам, необходимым для сбора, пробоподготовки, транспортировки биоматериалов в биобанк и создания базы данных. Строгое соблюдение правил биобанкирования и использование специализированного программного обеспечения гарантирует высокое качество биоматериалов и структурированного информационного сопровождения коллекции. Использование биоматериала, собранного в рамках трех этапов исследования, и об-

ширной пополняемой базы данных, позволили провести широкий спектр исследований, в том числе проспективных. Длительное хранение биоматериала и получение новых данных об участниках исследований позволит в будущем проводить фундаментальные и прикладные биомедицинские исследования, изучать фармакогенетику в эпидемиологическом аспекте с использованием созданной коллекции биоматериала.

Отношения и Деятельность. Статья выполнена в рамках приоритетного государственного задания «Свободно циркулирующие миРНК плазмы крови как диагностические и прогностические биомаркеры ИБС».

Relationships and Activities. State assignment “Circulating MicroRNAs in Plasma as Diagnostic and Prognostic Biomarkers of CAD”.

References / Литература

1. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Sivakova OV, et al. Quality management in biobank. World tendencies and experience of biobank of FSI «NMRC for Preventive Medicine» of the Ministry of Healthcare of Russia. Klinicheskaya Laboratoriynaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2019;64(6):380-4. (In Russ.) [Покровская М.С., Борисова А.Л., Сивакова О.В. и др. Управление качеством в биобанке. Мировые тенденции и опыт биобанка ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России. Клиническая лабораторная диагностика 2019;64(6):380-4]. DOI:10.18821/0869-2084-2019-64-6-380-384.
2. Reznik ON, Kuzmin DO, Skvortsov AE, Reznik AO. Biobanks are an essential tool for transplantation. History, current state, perspectives. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs 2016;18(4):123-32. (In Russ.) [Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Сквортцов А.Е., Резник А.О. Биобанки — неоценимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2016;18(4):123-32]. DOI:10.15825/1995-1191-2016-4-123-132.
3. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? Nat Rev Drug Discov 2011;10(9):712. DOI:10.1038/nrd3439-c1.
4. Kish L. Survey Sampling. NY: John Wiley and Sons, 1965. ISBN:047148900X (ISBN13: 9780471489009).
5. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Profilakticheskaya Meditsina 2013;16(6):25-34. (In Russ.) [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013;16(6):25-34].
6. 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.
7. Balanova YA, Imaeva AE, Kontsevaya AV. Epidemiological monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases in health care practice at the regional level. Metodicheskie rekomendacii pod redakcijey Bojcovaya S. A. M.: 2016. (In Russ.) [Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Концевая А.В. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации под редакцией С. А. Бойцова. М.; 2016]. DOI:10.17116/profmed2016metod01.
8. Anisimov SV, Glotov AS, Granstrem OK, et al. Biobanks and biomedical progress. SPb.: Svoe izdatel'stvo; 2018. (In Russ.) [Анисимов С.В., Глотов А.С., Гранстрём О.К. и др. Биобанки и прогресс биомедицины. СПб.: Свое издательство; 2018]. ISBN:978-5-4386-1648-1.
9. Practical recommendations for taking venous blood samples for laboratory tests. Laboratory Service 2022;11(4):54-76. (In Russ.) [Практические рекомендации по взятию проб венозной крови для лабораторных исследований. Лабораторная служба 2022;11(4):54-76]. DOI:10.17116/labs20221104154.
10. Pokrovskaya MS, Sivakova OV, Meshkov AN, et al. Organization of biobanking of biological samples within the second stage of epidemiological study of cardiovascular risk factors and diseases in the regions of the Russian Federation (ESSE-RF2). Profilakticheskaya Meditsina 2018;21(2-2):44-5. (In Russ.) [Покровская М.С., Сивакова О.В., Мешков А.Н. и др. Организация биобанкирования биообразцов в рамках второго этапа эпидемиологического исследования сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ2). Профилактическая медицина 2018;21(2-2):44-5].
11. Pokrovskaya MS, Borisova AL, Metelskaya VA, et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. Cardiovascular Therapy and Prevention 2021;20(5):2958. (In Russ.) [Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А. и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(5):2958]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2958.
12. Kozlova VA, Metelskaya VA, Pokrovskaya MS, et al. Stability of serum biochemical markers during standard long-term storage and with a single thawing. Cardiovascular Therapy and Prevention 2020;19(6):2736. (In Russ.) [Козлова В.А., Метельская В.А., Покровская М.С. и др. Изучение стабильности биохимических маркеров при непрерывном длительном хранении сыворотки крови и при однократном размораживании. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2020;19(6):2736]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2736.
13. Anisimov SV, Akhmerov TM, Balanovsky OP, et al. Biobanking. National guidelines. Moscow: Triumph; 2022 (In Russ.) [Анисимов С.В., Ахмеров Т.М., Балановский О.П. и др. Биобанкирование. Национальное руководство. М.: ООО «Издательство ТРИУМФ»; 2022]. ISBN:978-5-93673-322-2.
14. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Efimova IA, et al. Quality control of serum and plasma samples for scientific research. Russian Journal of Preventive Medicine 2019;22(5):91-7. (In Russ.) [Сивакова О.В., Покровская М.С., Ефимова И.А. и др. Контроль качества образцов сыворотки и плазмы крови для научных исследований. Профилактическая медицина 2019;22(5):91-7]. DOI:10.17116/profmed20192205191.
15. Elliott P, Peakman TC. UK Biobank. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. Int J Epidemiol 2008;37(2):234-44. DOI:10.1093/ije/dym276.
16. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, et al. UK biobank: an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age. PLoS Med 2015;12(3):e1001779. DOI:10.1371/journal.pmed.1001779.
17. Al Kuwari H, Al Thani A, Al Marri A, et al. The Qatar Biobank: background and methods. BMC Public Health 2015;15:1208. DOI:10.1186/s12889-015-2522-7.
18. Al Thani A, Fthenou E, Paparodopoulos S, et al. Qatar Biobank Cohort Study: Study Design and First Results. Am J Epidemiol 2019;188(8):1420-33. DOI:10.1093/aje/kwz084.
19. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention 2021;20(5):3007. (In Russ.) [Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в

- регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(5):3007]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3007.
20. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. Cardiovascular Therapy and Prevention 2021;20(4):2940. (In Russ.) [Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(4):2940]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2940.
 21. Shalnova SA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Hyperuricemia and hypertension in working-age people: results of a population study. Cardiovascular Therapy and Prevention 2023;22(95):3783. (In Russ.) [Шальнова С.А., Имаева А.Э., Кученко В.А. и др. Гиперурикемия и артериальная гипертония у лиц трудоспособного возраста: результаты популяционного исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2023;22(95):3783]. DOI:10.15829/1728-8800-2023-3783.
 22. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13(4):4–14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(4):4–14]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
 23. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet 2021;398(10304):957–80. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
 24. Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. Cardiovascular Therapy and Prevention 2021;20(5):2987. (In Russ.) [Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021;20(5):2987] DOI:10.15829/1728-8800-2021-2987.
 25. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, et al. Targeted sequencing of 242 clinically important genes in the Russian population from the Ivanovo region. Front Genet. 2021;12:709419. DOI:10.3389/fgene.2021.709419.
 26. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. J Pers Med 2021;11(6):464. DOI:10.3390/jpm11060464.
 27. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. Genes (Basel) 2021;12(1):66. DOI:10.3390/genes12010066.
 28. Kiseleva AV, Klimushina MV, Sotnikova EA, et al. A Data-Driven Approach to Carrier Screening for Common Recessive Diseases. J Pers Med 2020;10(3):140. DOI:10.3390/jpm10030140.
 29. Sotnikova EA, Kiseleva AV, Kutsenko VA, et al. Identification of Pathogenic Variant Burden and Selection of Optimal Diagnostic Method Is a Way to Improve Carrier Screening for Autosomal Recessive Diseases. J Pers Med 2022;12(7):1132. DOI:10.3390/jpm12071132.

Сведения об Авторах/About the Authors

- Покровская Мария Сергеевна [Maria S. Pokrovskaya]**
eLibrary SPIN 2886-6605, ORCID 0000-0001-6985-7131
- Борисова Анна Львовна [Anna L. Borisova]**
eLibrary SPIN 7454-8504, ORCID 0000-0003-4020-6647
- Имаева Асия Эмвяровна [Asia E. Imaeva]**
eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622
- Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]**
eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798
- Муромцева Галина Аркадьевна [Galina A. Muromtseva]**
eLibrary SPIN 9872-8010, ORCID 0000-0002-0240-3941
- Пустеленин Антон Владимирович [Anton V. Pustelenin]**
eLibrary SPIN 6850-8260, ORCID 0000-0003-3150-5194
- Ефимова Ирина Александровна [Irina A. Efimova]**
eLibrary SPIN 8533-2454, ORCID 0000-0002-3081-8415

Киселева Анна Витальевна [Anna V. Kiseleva]

eLibrary SPIN 5041-5222, ORCID 0000-0003-4765-8021

Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]

eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233

Ершова Александра Игоревна [Alexandra I. Ershova]

eLibrary SPIN 5292-5612, ORCID 0000-0001-7989-0760

Концевая Анна Васильевна [Anna V. Kontsevaya]

eLibrary SPIN 6787-2500, ORCID 0000-0003-2062-1536

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]

eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Семейное клиническое наблюдение варианта нуклеотидной последовательности гена *MYBPC3* с разнообразием фенотипических проявлений

Нефедова Д. А.^{1*}, Мясников Р. П.¹, Куликова О. В.¹, Киселева А. В.¹, Мешков А. Н.¹,
Гагарина Е. В.^{1,2}, Мершина Е. А.², Драпкина О. М.¹

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

²Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

В последние годы результаты большого количества научных исследований привели к смещению акцента внимания с фенотипических черт в сторону генотипа как основы для современной классификации первичных кардиомиопатий (КМП). В качестве примера подобного генотип-специфического подхода можно выделить КМП, связанную с вариантами гена *MYBPC3*, что имеет весомое клиническое значение. Одной из особенностей течения данного заболевания сердца выступает выраженная фенотипическая гетерогенность. Причем высокая вариабельность пенетрантности и экспрессивности болезни отмечается даже у пациентов с идентичным вариантом гена *MYBPC3*, что затрудняет стратификацию риска, определение прогноза и персонализацию терапевтического подхода. В статье представлено клиническое наблюдение семьи, в трех поколениях которой верифицирован вероятно патогенный вариант гена *MYBPC3* (rs727503195, c.1790G>A, p.Arg597Gln). Описанный семейный случай наглядно демонстрирует значимую гетерогенность клинико-морфологических характеристик КМП, ассоциированной с вариантами гена *MYBPC3*.

Ключевые слова: *MYBPC3*, сердечный миозин-связывающий белок C, гипертрофическая кардиомиопатия, кардиомиопатия, фиброз, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, внезапная сердечная смерть.



Для цитирования: Нефедова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Киселева А. В., Мешков А. Н., Гагарина Е. В., Мершина Е. А., Драпкина О. М. Семейное клиническое наблюдение варианта нуклеотидной последовательности гена *MYBPC3* с разнообразием фенотипических проявлений. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2025;21(5):475-483. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3242. EDN: UXTJUN

Family clinical case report of a *MYBPC3* gene sequence variant with diverse phenotypic expressions

Nefedova D. A.^{1*}, Myasnikov R. P.¹, Kulikova O. V.¹, Kiseleva A. V.¹, Meshkov A. N.¹, Gagarina E. V.^{1,2}, Mershina E. A.², Drapkina O. M.¹

¹National medical research center for therapy and preventive medicine, Moscow, Russia

²Lomonosov Moscow state university medical research and educational center, Moscow, Russia

In recent years, the results of numerous scientific studies have shifted the focus from phenotypic traits to genotype as the basis for the modern classification of primary cardiomyopathies (CMP). An example of this genotype-specific approach is CMP associated with variants in the *MYBPC3* gene, which holds significant clinical relevance. One feature of this heart disease is significant phenotypic heterogeneity. Furthermore, there is high variability in the disease penetrance and expressivity, even among patients with the same *MYBPC3* gene variant, which complicates risk stratification, prognosis determination and the personalization of therapeutic approach. This article presents a case of a family with a likely pathogenic *MYBPC3* gene variant (rs727503195, c.1790G>A, p.Arg597Gln) in three generations. The described family case clearly demonstrates the significant heterogeneity in the CMP clinical and morphological characteristics associated with *MYBPC3* gene variants.

Keywords: *MYBPC3*, cardiac myosin-binding protein C, hypertrophic cardiomyopathy, cardiomyopathy, fibrosis, heart failure, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, sudden cardiac death.

For citation: Nefedova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Kiseleva A. V., Meshkov A. N., Gagarina E. V., Mershina E. A., Drapkina O. M. Family clinical case report of a *MYBPC3* gene sequence variant with diverse phenotypic expressions. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):475-483. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3242. EDN: UXTJUN

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

Received/Поступила: 10.09.2025

Review received/Рецензия получена: 17.09.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

В последние годы большое количество научных исследований было посвящено созданию более оптимальной и практико-ориентированной классификации первичных кардиомиопатий (КМП), что привело к смещению акцента внимания с фенотипических особенностей в сторону генетической основы развития заболевания сердца [1, 2]. В качестве одного из примеров подобного генотип-специфического подхода можно выделить КМП, ассоциированную с вариантами гена *MYBPC3*.

Ген *MYBPC3* локализован на хромосоме 11p11.2 и кодирует сердечный миозин-связывающий белок С (cMyBP-C), экспрессируемый исключительно в миокарде [3, 4]. Данный белок расположен поперечно в А-дисках и является одним из важнейших компонентов саркомера, поддерживая его структурную целостность посредством связывания тяжелой цепи миозина в толстых филаментах, актина тонких филаментов и титина эластичных нитей между собой [3, 5]. Вместе с тем считается, что протеин cMyBP-C играет решающую роль в регуляции взаимодействия актина и миозина, поскольку уменьшает количество образующихся поперечных мостиков, приводя к снижению силы сокращения и улучшению расслабления миокарда [3, 5, 6]. В свою очередь, следствием патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *MYBPC3* является недостаточный синтез белка cMyBP-C, что вызывает гиперконтракtilность, ухудшение релаксации кардиомиоцитов, а также активацию фибробластов с развитием выраженных фиброзных изменений миокарда, что в совокупности определяет патогенетические механизмы болезни [3, 5-7].

Нозологическое выделение КМП, связанной с вариантами гена *MYBPC3*, имеет весомое клиническое значение. В первую очередь это обусловлено преимущественно тяжелым течением этого заболевания с неуклонным прогрессированием и неблагоприятным прогнозом [3, 8]. Варианты гена *MYBPC3* лежат в основе значимой доли наследственной патологии миокарда. Так, они наблюдаются приблизительно в половине случаев положительных результатов генетического тестирования при гипертрофическом фенотипе, наиболее распространенном среди всех КМП и относительно часто встречающемся в общей популяции (1 случай на 200-500 человек) [3, 9, 10]. Варианты гена *MYBPC3* могут выступать этиологическим фактором и при других кардиальных видах ремоделирования: дилатационном, некомпактном и рестриктивном [3, 11]. Особую актуальность выделения данной КМП как отдельной нозологической единицы подчеркивает активно развивающееся направление генной терапии заболевания, которая потенциально позволит лучше персонализировать тактику ведения пациентов, а также модифицировать прогноз прежде неизлечимой болезни сердца [3, 5, 12].

Одной из особенностей течения *MYBPC3*-ассоциированной КМП является выраженная фенотипическая гетерогенность, которая находит отражение в различных видах ремоделирования миокарда и отличающейся тяжестью клинических проявлений заболевания [3, 5, 8, 13]. Столь высокая вариабельность пенетрантности и экспрессивности отмечается даже у пациентов с идентичным вариантом гена *MYBPC3*, что существенно затрудняет прогнозирование развития болезни и персонализацию терапевтического подхода [3, 14].

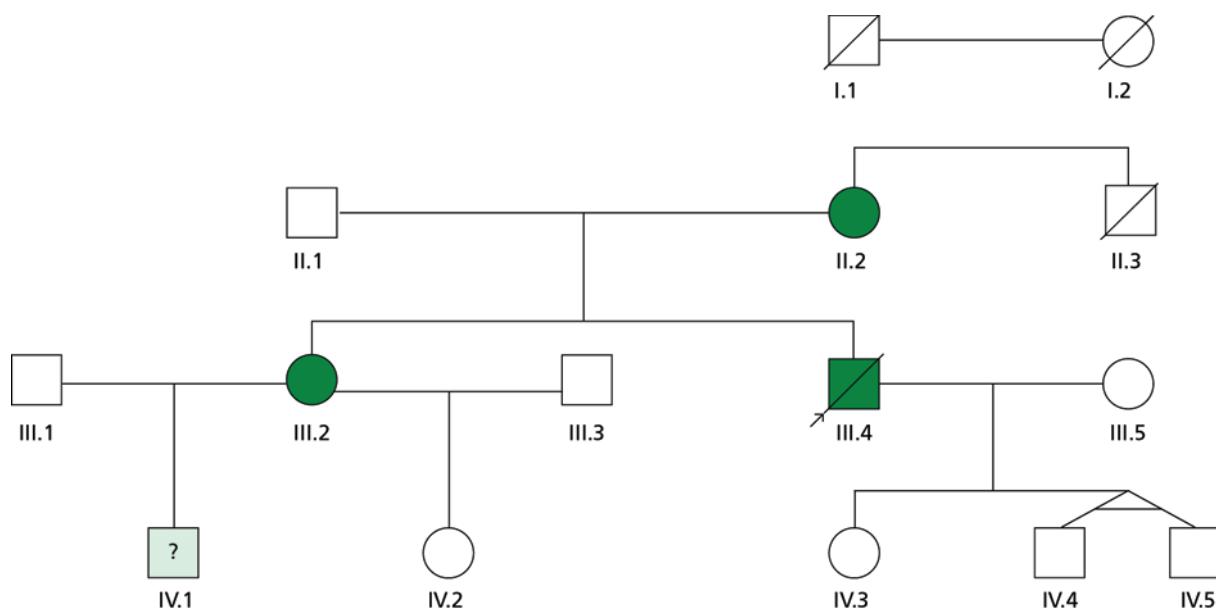
Цель работы — представить семейное клиническое наблюдение с вероятно патогенным вариантом гена *MYBPC3* (rs727503195, c.1790G>A, p.Arg597Gln), который демонстрирует значимую гетерогенность клинико-морфологических характеристик КМП, связанной с вариантами гена *MYBPC3* (рис. 1).

Описание клинического случая

Информация о пациенте-пробанде

Пробанд 51 года, нормостенического телосложения, рост 188 см, вес 87 кг, индекс массы тела (ИМТ) 24,6 кг/м². В октябре 2006 г. (33 года) при плановой регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) впервые были выявлены признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) и блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ).

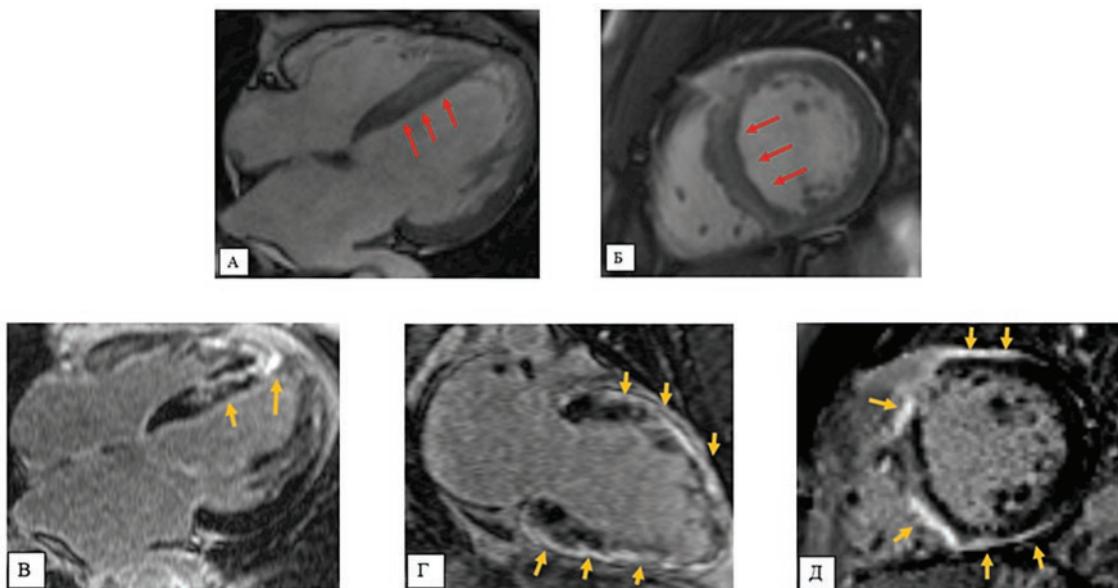
С осени 2017 г. (44 года) пациент отметил появление давящей боли в области сердца и одышки при умеренной физической нагрузке, в связи с чем в декабре 2017 г. впервые госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России (НМИЦ ТПМ). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) верифицированы значительная асимметричная гипертрофия миокарда обоих желудочков без обструкции полостей и выносящих трактов (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 1,6 см, толщина задней стенки ЛЖ 1,4 см, индекс массы миокарда ЛЖ 180 г/м², толщина передней стенки правого желудочка (ПЖ) 0,7 см), умеренная дилатация ЛЖ (конечно-диастолический размер (КДР) 5,8 см, конечно-диастолический объем (КДО) 175 мл), расширение предсердий (передне-задний размер (ПЗР) левого предсердия (ЛП) 5,3 см, объем ЛП 150 мл, объем правого предсердия (ПП) 105 мл), снижение систолической функции ЛЖ (фракция выброса (ФВ) 46%), диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ III типа (рестрикция). Была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадолинием, по результатам которой также обнаружены некомпактность и выраженное субэпикардиально-интрамиокардиальное контрастирование миокарда обоих желудочков, которое расценено как первичные фиброзные изменения неишемического генеза (рис. 2). На ЭКГ впервые зафиксирована атриовентрикулярная (АВ) блокада I степени. В анализах крови



Номер	Вариант гена <i>MYBPC3</i>	Вариант гена <i>DSP</i>	Фенотип
I.1	Нет данных	Нет данных	Смерть в 62 года (причина неизвестна)
I.2	Нет данных	Нет данных	Смерть в 75 лет (причина неизвестна)
II.1	Нет данных	Нет данных	Клинически здоров
II.2	+	-	Необструктивная ГКМП, выраженный фиброз ЛЖ, дилатация предсердий, ДД ЛЖ II типа, АВ-узловая реципрокная тахикардия
II.3	Нет данных	Нет данных	Внезапная смерть в 51 год
III.1	Нет данных	Нет данных	Клинически здоров
III.2	+	-	Необструктивная ГКМП, выраженный фиброз ЛЖ, дилатация левых отделов сердца, ДД ЛЖ II типа, пароксизмальная ФП, неустойчивая желудочковая тахикардия, АВ-блокада I степени
III.3	Нет данных	Нет данных	Клинически здоров
III.4	+	+	Бивентрикулярные необструктивные ГКМП, некомпактный миокард и выраженный фиброз, дилатация всех камер сердца, сниженная ФВ ЛЖ, ДД ЛЖ III типа, пароксизмальная ФП, полная блокада ЛНПГ, АВ-блокада I степени, ВСС в 51 год
III.5	-	-	Клинически здорова
IV.1	+	-	Незначительные утолщения стенок ЛЖ, расширение левых отделов сердца; спортсмен
IV.2	+	-	Клинически здорова
IV.3	-	-	Клинически здорова
IV.4	+	-	Клинически здоров
IV.5	+	-	Клинически здоров

АВ — атриовентрикулярный, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, *DSP* — desmoplakin (ген, кодирующий десмоплакин), *MYBPC3* — cardiac myosin-binding protein C (ген, кодирующий сердечный миозин-связывающий белок С)

Рисунок 1. Родословная семьи.



А, Б — кино-режим, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Б** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ; **В-Д** — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: **В** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Г** — длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция, **Д** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ.

Дилатация камер сердца со снижением сократимости миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ ~31%). Гипокинез МЖП. Гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной миокарда базальных и средних сегментов МЖП до 1,5 см. Повышенная трабекулярность апикальной области желудочков. Выраженное контрастирование неишемического генеза МЖП со стороны ПЖ с переходом на его миокард в области верхушки, выносящего тракта и на трабекулы модераторного пучка, крепящиеся к МЖП. Зона контрастирования распространяется субэпикардиально-интрамиокардиально циркулярно на миокард передней и нижней стенок ЛЖ, а также на область его верхушки. Красными стрелками указаны гипертрофированные сегменты МЖП. Оранжевыми стрелками указаны зоны контрастирования.

ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса

Рисунок 2. МРТ сердца probanda

наблюдалось повышение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 969 пг/мл. Проведена коронароангиография, по данным которой гемодинамически значимое поражение коронарных артерий отсутствовало. По результатам секвенирования «нового поколения» с использованием таргетной панели выявлены два варианта в гетерозиготном состоянии: вероятно патогенный вариант гена *MYBPC3* (rs727503195, chr11:47341991 (GRCh38), NM_000256.3:c.1790G>A, NP_000247.2:p.Arg597Gln) и редкий вариант гена *DSP* с неизвестным клиническим значением, который может быть модификатором заболевания (rs200473206, chr6:7555825 (GRCh38), NM_004415.2:c.273+5G>A). Оба варианта подтверждены секвенированием по Сэнгеру. Подробное описание молекулярно-генетического исследования было приведено ранее [15]. Таким образом, на основании выполненных обследований установлен диагноз "генетически детерминированная бивентрикулярная КМП: смешанный фенотип". Больной выпи-

сан, назначена терапия периндоприлом 2,5 мг/сут., бисопрололом 2,5 мг/сут. и торасемидом 2,5 мг/сут.

В августе 2021 г. (48 лет) развился приступ учащенного неритмичного сердцебиения. Пациент был госпитализирован в стационар, где на ЭКГ впервые зарегистрирован пароксизм тахисистолической фибрилляции предсердий (ФП) в сочетании с полной блокадой ЛНПГ. Проводилось внутривенное введение амиодарона 300 мг без восстановления синусового ритма. В сентябре 2021 г. вновь поступил в НМИЦ ТПМ, где выполнена электрическая кардиоверсия на фоне приема амиодарона по «насыщающей» схеме. В анализах крови наблюдалось повышение уровня NT-proBNP до 3064 пг/мл. По данным ЭхоКГ в динамике обнаружены расширение всех отделов сердца (КДР ЛЖ 6,2 см, КДО ЛЖ 230 мл, ПЗР ПЖ 3,7 см, ПЗР ЛП 6,0 см, объем ЛП 220 мл, объем ПП 130 мл), снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ 36%), митральная регургитация 2 степени и признаки легочной гипертензии (ЛГ) (sistолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 45 мм рт.ст.). Выписан

с назначениями: ривароксабан 20 мг/сут., амиодарон 200 мг/сут., бисопролол 1,25 мг/сут., валсартан/саубитрил 100 мг/сут. с титрацией дозы до 400 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут. и торасемид 5 мг/сут. с последующим увеличением дозы до 10 мг/сут.

Несмотря на регулярный прием препаратов, стойкое сохранение синусового ритма и относительно стабильное самочувствие пациента, в октябре 2023 г. (50 лет) сохранялось значимое повышение уровня NT-proBNP в крови до 1907 пг/мл, по данным ЭхоКГ — снижение ФВ ЛЖ до 37% и увеличение СДЛА до 45 мм рт.ст., также отмечалось прогрессирование расширения ЛЖ (КДР 7,0 см, КДО 265 мл).

В мае 2024 г. (51 год) наблюдался повторный пароксизм ФП, купированный электроимпульсной терапией в НМИЦ ТПМ в июле 2024 г. По результатам ЭхоКГ были зафиксированы ухудшение систолической функции ЛЖ (ФВ 26%), усугубление дилатации ЛЖ с его сферизацией (КДР 7,6 см, КДО 296 мл), уменьшение выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ (толщина МЖП 1,1 см, толщина задней стенки 1,0 см, индекс массы миокарда 150 г/м²) и прогрессирование ЛГ (СДЛА 62 мм рт.ст.). Выписан на терапию: варфарин 3,75 мг/сут., амиодарон 200 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут., валсартан/саубитрил 400 мг/сут., спиронолактон 50 мг/сут., дапаглифлозин 10 мг/сут. и фurosемид 20 мг/сут. Также при выписке рекомендована имплантация устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибрилляции, учитывая, в частности, сохранение полной блокады ЛНПГ при синусовом ритме.

В августе 2024 г. был верифицирован амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, по причине которого препарат отменен. В ноябре 2024 г. у пациента зарегистрирована внезапная сердечная смерть (ВСС).

Фенотипический семейный скрининг

Мать probanda 80 лет, гипертенического телосложения, рост 164 см, вес 80 кг, ИМТ 29,7 кг/м². С 1964 г. (19 лет) начала отмечать приступы учащенного ритмичного сердцебиения длительностью до нескольких часов. В связи с увеличением частоты пароксизмов, в январе 2009 г. (64 года) была госпитализирована в стационар, где в ходе электрофизиологического исследования сердца индуцирована типичная АВ-узловая реципрокная тахикардия (slow-fast). Проведена радиочастотная абляция медленных путей АВ-соединения.

Приблизительно с 2010 г. (65 лет) пациентку стала беспокоить одышка при умеренной физической нагрузке.

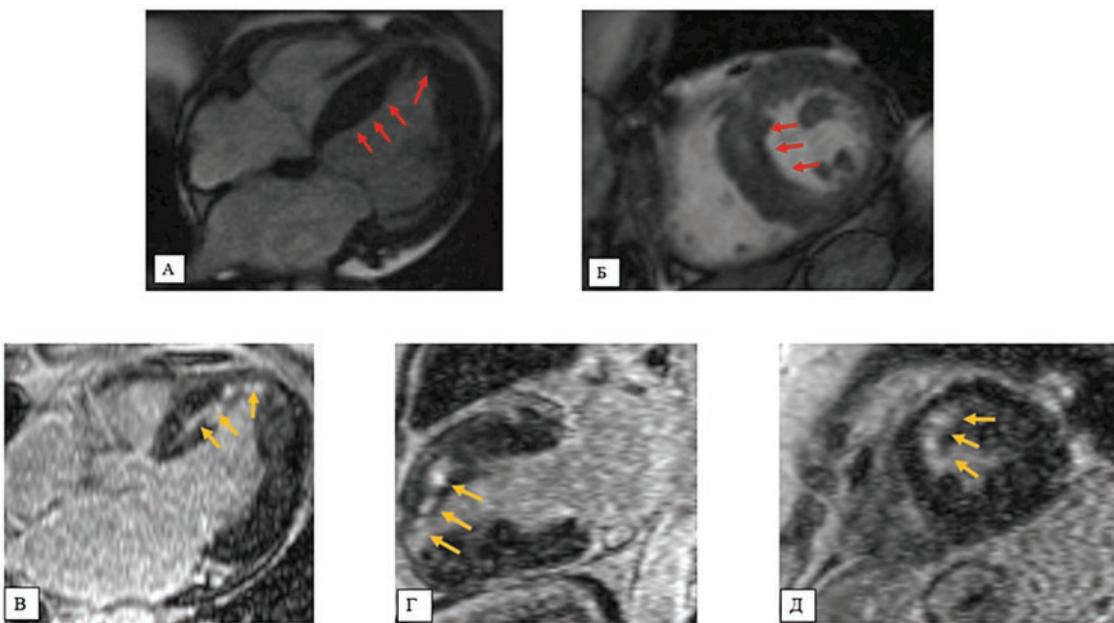
В июле 2019 г. (74 года) возникла интенсивная давящая боль за грудиной с иррадиацией в левую руку, сопровождавшиеся синкопальным состоянием. Бригадой скорой медицинской помощи на ЭКГ зарегистрирована элевация сегмента ST в отведениях V1-V3 до 0,3 мВ. В госпитальных условиях выпол-

нена коронароангиография, по результатам которой верифицирован стеноз до 75% в проксимальной части передней межжелудочковой артерии. Проведены ангиопластика и стентирование в зоне поражения. В анализах крови наблюдалось значимое повышение уровня тропонина I, NT-проБНР до 961 пг/мл, общего холестерина до 7,8 ммоль/л и холестерина липопротеинов низкой плотности до 4,9 ммоль/л. По данным ЭхоКГ обнаружены гипокинез миокарда передне-перегородочной области ЛЖ, а также асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с преимущественным утолщением апикальных сегментов (толщина МЖП 1,6 см, толщина задней стенки 1,4 см, индекс массы миокарда 160 г/м²), дилатация ЛП (ПЗР 5,0 см, объем 120 мл) и ДД ЛЖ I типа (нарушенная релаксация) при сохраненной глобальной сократимости ЛЖ (ФВ 56%) и отсутствии расширения его полости. Пациентка выписана с диагнозом «ишемическая болезнь сердца: острый инфаркт миокарда, необструктивная гипертрофическая КМП (ГКМП)» на терапии: бисопролол 5 мг/сут., лизиноприл 20 мг/сут., ацетилсалicyловая кислота 75 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. (прием в течение 1 года) и розувастатин 40 мг/сут.

В декабре 2021 г. (76 лет) по результатам ЭхоКГ в динамике зафиксированы прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ (толщина МЖП 1,9 см, толщина задней стенки 1,8 см, индекс массы миокарда 180 г/м²), дилатация предсердий (ПЗР ЛП 5,3 см, объем ЛП 145 мл, объем ПП 90 мл), усугубление ДД ЛЖ до II типа (псевдонормализация), митральная регургитация 2 степени и признаки ЛГ (СДЛА 45 мм рт.ст.). Была выполнена МРТ сердца с гадолинием, по данным которой также описаны крупные интрамиокардиальные участки заместительного фиброза в миокарде переднеперегородочных сегментов и верхушки ЛЖ (рис. 3). К лечению добавлены спиронолактон 25 мг/сут. и торасемид 5 мг/сут. До настоящего момента самочувствие пациентки остается стабильным.

Сестра probanda 55 лет, гипертенического телосложения, рост 170 см, вес 111 кг, ИМТ 38,4 кг/м². В январе 2010 г. (40 лет) при плановой регистрации ЭКГ впервые были выявлены АВ-блокада I степени и нарушения реполяризации миокарда (элевация сегмента ST в отведениях I, aVL, V1-V3 до 0,1 мВ, ко-сонисходящая депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 0,05 мВ, слабоотрицательный зубец T в отведениях I, aVL).

В марте 2022 г. (52 года) развился приступ учащенного неритмичного сердцебиения, сопровождавшийся чувством тяжести в груди. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи. На ЭКГ впервые зарегистрирован пароксизм тахисистолической ФП; ранее описанные изменения реполяризации миокарда расценены как остро возникшие, по причине чего пациентка госпитализирована в стационар с предварительным диагнозом «острый коронарный синдром». Синусовый ритм был восстановлен на фоне внутри-



А, Б — кино-режим, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Б** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ; **В-Д** — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: **В** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Г** — длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция, **Д** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ.

Асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной миокарда базальных и средних сегментов МЖП до 1,7-1,9 см. Гипертрофия апикальных сегментов всех стенок ЛЖ до 1,0-1,2 см. Глобальная сократимость ЛЖ не снижена (ФВ ЛЖ 79%). Нарушений сегментарной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. В миокарде всех переднеперегородочных сегментов, а также в области верхушки ЛЖ визуализируются крупные интрамиокардиальные участки контрастирования. Красными стрелками указаны гипертрофированные сегменты МЖП и апикальной области ЛЖ. Оранжевыми стрелками указаны зоны контрастирования. ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса

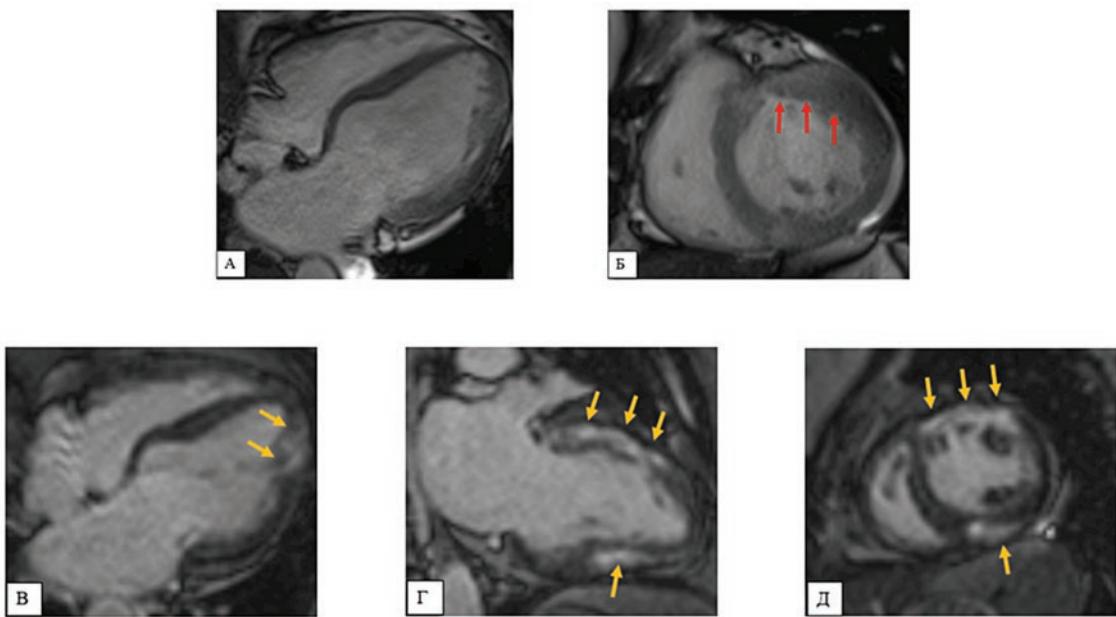
Рисунок 3. МРТ сердца матери probanda

венного введения амиодарона 300 мг. Проведена коронароангиография, по результатам которой гемодинамически значимое поражение коронарных артерий отсутствовало. В анализах крови наблюдалось незначительное повышение уровня тропонина I, NT-proBNP до 431 пг/мл. По данным ЭхоКГ верифицированы зоны гипокинеза миокарда передней и нижней стенок ЛЖ и МЖП, утолщение стенок ЛЖ (толщина МЖП 1,1 см, толщина задней стенки 1,0 см, индекс массы миокарда 89 г/м²), расширение ЛП (ПЗР 4,3 см, объем 85 мл) и ДД ЛЖ II типа (псевдонормализация) при сохраненной систолической функции ЛЖ (ФВ 55%) и отсутствии дилатации его полости. По результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру зафиксирована 1 пробежка желудочковой тахикардии из 3 комплексов с частотой сокращений желудочков 105 уд/мин. Выписана с назначениями: бисопролол 2,5 мг/сут., эналаприл 2,5 мг/сут., эplerенон 25 мг/сут., дабигатран 300 мг/сут., клопидогрел 75 мг/сут. (прием в течение 1 года) и розувастатин 40 мг/сут.

В ноябре 2024 г. (54 года) выполнена ЭхоКГ в динамике, которая позволила обнаружить дальнейшее

расширение ЛП (ПЗР 5,0 см, объем 105 мл) и дилатацию ЛЖ (КДР 5,6 см, КДО 154 мл). По данным МРТ сердца с гадолинием также были выявлены асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ (максимальная толщина миокарда базального переднего сегмента 1,5 см, толщина миокарда других сегментов до 1,1 см, индекс массы миокарда 74 г/м²) и распространенный крупноочаговый субэпикардиально-интрамиокардиальный фиброз ЛЖ некоронарогенной природы (около 20% массы миокарда ЛЖ); рубцовое поражение миокарда в рамках постинфарктного кардиосклероза описано не было (рис. 4). Таким образом, установлен диагноз «КМП: смешанный фенотип», к терапии добавлены дапаглифлозин 10 мг/сут. и торасемид 2,5 мг/сут. Состояние пациентки остается удовлетворительным.

Племянник probanda 29 лет, нормостенического телосложения, рост 197 см, вес 95 кг, ИМТ 24,5 кг/м². Жалоб не предъявлял. Обследован в апреле 2025 г. (29 лет), в частности, проведена ЭхоКГ, по результатам которой верифицированы незначительное расширение левых камер сердца (КДР ЛЖ 5,6 см, КДО



А, Б — кино-режим, SSFP-последовательность: **А** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Б** — короткая ось на уровне базальных сегментов ЛЖ; (**В-Д**) — отсроченное контрастирование, IR-последовательность с подавлением сигнала от миокарда: **В** — длинная ось ЛЖ, 4-камерная проекция, **Г** — длинная ось ЛЖ, 2-камерная проекция, **Д** — короткая ось на уровне средних сегментов ЛЖ.

Умеренная асимметричная гипертрофия миокарда ЛЖ с максимальной толщиной базального сегмента передней стенки до 1,5 см, остальные стенки толщиной до 1,1 см. Индексированная масса миокарда ЛЖ 74 г/м². Глобальная сократимость ЛЖ не снижена (ФВ ЛЖ 57%). Нарушений сегментарной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено. ЛП расширено до 5,6×6,5 см. Распространенное крупноочаговое субэпикардиально-интрамиокардиальное контрастирование базальных и средних сегментов нижней и передней стенок ЛЖ с распространением на перегородочные сегменты, а также апикальных сегментов нижней и боковой стенок ЛЖ. Красными стрелками указаны зоны контрастирования. Оранжевыми стрелками указаны зоны контрастирования.

ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ — фракция выброса

Рисунок 4. МРТ сердца сестры probанда

ЛЖ 172 мл, ПЗР ЛП 4,2 см, объем ЛП 80 мл) и утолщение стенок ЛЖ (толщина МЖП 1,1 см, толщина задней стенки 1,1 см, индекс массы миокарда 85 г/м²). На ЭКГ впервые зафиксирована АВ-блокада I степени. Учитывая регулярные занятия спортом (футбол), пациенту рекомендовано ограничить физическую нагрузку с последующим динамическим наблюдением.

В рамках семейного скрининга комплексное кардиологическое обследование было выполнено детям probанда (дочь 29 лет, два сына — одногодцевых близнецов 24 лет) и племяннице probанда 22 лет — по данным ЭхоКГ, ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру клинически значимой патологии не обнаружено.

Также известно, что дядя probанда по материнской линии внезапно скончался в возрасте 51 года.

Генетический семейный скрининг

Всем обследованным родственникам probанда проведено секвенирование по Сэнгеру для под-

тверждения двух вариантов, выявленных у probанда. Вероятно патогенный вариант гена *MYBPC3* (rs727503195, c.1790G>A, p.Arg597Gln) обнаружен у матери, сестры, сыновей и племянников probанда. Вариант гена *DSP* (rs200473206, c.273+5G>A) с неизвестным клиническим значением у родственников верифицирован не был.

Обсуждение

В настоящее время стало очевидно, что *MYBPC3*-ассоциированная КМП характеризуется значимой фенотипической гетерогенностью, которая выражается в обширном спектре клинических проявлений: от отсутствия структурной и функциональной патологии миокарда и малосимптомного фенотипа до тяжелого течения болезни с ранней манифестиацией, прогрессирующей сердечной недостаточностью, жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца и ВСС

[3, 5, 8, 13, 14, 16, 17]. При этом значительная вариативность пенетрантности и экспрессивности заболевания отмечается не только у пациентов с разными вариантами гена *MYBPC3*, но и у кровных родственников, имеющих один и тот же патогенный или вероятно патогенный вариант, что находит отражение и в представленном клиническом наблюдении [3, 14, 16, 17]. Аналогично в систематическом обзоре B. J. Maron и соавт. был описан случай семьи с гипертрофическим фенотипом и вариантом гена *MYBPC3*: отцу 62 лет выполнена имплантация кардиовертера-дефибриллятора в 58 лет по причине наличия верхушечной аневризмы ЛЖ; у сына 37 лет отмечалась симптомная обструкция выносящего тракта ЛЖ, в связи с чем в 33 года проведена септальная миоэктомия; старшей дочери 33 лет имплантирован кардиовертер-дефибриллятор в 25 лет по поводу выраженной гипертрофии миокарда ($>3,0$ см) с шоковой терапией в 31 год; младшая дочь 29 лет была клинически здорова («генотип+/фенотип-») [16].

Исходя из того, что пациенты, которые имеют аналогичные варианты гена *MYBPC3*, отличаются выраженной гетерогенностью клинико-морфологических проявлений, характеристики фенотипа, вероятно, зависят от сложного взаимодействия различных детерминант. Вариант гена *MYBPC3* бесспорно выступает как ключевое условие и основа для развития КМП, но, несмотря на это, на особенности течения и прогноза болезни могут оказывать влияние иные аспекты, такие как генетический фон, то есть наличие вариантов других генов, эпигенетические причины, в частности, факторы окружающей среды и неизвестные до настоящего времени модификаторы [3, 17]. Так, в описанном наблюдении probанд, помимо варианта гена *MYBPC3* (rs727503195, с.1790G>A, p.Arg597Gln), имел редкий вариант гена *DSP* (rs200473206, с.273+5G>A) с неизвестным клиническим значением, который потенциально мог влиять на фенотип заболевания.

В подавляющем большинстве случаев для КМП, ассоциированной с вариантами гена *MYBPC3*, типичен неблагоприятный прогноз, однако можно выделить факторы, определяющие более тяжелое течение болезни [3, 8]. В первую очередь к таковым маркерам фенотипа относится возраст пациентов, поскольку варианты гена *MYBPC3* связаны с преимущественно поздним дебютом КМП [3, 8, 17]. Представленный случай также подчеркивает описанную ранее особенность: мать probanda имела клиническую манифестацию в старшем возрасте, тогда как сыновья и племянница probanda молодого возраста остаются бессимптомными, и у них отсутствует структурно-функциональная патология миокарда. Тем временем у племянника probanda обнаружены лишь незначительные утолщение стенок ЛЖ и расширение левых камер сердца, которые могут отражать не только начальные стадии болезни, но и фиксироваться вследствие регулярных спортивных тренировок и требуют динамического наблюдения.

Другим модификатором фенотипа является гендерная специфика *MYBPC3*-ассоциированной КМП. Литературные данные последних лет свидетельствуют о том, что более высокая пенетрантность, ранний дебют симптоматики и неблагоприятные клинические исходы регистрируются у пациентов мужского пола [3, 14, 17-19]. Это было продемонстрировано в исследовании M. Fabiani и соавт., где участвовали 1108 пациентов с ГКМП и вариантами гена *MYBPC3*. В изучаемой когорте заболевание чаще дебютировало в молодом возрасте у мужчин, также они отличались более выраженной пенетрантностью и худшими исходами болезни [19]. Это находит отражение и в представленном клиническом наблюдении, где у probanda мужского пола отмечалась манифестация в сравнительно раннем возрасте, были выявлены вовлечение обоих желудочков со значительным фиброзом миокарда, резкое ухудшение как систолической, так и диастолической функции желудочков и значимые нарушения ритма и проводимости с наступлением ВСС в 51 год. В свою очередь, мать probanda в возрасте 80 лет имеет малосимптомный фенотип, для сестры probanda также характерен относительно удовлетворительный клинический статус.

Преобладающим морфологическим выражением патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *MYBPC3* выступает ГКМП [3-6, 8-10, 16, 17, 20, 21]. Однако, принимая во внимание гетерогенность проявлений, аналогичные варианты гена *MYBPC3* описаны и при других видах ремоделирования миокарда. Так, согласно данным литературы, варианты гена *MYBPC3* наблюдаются при дилатационной КМП с частотой от $<1\%$ до 2% случаев [11]. Вместе с тем нельзя исключить, что дилатационный паттерн может являться не только независимым видом ремоделирования при вариантах гена *MYBPC3*, но и отражать один из этапов клинического континуума заболевания, когда первично развивается гипертрофия миокарда, а далее сердце становится гипокинетическим и затем дилатированным вследствие гибели кардиомиоцитов и заместительного фиброза [17]. Наряду с этим, с меньшей вероятностью варианты гена *MYBPC3* могут быть обнаружены при рестриктивной КМП, а также синдроме некомпактного миокарда ЛЖ, который характеризуется значимой генетической вариативностью [3, 11, 13]. В описанном клиническом наблюдении у probanda был выявлен смешанный фенотип в виде гипертрофического типа ремоделирования, синдрома некомпактного миокарда и расширения всех камер сердца. У матери probanda верифицирована изолированная ГКМП с особым вовлечением апикальных сегментов, а сестра probanda имеет сочетание гипертрофического фенотипа и дилатации левых отделов сердца, что наглядно демонстрирует гетерогенность морфологических проявлений *MYBPC3*-ассоциированной КМП.

Заключение

Несмотря на большой научный интерес и значительное количество выполненных исследований, имеющиеся в настоящий момент данные не позволяют в полной мере объяснить столь высокую вариабельность фенотипа *MYBPC3*-связанной КМП. Неоднозначность стратификации риска и определения прогноза, затруднения при выборе тактики ведения таких пациентов существенно ухудшают качество оказываемой медицинской помощи. В совокупности это формирует потребность в дальнейших исследованиях с целью установить более четкую корреляцию между генотипом и фенотипом заболевания.

References / Литература

- Wang Y, Jia H, Song J. Accurate Classification of Non-ischemic Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep.* 2023;25(10):1299-317. DOI:10.1007/s11886-023-01944-0.
- Myasnikov RP, Kuzina NN, Nefedova DA, et al. Desmoplakin and features of desmoplakin cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(11):5648 (In Russ.) [Мясников Р.П., Кузина Н.Н., Нефедова Д.А. и др. Десмоплакин и особенности течения десмоплакиновой кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):5648]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5648.
- Tuduraci BS, Závoi A, Leonte A, et al. An Update on *MYBPC3* Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10510. DOI:10.3390/ijms241310510.
- Helms AS, Thompson AD, Glazier AA, et al. Spatial and Functional Distribution of *MYBPC3* Pathogenic Variants and Clinical Outcomes in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(5):396-405. DOI:10.1161/CIRCGEN.120.002929.
- Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al. Hypertrophic cardiomyopathy mutations in *MYBPC3* dysregulate myosin. *Sci Transl Med.* 2019;11(476):eaat1199. DOI:10.1126/scitranslmed.aat1199.
- Helms AS, Tang VT, O'Leary TS, et al. Effects of *MYBPC3* loss-of-function mutations preceding hypertrophic cardiomyopathy. *JCI Insight.* 2020;5(2):e133782. DOI:10.1172/jci.insight.133782.
- Zou X, Ouyang H, Lin F, et al. *MYBPC3* deficiency in cardiac fibroblasts drives their activation and contributes to fibrosis. *Cell Death Dis.* 2022;13(11):948. DOI:10.1038/s41419-022-05403-6.
- Ananthamohan K, Stelzer JE, Sadayappan S. Hypertrophic cardiomyopathy in *MYBPC3* carriers in aging. *J Cardiovasc Aging.* 2024;4(1):9. DOI:10.20517/jca.2023.29.
- Marian AJ. Molecular Genetic Basis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2021;128(10):1533-53. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318346.
- Velicki L, Jakovljevic DG, Preveden A, et al. Genetic determinants of clinical phenotype in hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):516. DOI:10.1186/s12872-020-01807-4.
- Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;144(1):7-19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
- Sheridan C. Genetic medicines aim straight for the heart. *Nat Biotechnol.* 2023;41(4):435-7. DOI:10.1038/s41587-023-01745-4.
- Myasnikov RP, Kulikova AV, Meshkov AN, et al. The combination of left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy in one family with a pathogenic variant in the *MYBPC3* gene (rs397516037). *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):4115 (In Russ.) [Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н. и др. Сочетание некомпактного миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии в одной семье с патогенным вариантом нуклеотидной последовательности в гене *MYBPC3* (rs397516037). Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4115]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4115.
- Vodnjov N, Maver A, Teran N, et al. Clinical Outcome of Hypertrophic Cardiomyopathy in Probands with the Founder Variant c.913_914del in *MYBPC3*: A Slovenian Cohort Study. *J Cardiovasc Transl Res.* 2025;18(1):110-20. DOI:10.1007/s12265-024-10551-5.
- Meshkov AN, Myasnikov RP, Kiseleva AV, et al. Genetic landscape in Russian patients with familial left ventricular noncompaction. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1205787. DOI:10.3389/fcmcv.2023.1205787.
- Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(4):372-89. DOI:10.1016/j.jacc.2021.12.002.
- Nefedova DA, Myasnikov RP, Kulikova OV, et al. *MYBPC3*-associated cardiomyopathy: features of the course and prospects for specific therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024;23(12):4257 (In Russ.) [Нефедова Д.А., Мясников Р.П., Куликова О.В. и др. *MYBPC3*-ассоциированная кардиомиопатия: особенности течения и перспективы специфической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4257]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-4257.
- Adalsteinsdottir B, Burke M, Maron BJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in myosin-binding protein C (*MYBPC3*) Icelandic founder mutation carriers. *Open Heart.* 2020;7(1):e001220. DOI:10.1136/openhrt-2019-001220.
- Fabiani M, Micolonghi C, Caroselli S, et al. *MYBPC3* c.2309-2A>G: exploring a founder variant in Italian hypertrophic cardiomyopathy patients. *Eur J Hum Genet.* 2025. DOI:10.1038/s41431-025-01873-2.
- Glazier AA, Thompson A, Day SM. Allelic imbalance and haploinsufficiency in *MYBPC3*-linked hypertrophic cardiomyopathy. *Pflugers Arch.* 2019;471(5):781-93. DOI:10.1007/s00424-018-2226-9.
- Carrier L. Targeting the population for gene therapy with *MYBPC3*. *J Mol Cell Cardiol.* 2021;150:101-8. DOI:10.1016/j.yjmcc.2020.10.003.

Сведения об Авторах/About the Authors

Нефедова Дафья Антоновна [Darya A. Nefedova]

eLibrary SPIN 5997-4157, ORCID 0009-0000-3777-143X

Мясников Роман Петрович [Roman P. Myasnikov]

eLibrary SPIN 3154-4652, ORCID 0000-0002-9024-5364

Куликова Ольга Викторовна [Olga V. Kulikova]

eLibrary SPIN 3531-7321, ORCID 0000-0002-3138-054X

Киселева Анна Витальевна [Anna V. Kiseleva]

eLibrary SPIN 5041-5222, ORCID 0000-0003-4765-8021

Информированное согласие. У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Отношения и Деятельность. Статья выполнена в рамках государственного задания «Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы».

Relationships and Activities. State assignment "Development of a model for predicting the penetrance and expressivity of causal variants of hereditary monogenic diseases of the cardiovascular system".

Мешков Алексей Николаевич [Alexey N. Meshkov]

eLibrary SPIN 6340-5187, ORCID 0000-0001-5989-6233

Гагарина (Рыжкова) Евгения Викторовна [Evgenia V. Ryzhkova]

eLibrary SPIN 8950-7148, ORCID 0000-0003-3629-0591

Мершина Елена Александровна [Elena A. Mershina]

eLibrary SPIN 6897-9641, ORCID 0000-0002-1266-4926

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

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

СМЕЖНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ

Синдром поликистозных яичников с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Друк И. В.^{1*}, Савчук Е. А.², Мамедов М. Н.²

¹ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

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

Цель. Дать определение и рассмотреть основные патогенетические механизмы синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и его связь с кардиометаболическими факторами риска.

Материал и методы. Материал для несистематического обзора исследований был собран из рецензируемых статей, опубликованных в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и других библиографических базах данных с 2006 по 2024 гг. с использованием терминов: синдром поликистозных яичников, кардиометаболические факторы риска, фенотипы, сердечно-сосудистые заболевания.

Результаты. Популяционные исследования свидетельствуют, что риск артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний повышен в сравнении с популяцией только в группе репродуктивного возраста. Повышенный риск ССЗ в наиболее молодом возрасте (дети, подростки) может быть ассоциирован с наличием СПКЯ у матери. Переход в менопаузу, вероятно, не связан с ухудшением кардиометаболического профиля, что может быть связано с улучшением фенотипических признаков СПКЯ с возрастом. Кардиометаболический риск варьируется в зависимости от фенотипа СПКЯ, что может служить основанием для нового классификационного подхода к СПКЯ. Исследования mendelian randomization демонстрируют, что не сам СПКЯ, а связанные с ним признаки (ожирение, гиперандrogenез), вероятно, объясняют эпидемиологическую связь между СПКЯ и кардиометаболическими заболеваниями. Согласно опубликованным международным рекомендациям по лечению СПКЯ, у женщин с СПКЯ следует регулярно оценивать общий риск ССЗ для индивидуализации терапии.

Заключение. Женщины с СПКЯ имеют повышенный риск ССЗ и кардиометаболических расстройств в сравнении с общей популяцией, однако степень риска может зависеть от фенотипа СПКЯ и возрастного периода. Необходимы дополнительные исследования, в том числе в разных возрастных группах (подростки, репродуктивный возраст, менопауза, постменопауза), чтобы определить наиболее эффективные способы снижения риска ССЗ, связанных с СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, кардиометаболические факторы риска, фенотипы, прогноз, терапия, сердечно-сосудистые заболевания.



Для цитирования: Друк И. В., Савчук Е. А., Мамедов М. Н. Синдром поликистозных яичников и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2025;21(5):484-491. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3183. EDN: OIAPEY

Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease risk

Druk I. V.^{1*}, Savchuk E. A.², Mamedov M. N.²

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. To define and discuss the main pathogenic mechanisms of polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with cardiometabolic risk factors.

Material and methods. The material for this nonsystematic review was collected from peer-reviewed articles published in PubMed, eLibrary.RU, CyberLeninka, and other research databases from 2006 to 2024 using the following terms: polycystic ovary syndrome, cardiometabolic risk factors, phenotypes, and cardiovascular diseases.

Results. Population studies suggest that the risk of hypertension and cardiovascular diseases is higher in the reproductive age group compared to the general population. An increased risk of cardiovascular diseases in younger individuals (children, adolescents) may be associated with maternal PCOS. The transition to menopause is likely not associated with a deterioration in the cardiometabolic profile, which may be linked to improvements in the phenotypic features of PCOS with age. Cardiometabolic risk varies depending on the PCOS phenotype, which may support a new classification approach to PCOS. Mendelian randomization studies indicate that it is not PCOS itself, but rather the associated factors (obesity, hyperandrogenism), that likely explain the epidemiological link between PCOS and cardiometabolic diseases. According to published international guidelines for the treatment of PCOS, women with PCOS should regularly assess their overall cardiovascular risk in order to individualize therapy.

Conclusion. Women with PCOS are at increased risk for cardiovascular diseases and cardiometabolic disorders compared to the general population. However, the degree of risk may depend on the PCOS phenotype and the stage of life. Further research is needed, including studies in different age groups (adolescents, reproductive age, menopause, postmenopause), to determine the most effective strategies for reducing the cardiovascular disease risk associated with PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, cardiometabolic risk factors, phenotypes, prognosis, therapy, cardiovascular diseases.

For citation: Druk I. V., Savchuk E. A., Mamedov M. N. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2025;21(5):484-491. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3183. EDN: OIAPEY

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

Received/Поступила: 15.04.2025

Review received/Рецензия получена: 17.05.2025

Accepted/Принята в печать: 25.11.2025

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространённая эндокринопатия у женщин репродуктивного возраста. Его распространённость оценивается в 3-20% в зависимости от диагностических критериев и этнической группы, хотя считается, что до 75% случаев остаются недиагностированными [1-3].

Точное понимание факторов риска (ФР) СПКЯ и неблагоприятных последствий СПКЯ имеет решающее значение для улучшения качества оказания помощи пациенткам. Негативное влияние СПКЯ на репродуктивную систему и показатели fertильности не вызывают сомнений. Ассоциация СПКЯ с нерепродуктивными заболеваниями продолжает изучаться. Показана ассоциативная связь СПКЯ со множеством сопутствующих заболеваний, включая депрессию, тревожность [4, 5], рак эндометрия [6], ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, метаболически ассоциированную жировую болезнь печени, артериальную гипертензию (АГ), апноэ во сне, расстройства пищевого поведения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и другие [7-9]. Причинно-следственные связи продолжают активно обсуждаться в отечественной и зарубежной литературе. Высокая распространенность СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста, существенная вероятность наследования [10-12], а также появление тезиса об «эквиваленте СПКЯ» у мужчин [13, 14], на что косвенно указывают данные о наличии метаболических, сердечно-сосудистых и гормональных изменений у родственников мужского пола женщин с СПКЯ, актуализирует проблему клинической значимости СПКЯ и определяет новое направление научных исследований.

Подход к СПКЯ как к трансгенерационному заболеванию, которое возникает в результате реализации генетических и эпигенетических механизмов, действующих протяженно от внутриутробного периода до зрелого возраста, а также данные исследований полигеномных ассоциаций, которые продемонстрировали, что «локусы СПКЯ» определяют менее 10% наследуемости, свидетельствует о возможности управления заболеванием [15, 16]. Кроме того, экологические и эпигенетические механизмы могут играть важную роль не только в этиопатогенезе СПКЯ, но и в формировании повышенного риска развития кардиометаболических расстройств и других ассоциированных состояний, что определяет перспективы лечебно-профилактических вмешательств. У женщин с известным СПКЯ скрининг и лечение кардиометаболических ФР и/или заболеваний должны быть включены в концепцию лечения СПКЯ, как вмешательства, снижающие риск ССЗ [17].

Цель обзорной статьи — оценка связи СПКЯ с кардиометаболическими ФР и оценка риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Методология исследования

Выполнен нарративный обзор, поиск рецензируемых статей проводился в PubMed, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и других библиографических базах данных с 2006 по 2024 гг. В этом временном интервале опубликованы основные клинические исследования по изучаемой проблеме. Использовались такие поисковые термины, как: «синдром поликистозных яичников», «кардиометаболические факторы риска», фенотипы, сердечно-сосудистые заболевания.

Результаты

Эпидемиология кардиометаболических факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СПКЯ разных возрастных групп

Ряд исследований показал, что СПКЯ связан с повышенным риском ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульт, независимо от индекса массы тела (ИМТ) и традиционных ФР. Возможная причина неоднозначных выводов заключается в неоднородности анализируемых групп. Известно, что на разных этапах жизни фенотип СПКЯ может меняться, что требует индивидуального подхода к диагностике и лечению. С возрастом СПКЯ из «репродуктивного» заболевания превращается в нарушение обмена веществ. Ключевым фактором при сопоставлении эпидемиологических исследований является возраст участниц. Одно из затруднений, мешающих проводить анализ современной литературы, посвященной возрастным аспектам СПКЯ и ССЗ, — неоднородность критериев формирования групп сравнения: в качестве критерия может выступать возраст пациенток без соотнесения с гормональными периодами (репродуктивный период, перименопауза, менопауза, постменопауза). Так, в недавно опубликованном метаанализе пяти баз данных изучался риск ССЗ среди женщин с СПКЯ. Было показано, что риск ССЗ был значительно выше у женщин с СПКЯ во всех возрастных группах (объединённый относительный риск (RR) 1,51, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,36-1,69) и у женщин в возрасте от 10 до 54 лет (RR 1,37, 95% ДИ 1,17-1,59). В глобальном масштабе с 1990 по 2019 гг. число случаев ССЗ, связанных с СПКЯ, у женщин всех возрастов выросло с 102 530 до 235 560. При этом ежегодный прирост заболеваемости ССЗ, связанной с СПКЯ, в возрастной группе от 10 до 54 лет (0,49%, 0,41-0,56) оказался выше, чем в целом по возрастной группе (0,34, 0,27-0,42). Авторы сделали вывод, что у женщин с СПКЯ значительно повышен риск ССЗ, особенно в возрасте до 55 лет [18].

Репродуктивный возраст

Прежде всего, следует принимать во внимание, что у женщин с СПКЯ репродуктивного возраста распространённость ИБС и цереброваскулярных заболеваний довольно низкая, так как распространённость каждого из них составляет 0,2% у женщин в возрасте 15-44 лет [19].

Ожирение, один из основных модифицируемых ФР кардиометаболических заболеваний, часто сочетается с СПКЯ. Современные данные свидетельствуют о том, что ожирение является скорее модифицирующим, чем причинным фактором СПКЯ. У женщин с СПКЯ чаще встречается нарушение толерантности к глюкозе и СД 2 типа независимо от ИМТ. Кроме того, СД 2 типа диагностировали на 4 года раньше у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами из контрольной группы [20].

В систематическом обзоре и метаанализе 23 исследований, было показано, что у женщин с СПКЯ чаще диагностируют ФР ССЗ, такие как СД 2 типа и АГ, а также более неблагоприятный липидный профиль по сравнению с женщинами без СПКЯ. У женщин с СПКЯ также выше риск нефатальных нарушений мозгового кровообращения, но не ИБС [21]. Так, было показано, что женщины с СПКЯ имели повышенный риск АГ (RR 1,75, 95% ДИ от 1,42 до 2,15), СД 2 типа (RR: 3,00, 95% ДИ от 2,56 до 3,51), более высокую концентрацию общего холестерина в сыворотке крови, более низкую концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности и повышенный риск развития нефатальных цереброваскулярных заболеваний (RR 1,41, 95% ДИ 1,02-1,94) по сравнению с женщинами без СПКЯ [21]. Важно отметить, что по данным недавно опубликованного метаанализа (38 исследований, n=6078) у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ уровни артериального давления и липидов повышенны независимо от ИМТ [22].

В систематическом обзоре и метаанализе (16 исследований, опубликованных до апреля 2018 г.) исследовался сердечно-сосудистый риск у пациенток с СПКЯ разных возрастных групп [23]. Первичными результатами были совокупные показатели сердечно-сосудистых событий (включая ИБС, ССЗ, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардию, сердечную недостаточность) и смертность от ССЗ; вторичными результатами были конкретные ССЗ, включая цереброваскулярные заболевания, ИБС, ИМ. Результаты показали, что совокупный риск ССЗ у пациенток с СПКЯ репродуктивного возраста и у женщин в период менопаузы/старения был выше, чем у здоровых женщин из контрольной группы (совокупное отношение рисков (HR): 1,38, 95% ДИ: 1,12-1,71) и (HR: 1,53, 95% ДИ: 1,15-2,04), соответственно. По сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы, анализ популяционных исследований показал, что риск ССЗ повышался только у пациенток с СПКЯ репродуктивного возраста (в 1,43 раза, 95% ДИ: 1,27, 1,61), в то время как разница не была статистически

значимой при сравнении пациенток с СПКЯ в период менопаузы/старения со здоровыми людьми из контрольной группы (в 1,03 раза, 95% ДИ: 0,41, 2,59). Не было достаточных данных для сравнения частоты смертности от сердечно-сосудистых событий между двумя возрастными группами с СПКЯ [23].

По данным систематического обзора и метаанализа 30 исследований, общая распространённость АГ у женщин репродуктивного возраста и в период менопаузы/старения с СПКЯ была выше, чем в контрольной группе, однако совокупный относительный риск у пациентов с АГ был повышен только у женщин с СПКЯ репродуктивного возраста (в 1,70 раза, 95% ДИ: 1,43-2,07), но не у пациенток в период менопаузы/старения, у которых СПКЯ развился в репродуктивном возрасте. Такие же результаты были получены для подгрупп в популяционных исследованиях. Анализ популяционных исследований показал, что частота АГ у пациенток с СПКЯ в репродуктивном возрасте в 1,76 раза выше, чем у пациенток с СПКЯ в постменопаузе/пожилом возрасте ($p=0,262$). Этот метаанализ подтвердил повышенный риск АГ у пациенток с СПКЯ, но демонстрирует, что этот риск повышен только у женщин репродуктивного возраста: после менопаузы наличие СПКЯ в анамнезе может не быть важным фактором, предрасполагающим к развитию АГ [24].

Следует отметить, что более высокий риск ССЗ в молодом возрасте (дети, подростки) может быть ассоциирован с наличием СПКЯ у матери. Отсутствие согласительных критериев по диагностике СПКЯ в детском и подростковом возрасте не позволяет на сегодняшний день оценить вклад СПКЯ у потомства в формирование повышенного сердечно-сосудистого риска. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении [25, 26].

Менопауза

Менопауза — это этап жизни, который в среднем наступает в возрасте 49 лет [27]. Наряду с нарушениями обмена веществ, инсулинорезистентностью (ИР) СПКЯ традиционно считается основным ФР развития СД 2 типа и ССЗ в более позднем возрасте. В настоящее время не существует диагностических критериев СПКЯ для женщин в пременопаузе и менопаузе, это состояние можно заподозрить при анализе анамнестических данных в случае, если СПКЯ был диагностирован ранее, если в анамнезе были нерегулярные менструальные циклы и гиперандрогенация (ГА), а также/или если в репродуктивном возрасте была выявлена поликистозная морфология яичников. Следует отметить, что естественное течение СПКЯ в перименопаузальном периоде неизвестно. Проспективные наблюдательные исследования естественного течения, определяющие постменопаузальные фенотипы СПКЯ, ограничены [28]. Предполагается, что по мере старения женщин с СПКЯ клинические проявления могут уменьшаться или даже полностью исчезать по мере

уменьшения размера яичников и снижения выработки андрогенов, вследствие чего риск развития СД 2 типа и ИБС может снижаться с возрастом [29, 30]. С другой стороны, у пожилых женщин с низким уровнем эстрadiола после менопаузы возраст и другие традиционные ФР могут затмевать любой дополнительный риск ССЗ, связанный с СПКЯ, в анамнезе (рис.).

В метаанализе Н.Д. Teede и соавт. не было обнаружено статистически значимых различий между женщинами с СПКЯ и без него в отношении ИМ, инсульта, смерти от ССЗ и ИБС. Кроме того, риск развития стенокардии или ИМ у женщин с СПКЯ и без него не различался [32].

Метаанализ 16 исследований, проведённый в 2018 г., показал, что риск ССЗ повышался только у женщин в пременопаузе (отношение шансов (OR) 1,43, ДИ 1,27-1,61), в то время как у женщин с СПКЯ в постменопаузе по сравнению с контрольной группой разница не была статистически значимой (OR 1,03, ДИ 0,41-2,59) [33].

Исследование влияния ГА, оцененное в период перименопаузы, на ССЗ у женщин в возрасте от 70 до 80 лет показало отсутствие связи между уровнем андрогенов и риском ССЗ. В подгруппе женщин с СПКЯ частота ССЗ, инсультов и ИБС была такой же, как у женщин без СПКЯ, сопоставимых по возрасту и ИМТ [34].

В исследовании С. Meun с соавт., в котором приняли участие 200 женщин с СПКЯ в возрасте 45 лет и старше и 200 женщин из контрольной группы того же возраста, распространённость СД 2 типа, метабо-

лический синдром, дислипидемия и рассчитанный 10-летний риск ССЗ не имели значимых различий. Авторы сделали заключение, что женщины среднего возраста с СПКЯ демонстрируют лишь умеренно неблагоприятный кардиометаболический профиль по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста, даже несмотря на увеличение ИМТ и окружности талии [35].

Вопрос о том, приводит ли СПКЯ к значительному увеличению заболеваемости и смертности среди женщин старшего возраста, до сих пор остаётся спорным. Хотя традиционные ФР ССЗ чаще встречаются у женщин с СПКЯ, в настоящее время нет убедительных доказательств того, что у стареющих женщин с СПКЯ повышается риск ССЗ и смертности [31]. Вероятно, переход в менопаузу не связан с ухудшением кардиометаболического профиля у пациенток с СПКЯ, что может быть связано с улучшением фенотипических признаков СПКЯ с возрастом [36].

Риск сердечно-сосудистых заболеваний при различных вариантах СПКЯ

Заболеваемость ССЗ, вероятно, различается не только в зависимости от возраста, но и между различными фенотипами СПКЯ.

СПКЯ подразделяется на четыре фенотипа: (A) олигоановуляция, ГА и поликистоз яичников; (B) олигоановуляция и ГА; (C) гиперандрогения и поликистоз яичников; (D) олигоановуляция и поликистоз яичников [37, 38]. Из четырех фенотипов СПКЯ три являются гиперандrogenными состояниями (A, B, C).

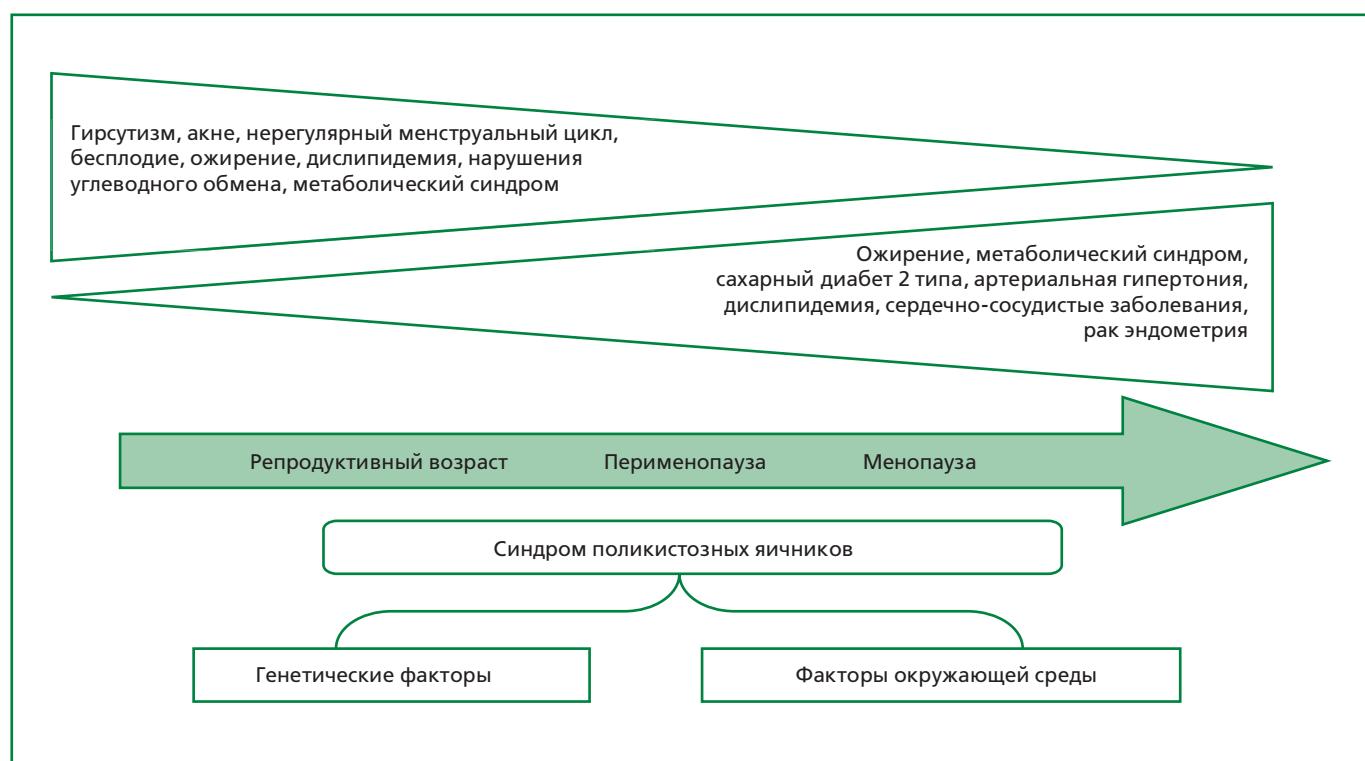


Рисунок. Клинические компоненты СПКЯ в течение жизни. Цитируется с поправками [31], лицензия CC BY-NC-ND 4.0.

Вероятно, все фенотипы могут ассоциироваться с повышенным риском ССЗ, но считается, что фенотип С и особенно фенотип D сопряжены с более низким кардиометаболическим риском. Первый систематический обзор и метаанализ (23 исследования, n=346 486), в котором изучалось влияние отдельных компонентов СПКЯ на риск ССЗ, опубликованный в 2023 г. показал, что у женщин с олигоаменореей/нерегулярными менструациями риск ССЗ, ИБС и ИМ выше, а результаты по ГА были неоднозначными [39]. Так, было продемонстрировано, что с поправкой на ожирение олигоменорея/нарушения менструального цикла были связаны с ССЗ с летальным исходом (RR 1,20, 95% ДИ 1,02-1,43), с ССЗ с летальным или нефатальным исходом (RR 1,25, 95% ДИ 1,03-1,52), с ИБС (RR 1,25, 95% ДИ: 1,03-1,51), с ИМ (RR 1,31, 95% ДИ 1,11-1,55) без связи с цереброваскулярными заболеваниями. Авторы предположили, что основной механизм, лежащий в основе выявленных закономерностей, вероятно, частично связан с ассоциацией между олигоаменореей/нерегулярными менструациями и гиперинсулинемией. Гиперинсулинемия и ИР приводят к ухудшению состояния здоровья, включая ожирение, нарушения углеводного обмена, гипертонию и гипертриглицеридемию, — ФР ССЗ атеросклеротического генеза [39].

Следует отметить, что широко обсуждается существенный недостаток представленной традиционной классификации СПКЯ — игнорирование «метаболического» фенотипирования. СПКЯ можно дополнительно классифицировать на варианты, исходя из оценки массы тела (фенотип с избыточной массой тела/ожирением и фенотип с нормальной массой тела/дефицитом массы тела), и на варианты, исходя из оценки чувствительности к инсулину (фенотип с ИР и фенотип с сохраненной чувствительностью к инсулину) [40]. При этом ИР может присутствовать у 75% пациенток с СПКЯ, имеющих различную массу тела (то есть, независимо от ожирения) [41], а от 16 до 47% женщин с СПКЯ имеют ИМТ $\leq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ («худощавый», «худой» фенотип СПКЯ) [42].

Считается, что кардиометаболический риск, связанный с диагнозом СПКЯ, варьируется в зависимости от наличия различных компонентов синдрома, и это потенциально важно для профилактики и долгосрочного лечения ССЗ у женщин с СПКЯ. Ранее предпринимались попытки классифицировать СПКЯ на основе кластерного анализа всей совокупности клинических параметров. Так, B.G. Stuckey с соавт. продемонстрировал наличие трех кластеров ФР, объясняющих вариативность проявлений СПЯ и кардиометаболических ассоциаций при СПКЯ:

- доминирующие признаки — повышенный ИМТ, ИР, низкий уровень липопротеинов высокой плотности и низкий уровень глобулина, связывающего половые гормоны;

- доминирующие признаки — АГ, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности и гипертриглицеридемия;
- доминирующие признаки — «худощавый» фенотип с повышенным соотношением лютеинизирующего гормона к фолликулостимулирующему гормону, повышенный уровень общего тестостерона.

Показано, что резистентность к инсулину и сопутствующие ей метаболические особенности являются основным компонентом, объясняющим 37% различий в популяции, и, вероятно, определяют риск развития диабета при СПКЯ. ИМТ не являлся значимой переменной в двух других компонентах, которые в совокупности составляли 24% дисперсии. Компонент «дислипидемия/артериальная гипертензия» может указывать на повышенный риск ССЗ. Авторы предположили, что третий компонент, объясняющий 11% дисперсии, хорошо согласуется с профилем СПКЯ, не содержит элементов кардиометаболического риска и может указывать на раннее воздействие андрогенов, приводящее к перестройке гипоталамо-гипофизарной оси в пубертатном периоде [43].

Исследования менделевской рандомизации

СПКЯ ассоциируется с СД 2 типа и ССЗ, однако неясно, являются ли эти ассоциации причинно-следственными. До сих пор неизвестно, в какой степени сам СПКЯ или его распространённые сопутствующие заболевания повышают риск серьёзных неблагоприятных последствий, таких как ССЗ. Этот вопрос имеет большое клиническое значение, учитывая влияние ССЗ на качество и длительность жизни.

При менделевской рандомизации (МР) ФР или воздействие представлены генетическими вариантами этого фактора, которые затем используются в анализе изучаемых переменных для получения неискажённых доказательств причинно-следственной связи между воздействием и интересующим результатом. Завершение полигеномных исследований ассоциаций СПКЯ в когортах азиатского и европейского происхождения сделало возможным использование МР для анализа взаимосвязи между СПКЯ и различными характеристиками и заболеваниями.

В 2021 г. были опубликованы данные МР-исследования с двумя выборками, проведенного с целью изучить связь СПКЯ с СД 2 типа, ИБС и инсультом [44]. Анализ результатов показал, что СПКЯ сам по себе не имеет причинно-следственной связи с СД 2 типа, ИБС или инсультом. Однако некоторые общие признаки СПКЯ (в частности, избыточная масса тела/ожирение) могут объяснять эпидемиологическую связь.

Было продемонстрировано, что генетически обусловленный СПКЯ не связан с риском развития СД 2 типа, ИБС или инсульта. Те же выводы были сделаны при анализе чувствительности, в котором из инструментальной переменной были исключены одно-

нуклеотидные полиморфизмы, связанные с избыточной массой тела, соотношением окружностей талии и бедер с поправкой на ИМТ, уровнем тестостерона. Авторы сделали вывод, что СПКЯ сам по себе не повышает риск развития этих заболеваний. Другие распространённые признаки СПКЯ (ожирение, повышенный уровень тестостерона, низкий уровень глюбулина, связывающего половые гормоны), вероятно, объясняют эпидемиологическую связь между СПКЯ с кардиометаболическими заболеваниями, учитывая, что предыдущие исследования выявили причинно-следственную связь между этими признаками и диабетом и/или ИБС [45]. Эти выводы продолжают находить подтверждение в более свежих МР-исследованиях [46].

Лечение СПКЯ с точки зрения снижения сердечно-сосудистого риска

Специфического лечения СПКЯ не существует, поскольку патофизиология и потенциальные терапевтические цели неясны. Лечение СПКЯ в значительной степени определяется симптоматической терапией и изменением в образе жизни. Лечение женщин с СПКЯ должно быть направлено на устранение конкретных симптомов и подбираться индивидуально. Согласно опубликованным международным рекомендациям по лечению СПКЯ, у женщин с СПКЯ следует регулярно оценивать общий риск ССЗ [47]. Уровень глюкозы в крови натощак или гликозилированного гемоглобина следует оценивать при первичном посещении и при последующих визитах в зависимости от наличия ФР развития СД 2 типа. У женщин с ФР ССЗ, такими как ожирение, избыточный вес, гестационный диабет, СД в семейном анамнезе или АГ, следует проводить скрининг СД 2 типа [47].

Проспективные исследования показывают, что после того, как у женщин с СПКЯ с помощью скрининга выявляют повышенный риск ССЗ, основным подходом должно стать изменение образа жизни, а затем терапия статинами (при наличии дислипидемии, ФР атеросклероза или значительного субклинического атеросклероза) и препаратами, повышающими чувствительность к инсулину (для женщин с ожирением или резистентностью к инсулину [48].

Снижение избыточной массы тела является краеугольным камнем для управления ассоциированными кардиометаболическими заболеваниями и расстройствами. Изменение образа жизни, например, соблюдение здоровой диеты, регулярные физические нагрузки и снижение веса, считаются терапией первой линии для лечения женщин с СПКЯ [38, 49]. Многочисленные исследования показывают, что снижение веса примерно на 5-10% и физические нагрузки положительно влияют на метаболические ФР и улучшают овуляцию.

Фармакологическое лечение в основном основано на применении сенситайзеров инсулина. Наиболее широко используется у женщин с СПКЯ метформин.

Если изменения образа жизни недостаточно, метформин рекомендуется женщинам с СПКЯ и нарушением толерантности к глюкозе для предотвращения развития диабета [38].

Недавно в качестве фармакологических средств для женщин с СПКЯ были предложены агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП1). Кроме того, активно изучаются ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа [50].

Женщинам с СПКЯ, у которых повышен риск развития атеросклеротических ССЗ, следует назначать терапию статинами. Если риск ССЗ неопределен, определение субклинического атеросклероза (наличие бляшек в сонных артериях или уровень кальция в коронарных артериях) может быть полезным инструментом для принятия совместного решения о начале терапии статинами [51]. Другие препараты, такие как метформин и АрГПП1, также могут быть полезны для снижения риска ССЗ. Однако, большинство исследований в когорте женщин с СПКЯ имеют короткий период наблюдения, что недостаточно для оценки влияния фармакотерапии на прогноз ССЗ.

Бариатрическая хирургия может рассматриваться в качестве метода лечения у женщин с СПКЯ при морбидном ожирении ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$) или умеренном ожирении ($\text{ИМТ} \geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$) с сопутствующими заболеваниями. Некоторые исследования показали, что у таких женщин после операции нормализуется обмен веществ и улучшается fertильность. Дополнительные кардиометаболические риски, такие как дислипидемия и синдром обструктивного аппенеоза сне, требуют лечения в соответствии с соответствующими стандартами медицинской помощи [52].

Заключение

У женщин с СПКЯ повышен риск развития основных ФР ССЗ в репродуктивный период: ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, СД, дислипидемии и метаболический синдром. Однако неясно, сохраняются ли эти риски после наступления менопаузы. Кроме того, женщины с СПКЯ имеют разные фенотипы, которые могут по-разному влиять на ССЗ. При оценке риска ССЗ у этих женщин следует учитывать фенотип СПКЯ. Будущие лонгитюдные исследования с чётко определёнными критериями СПКЯ и новыми генетическими методиками могут помочь определить взаимосвязь и причинно-следственную связь. Тем не менее, скрининг риска ССЗ остается критически важным в этой популяции пациентов, поскольку улучшения метаболического профиля и снижения риска ССЗ можно достичь при сочетании модификации образа жизни и фармакотерапии. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить наиболее эффективные способы снижения риска ССЗ, связанных с СПКЯ.

Отношения и Деятельность. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Relationships and Activities. Funding: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia; Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia.

References/Литература

- Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, et al. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):2589. DOI:10.3390/ijerph15112589.
- Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endo Soc.* 2019;3(8):1545-73. DOI:10.1210/jes.2019-00078.
- Yasmin A, Roychoudhury S, Paul Choudhury A, et al. Polycystic Ovary Syndrome: An Updated Overview Foregrounding Impacts of Ethnicities and Geographic Variations. *Life (Basel).* 2022;25(12):1974. DOI:10.3390/life12121974.
- Rodriguez-Paris D, Remlinger-Molenda A, Kurzawa R, et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr Pol.* 2019;53(4):955-66. DOI:10.12740/PP/OnlineFirst/93105.
- Dokras A, Stener-Victorin E, Yıldız BO, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;109(5):888-99. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.01.038.
- Li Z, Wang YH, Wang LL, et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: An updated meta-analysis. *Scott Med J.* 2022;67(3):109-20. DOI:10.1177/00369330221107099.
- Aversa A, La Vignera S, Rago R, et al. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:156. DOI:10.3389/fendo.2020.00516.
- Kakoli NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update.* 2018;24(4):455-67. DOI:10.1093/humupd/dmy007.
- Burnatowska E, Wikarek A, Oboza P, et al. Emotional Eating and Binge Eating Disorders and Night Eating Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome-A Vicious Circle of Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2023;15(2):295. DOI:10.3390/nu15020295
- Mimouni NEH, Paiva I, Barbotin AL, et al. Polycystic ovary syndrome is transmitted via a transgenerational epigenetic process. *Cell Metab.* 2021;33(3):513-30.e8. DOI:10.1016/j.cmet.2021.01.004.
- Risal S, Pei Y, Lu H, et al. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019; 25(12):1894-904. DOI:10.1038/s41591-019-0666-1.
- Louwers YV, Visser JA, Dunaif A, Laven JSE. Polycystic ovary syndrome: origins and implications: Genetics of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Reproduction.* 2025;170(5):e250126. DOI:10.1530/REP-25-0126.
- di Clemente N, Racine C, Rey RA. Anti-Müllerian Hormone and Polycystic Ovary Syndrome in Women and Its Male Equivalent. *Biomedicines.* 2022;10(10):2506. DOI:10.3390/biomedicines10102506.
- Zhu J, Pujol-Gualdo N, Wittemans LBL, et al. Evidence From Men for Ovary-independent Effects of Genetic Risk Factors for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(4):e1577-e1587. DOI:10.1210/clinem/dgab838.
- Welt CK. Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: What is New? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):71-82. DOI:10.1016/j.ecl.2020.10.006.
- Day F, Karaderi T, Jones MR, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genet.* 2018;14(12):e1007813. DOI:10.1371/journal.pgen.1007813. Erratum in: *PLoS Genet.* 2019;15(12):e1008517. DOI:10.1371/journal.pgen.1008517.
- van Baal L, Tan S. Das polyzystische Ovarsyndrom als genderspezifischer kardiometabolischer Risikofaktor [Polycystic ovary syndrome as a gender-specific cardiometabolic risk factor]. *Inn Med (Heidelb).* 2023;64(7):642-8. German. DOI:10.1007/s00108-023-01529-7.
- Wan Z, Zhao J, Ye Y, et al. Risk and incidence of cardiovascular disease associated with polycystic ovary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(13):1560-70. DOI:10.1093/europc/zwae066.
- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1357-63. DOI:10.1210/jc.2005-2430.
- Louwers YV, Laven JSE. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. *Ther Adv Reprod Health.* 2020;14:2633494120911038. DOI:10.1177/2633494120911038.
- Wekker V, van Dammen L, Koning A, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):942-60. DOI:10.1093/humupd/dma029.
- Zhuang C, Luo X, Wang W, et al. Cardiovascular Risk According to Body Mass Index in Women of Reproductive Age With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:822079. DOI:10.3389/fcvm.2022.822079.
- Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, et al. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):12-23. DOI:10.1080/09513590.2019.1650337.
- Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, et al. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):23. DOI:10.1186/s12958-020-00576-1.
- Yang F, Wang Z, Sørensen HT, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and Offspring's Risk of Cardiovascular diseases in Childhood and Young Adulthood. *Nat Commun.* 2024;15(1):10414. DOI:10.1038/s41467-024-54795-w.
- Shawky NM. Cardiovascular disease risk in offspring of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:977819. DOI:10.3389/fendo.2022.977819.
- Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T. Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell.* 2023;186(19):4038-58. DOI:10.1016/j.cell.2023.08.016.
- Helvacı N, Yıldız BO. Polycystic ovary syndrome and aging: Health implications after menopause. *Maturitas.* 2020;139:12-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2020.05.013.
- Carmina E, Lobo RA. Is There Really Increased Cardiovascular Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome? *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(11):1385-8. DOI:10.1089/jwh.2018.7162.
- Azziz R. Does the risk of diabetes and heart disease in women with polycystic ovary syndrome lessen with age? *Fertil Steril.* 2017;108(6):959-60. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.09.034.
- Çelik Ö, Köse MF. An overview of polycystic ovary syndrome in aging women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2021;22(4):326-33. DOI:10.4274/jtgg.galenos.2021.2021.0077.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18. DOI:10.1093/humrep/dey256. Erratum in: *Hum Reprod.* 2019;34(2):388. DOI:10.1093/humrep/dey363.
- Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(2):169-84. DOI:10.1111/cen.13477.
- Meun C, Franco OH, Dhana K, et al. High Androgens in Postmenopausal Women and the Risk for Atherosclerosis and Cardiovascular Disease: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1622-30. DOI:10.1210/jc.2017-02421.
- Meun C, Gunning MN, Louwers YV, et al.; CREW consortium. The cardiovascular risk profile of middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;92(2):150-8. DOI:10.1111/cen.14117.
- Helvacı N, Yıldız BO. Cardiovascular health and menopause in aging women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15(1):29-39. DOI :10.1080/17446651.2020.1719067.
- Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2019; 71(3):211-23. DOI:10.23736/S0026-4784.19.04404-6.
- Adamyan LV, Andreeva EN, Absattarova YuS, et al. Clinical guidelines for Polycystic ovary syndrome. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(2):112-27. (In Russ.) [Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсаттарова Ю.С. и др. Клинические рекомендации "Синдром поликистозных яичников". Проблемы Эндокринологии. 2022;68(2):112-27]. DOI:10.14341/probl2874.
- Lo ACQ, Lo CCW, Oliver-Williams C. Cardiovascular disease risk in women with hyperandrogenism, oligomenorrhea/menstrual irregularity or polycystic ovaries (components of polycystic ovary syndrome): a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Open.* 2023;3(4):oead061. DOI:10.1093/ehjopen/oead061.
- Carmina E. Need to Introduce the Finding of Obesity or Normal Body Weight in the Current Diagnostic Criteria and in the Classification of PCOS. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2555. DOI:10.3390/diagnostics12102555.
- Goyal M, Dawood AS. Debates Regarding Lean Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(3):154-61. DOI:10.4103/jhrs.JHRS_77_17.
- Burns K, Mullin BH, Moolhuijsen LME, et al. Body mass index stratified meta-analysis of genome-wide association studies of polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *BMC Genomics.* 2024;25(1):208. DOI:10.1186/s12864-024-09990-w.

43. Stuckey BG, Opie N, Cussons AJ, et al. Clustering of metabolic and cardiovascular risk factors in the polycystic ovary syndrome: a principal component analysis. *Metabolism*. 2014;63(8):1071-7. DOI:10.1016/j.metabol.2014.05.004.
44. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes*. 2021;70(2):627-37. DOI:10.2337/db20-0800.
45. Zhu T, Goodarzi MO. Causes and Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Insights From Mendelian Randomization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(3):e899-911. DOI:10.1210/clinem/dgab757.
46. Zhang X, Huangfu Z, Wang S. No association effect of genetic polymorphism was observed between polycystic ovary syndrome and cardiovascular diseases risk: a mendelian randomization study. *Endocrine*. 2023;82(3):695-706. DOI:10.1007/s12020-023-03467-8.
47. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447-2469. DOI:10.1210/clinem/dgad463.
48. Guan C, Zahid S, Minhas AS, et al. Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2022;117(5):924-35. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.03.009.
49. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD007506. DOI:10.1002/14651858.CD007506.pub4.
50. Profili NI, Castelli R, Gidaro A, et al. Possible Effect of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) on Cardiovascular Disease (CVD): An Update. *J Clin Med*. 2024;13(3):698. DOI:10.3390/jcm13030698.
51. Myerson ML, Paparodis RD, Block RC, et al. Polycystic ovary syndrome: A review of diagnosis and management, with special focus on atherosclerotic cardiovascular disease prevention. *J Clin Lipidol*. 2024;18(4):e488-500. DOI:10.1016/j.jacl.2024.04.131.
52. Osibogun O, Ogummoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):399-404. DOI:10.1016/j.tcm.2019.08.010.

Сведения об Авторах/About the Authors

Друг Инна Викторовна [Inna V. Druk]

eLibrary SPIN 9069-1518, ORCID 0000-0001-8317-7765

Савчук Елизавета Анатольевна [Elizaveta A. Savchuk]

eLibrary SPIN 8392-2587, ORCID 0000-0001-7634-0448

Мамедов Мехман Ниязи оглы [Mehkman N. Mamedov]

eLibrary SPIN 6631-9718, ORCID 0000-0001-7131-8049

НОВОСТИ

Результаты недавних рандомизированных контролируемых исследований, доложенных на очередном конгрессе Европейского общества кардиологов: все ли так просто в оценке их результатов?

Марцевич С. Ю.*

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

Анализируются результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), представленных на прошедшем Конгрессе Европейского общества кардиологов. Ряд РКИ, в которых ставились похожие задачи, формально дали противоположные результаты. Это касается в первую очередь эффективности в современных условиях бета-блокаторов после перенесенного инфаркта миокарда, а также возможности замены двойной антиагрегантной терапии на монотерапиюprasugrelом или тикагрелором после перенесенного инфаркта миокарда. Однако тщательный анализ методических особенностей проведения этих РКИ показывает, что противоречия между ними не столь существенны. Предполагается, что результаты ряда РКИ будут непросто интегрировать в клинические рекомендации.

Ключевые слова: недавние рандомизированные контролируемые исследования, результаты, сердечно-сосудистые препараты, оценка эффекта с позиций доказательной медицины, анализ противоречий в результатах.



Для цитирования: Марцевич С.Ю. Результаты недавних рандомизированных контролируемых исследований, доложенных на очередном конгрессе Европейского общества кардиологов: все ли так просто в оценке их результатов? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2025;21(5):492-497. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3243. EDN: MACRPX

The results of recent randomized controlled trials presented at the congress of the European Society of Cardiology: is everything so simple in evaluating their results?

Martsevich S. Yu.*

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

The results of randomized controlled trials (RCTs) presented at the recent ESC Congress are being analyzed. A number of RCTs with similar objectives have yielded formally opposite results. This primarily concerns the effectiveness of beta-blockers in modern conditions after a myocardial infarction, as well as the possibility of replacing dual antiplatelet therapy with monotherapy with prasugrel or ticagrelor after a myocardial infarction. However, a thorough analysis of the methodological features of these RCTs reveals that the discrepancies between them are not significant. It is anticipated that the results of several RCTs may be challenging to integrate into the CR.

Keywords: recent randomized controlled studies, results, cardiovascular drugs, assessment of effect from the standpoint of evidence-based medicine, analysis of discrepancies in results.

For citation: Martsevich S. Yu. The results of recent randomized controlled trials presented at the congress of the European Society of Cardiology: is everything so simple in evaluating their results? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2025;21(5):492-497. DOI: 10.20996/1819-6446-2025-3243. EDN: MACRPX

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

Received/Поступила: 11.09.2025

Accepted/Принята в печать: 22.09.2025

Введение

Очередной конгресс Европейского общества кардиологов (проводился в Мадриде с 29 августа по 1 сентября 2025 г. совместно с Всемирным конгрессом кардиологов) и доложенные на нем результаты только что закончившихся исследований дали огромный материал для ученых и врачей, как с точки зрения доказательной медицины, так и с точки зрения возможного внедрения их данных в практику здравоохранения. В первую очередь это касается результатов, полученных при проведении рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Эти РКИ были посвящены самым различным областям кардиологии, причем изучавшиеся в них препараты относились как к разряду инновационных, так и давно использующихся в клинической практике.

Изучение давно используемых препаратов

Среди последних, пожалуй, в первую очередь надо назвать изучение сердечного гликозида дигитоксина в исследовании DIGIT-HF (Digitoxin to Improve Outcomes in Patients with Advanced Chronic Heart Failure) [1]. Хорошо известно, что стандартная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) радикально изменилась в последнее время за счет внедрения целого ряда инновационных препаратов. Тем более удивительно наблюдать попытку дополнительного улучшения результатов лечения ХСН за счет добавления препарата, использующегося в кардиологии в течение многих десятилетий. Интересно, что дигитоксин обладает некоторыми более выгодными фармакокинетическими характеристиками, чем более привычный для врача сердечный гликозид дигоксин.

Исследование DIGIT-HF не спонсировалось ни одной фармацевтической компанией. В него включались пациенты с очень тяжелым течением ХСН: III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и фракцией выброса (ФВ) <40% или II функциональным классом и ФВ <30%. Все больные получали базисную терапию ХСН, основанную на действовавших на момент проведения исследования клинических рекомендациях (КР). К этой терапии добавляли либо дигитоксин (в начальной дозе 0,07 мг 1 раз в день) либо идентичное по виду плацебо. Использовали двойной слепой метод. Первичная комбинированная конечная точка (ПККТ) была традиционной для исследований по выживаемости и включала смерть от любой причины, госпитализацию по поводу ухудшения течения ХСН. Всего в окончательный анализ включено 1212 больных.

Медиана наблюдения составила 36 месяцев. Анализ проводился по типу "superiority, т.е. доказательства превосходства изучаемого препарата". ПККТ

зарегистрирована у 242 больных (39,5%) в группе дигитоксина и у 264 (44,1%) в группе плацебо (hazard ratio 0,82; 95% доверительный интервал (ДИ), 0,69-0,98; P=0,03). По крайней мере одно серьезное побочное действие наблюдалось у 29 больных (4,7%) в группе дигитоксина и у 17 (2,8%) больных в группе плацебо.

Результаты исследования, безусловно, представляют значительный интерес, так как практически впервые на методически высоком уровне удалось четко продемонстрировать влияние сердечных гликозидов на исходы ХСН. Однако результаты исследования несколько запоздали, поэтому однозначно включить их в КР будет затруднительно. Это объясняется тем, что самую современную терапию ХСН, в частности препараты — ингибиторы натрий-глюкозоного транспортера 2-го типа получали только 19,7% в основной группе и 18,9% в группе плацебо. Это связано со сроками проведения исследования, однако существенно затрудняет применение его результатов исследования на практике.

Остаётся ожидать окончания другого исследования с сердечными гликозидами DECISION (Digoxin Evaluation in Chronic Heart Failure: Investigational Study in Outpatients in the Netherlands), в котором у аналогичных больных изучается эффект добавления дигоксина к современной терапии ХСН [2].

Бета-блокаторы после перенесенного инфаркта миокарда — преимущества все менее очевидны

Достаточно противоречивые, на первый взгляд, результаты были получены в 2 РКИ при изучении ранее хорошо изученных препаратов — бета-адреноблокаторов (ББ) после острого инфаркта миокарда (ОИМ). Уже многократно поднимался вопрос о том, можно ли результаты исследований ББ у больных после ОИМ, полученные в «дороперфузионную» эру, до внедрения в практику статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и ряда других, переносить в условия современной медицинской помощи этим больным. Ряд недавно проведенных исследований, в частности REDUCE-AMI (Randomized Evaluation of Decreased Usage of Beta-Blockers after Acute Myocardial Infarction) [3], CAPITAL-RCT (Carvedilol Post-Intervention Long-Term Administration in Large-scale Randomized Controlled Trial) [4] не выявили положительного влияния ББ на исходы болезни после перенесенного ОИМ у больных с ФВ >40%. Оба этих исследования, правда, имели целый ряд методических дефектов, в первую очередь, за счет того, что в них не использовался двойной слепой метод.

В независимом от фармацевтических компаний исследовании BETAMI-DANBLOCK (Danish Trial of Beta-Blocker Therapy after Myocardial Infarction without Heart Failure) изучали эффективность ББ после ОИМ

в условиях современной терапии острого коронарного синдрома (ОКС) [5]. Оно проводилось в двух странах — Дании и Норвегии. В нем так же использовали открытый рандомизированный метод (а не двойной слепой) с заслеплением ПККТ. Включались больные, перенесшие ОИМ и имеющие ФВ левого желудочка не менее 40%. В период до 14 дней после ОИМ к лечению добавляли ББ или не добавляли его. Конкретный вид ББ и его доза не были определены протоколом, выбор препарата осуществлялся лечащий врач (это существенный дефект исследования). В итоге 94,5% больных получали метопролол пролонгированного действия.

ПККТ была смерть от любой причины, новый ОИМ, внеплановая реваскуляризация коронарных артерий, ишемический инсульт, развитие ХСН, злокачественные желудочковые аритмии. В исследование было включено 5574 больных (2783 в группу ББ, 2791 — в группу без ББ). Медиана наблюдения составила 3,5 года. ПККТ была зарегистрирована у 394 больных (14,2%), получавших ББ, и у 454 больных (16,3%), не получавших ББ (hazard ratio, 0,85; 95% ДИ, 0,75-0,98; P=0,03). Различия в общей смертности были статистически не значимыми (4,2% в группе ББ и 4,4% в группе, не получавшей ББ). Таким образом, в этом РКИ впервые за последнее время удалось продемонстрировать положительный эффект ББ на исходы болезни.

В исследование REBOOT-CNIC (Treatment with Beta-Blockers after Myocardial Infarction without Reduced Ejection Fraction), включались очень похожие больные, что и в исследование BETAMI-DANBLOCK (8438 пациентов с ОИМ любого типа, ФВ не менее 40%) [6]. С помощью открытого рандомизированного метода им назначали или не назначали ББ. Исследование проводилось в двух странах — Испании и Италии. Исследование REBOOT было инициировано исследователями, оно было прагматическим, в него были включены 109 центров. Как и в исследовании BETAMI-DANBLOCK, в исследовании REBOOT-CNIC конкретный препарат из группы ББ и его доза определялись лечащим врачом. Однако выбор ББ при этом разительно отличался от исследования BETAMI-DANBLOCK: 85,9% больных был назначен бисопропол, и только 7,5% больных — метопролол.

Медиана наблюдения составила 3,7 лет. ПККТ включала смерть от любых причин, повторный ОИМ, госпитализацию по поводу ХСН, она была зарегистрирована у 316 больных, получавших ББ (22,5 событий на 1000 человеко-лет) и у 307 больных, не получавших ББ (21,7 событий на 1000 человеко-лет, hazard ratio, 1,04; 95% ДИ, 0,89-1,22; P=0,63). Таким образом, никакого влияния ББ на отдаленные исходы после перенесенного ОИМ зареги-стрировать не удалось.

Формально результаты этих двух РКИ прямо противоречат друг другу, поэтому предстоит разобраться, где же был получен истинный результат. В обоих РКИ

включались очень похожие больные, срок наблюдения был почти одинаков. С одной стороны, следует признать, что с точки зрения доказательной медицины убедительность РКИ BETAMI-DANBLOCK существенно выше (классическое по дизайну РКИ). Кроме того, в этом исследовании подавляющее число больных получало метопролол, препарат, имеющий прямые доказательства при лечении последствий перенесенного ОИМ. Исследование же REBOOT является прагматическим («облегченный» вариант РКИ). В этом исследовании большинство больных получало бисопропол, препарат, не имеющий никакой доказательной базы во влиянии на прогноз после перенесенного ОИМ. С другой стороны, результаты исследования REBOOT совпали с результатами нескольких других РКИ [3, 4]. Очевидно, что авторам будущих КР предстоит решить очень непростую задачу в отношении рекомендации применения ББ после перенесенного ОИМ.

Следует заметить, однако, что и результаты исследования BETAMI-DANBLOCK, единственного исследования последних лет, доказавшего положительный эффект ББ на исходы болезни после перенесенного ОИМ, тоже не слишком впечатляют: снижение вероятности достижения ПККТ было на грани статистической значимости, снижение абсолютного риска составило всего 2,1% (а величина числа больных, которых необходимо лечить, number needed to treat, NNT — 47,6). Для сравнения — в описанном выше исследовании DIGIT-HF снижение абсолютного риска под влиянием дигитоксина составило 4,6%, а NNT — 21,7.

Стоит ли назначать совместно с антикоагулянтами ацетилсалациловую кислоту у больных стабильно протекающей ИБС и фибрилляцией предсердий

В исследование AQUATIC (Assessment of Quitting versus Using Aspirin Therapy in Patients with Stabilized Coronary Artery Disease after Stenting Who Require Long-Term Oral Anticoagulation) включались больные ИБС, которым ранее (более 6 мес. перед включением) был имплантирован стент в коронарную артерию, имевшие высокий риск атеротромботических осложнений, получавших длительную терапию антикоагулянтами. Исследование спонсировалось компанией Байер [7]. Использовали двойной слепой, рандомизированный, плацебо-контролируемый метод. 89% больных имели фибрилляцию предсердий (ФП). Больных с помощью рандомизации разделили на 2 группы — одной (433 больных) назначали ацетилсалациловую кислоту (ACK) (100 мг 1 раз в день), другой (439 больных) — плацебо. Больные продолжали принимать ранее назначенные антикоагулянты. ПККТ эффективности включала смерть от сердечно-сосудистых причин, ОИМ, инсульт, системную

эмболию, реваскуляризацию коронарных артерий, острую ишемию конечностей. Исследование было прекращено досрочно (медиана наблюдения составила 2,2 года) вследствие явного увеличения смертности в группе АСК.

Частота развития ПККТ составила 16,9% в группе АСК и 12,1% в группе плацебо (hazard ratio, 1,53; 95% ДИ, 1,07-2,18; P=0,02). Большие кровотечения регистрировались у 10,2% больных в группе АСК и только у 3,4% в группе плацебо (hazard ratio, 3,35; 95% ДИ, 1,87-6,00; P<0,001). В принципе, это исследование еще раз убедительно продемонстрировало и ранее известный факт — у больных со стабильно протекающей ИБС следует максимально избегать совместного назначения антикоагулянтов (во всяком случае, в дозах, использующихся для предотвращения кардиоэмболического инсульта при ФП) и антиагрегантов.

Как назначать антиагреганты после перенесенного инфаркта миокарда?

В исследование TARGET-FIRST (Evaluation of a Modified Anti-Platelet Therapy Associated With Low-dose DES Firehawk in Acute Myocardial Infarction Patients Treated With Complete Revascularization Strategy) включались больные, перенесшие ОИМ, которым провели успешную полную реваскуляризацию коронарных артерий (КА) с использованием биорасторимого стента с лекарственным покрытием (Firehawk) в течение 7 дней после ОИМ и которые завершили односуточный курс двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) без развития ишемических осложнений и кровотечений [8]. После этого (т.е. через 1 мес. после ОИМ) больных с помощью рандомизации, используя открытый метод, делили на 2 группы: одна группа (981 человек) продолжала ДАТ в течение 11 мес., другая (961 человек) принимала только P2Y₁₂-ингибитор в течение такого же срока. ПККТ являлась смерть от любой причины, ОИМ, тромбоз стента, инсульт, крупное кровотечение. Исследование проводилось по типу «не хуже» (non-inferior).

Большинство больных в качестве P2Y₁₂-ингибитора получали тикагрелор (чуть менее 75%), остальные либо прасугрел, либо клопидогрел. ПККТ зарегистрирована у 2,1% больных в группе монотерапии P2Y₁₂-ингибитором и у 2,2% больных в группе ДАТ (различие в 0,09%; 95% ДИ, -1,39-1,20; P=0,02 для оценки различий «не хуже»). Частота кровотечений составила 2,6% у больных, получавших монотерапию P2Y₁₂-ингибиторами, и 5,6% у получавших ДАТ (hazard ratio, 0,46; 95% ДИ, 0,29-0,75; P=0,002 для доказательства превосходства).

Вывод исследователей: среди больных низкого риска после ОИМ, которым проведена полная реваскуляризация КА и которые завершили ДАТ в течение 1 мес. без осложнений, монотерапия P2Y₁₂-

ингибиторами не уступает ДАТ. Надо отметить, что результаты этого исследования следует трактовать с большой осторожностью, в первую очередь, из-за ограничений, свойственных исследованиям по типу «non-inferior». Это касается в первую очередь величины порога «не хуже». Невысокая абсолютная частота ПККТ в этом исследовании заставила расширить порог «не хуже», о чём пишут сами исследователи. Такая практика часто приводит к тому, что понятие «не хуже» теряет клиническую значимость и просто теряет смысл. Есть и другие ограничения, в первую очередь очень строгие критерии включения. Трудно не согласиться с тем, что такие больные не так часто встречаются в реальной клинической практике.

Весьма близким по поставленным задачам к предыдущему исследованию является исследование NEO-MINDSET (Percutaneous Coronary Intervention Followed by Mono therapy Instead of Dual Antiplatelet Therapy in the Setting of Acute Coronary Syndromes) [9]. Оно было многоцентровым, проводилось с помощью открытого, рандомизированного метода и включало пациентов, перенесших ОКС, которым была выполнена успешная ангиопластика КА. Все пациенты в течение первых 4 дней госпитализации в соотношении 1:1 были разделены на 2 группы. 1-й группе назначали монотерапию P2Y₁₂-ингибитором (тикарелором или прасугрелем). 2-й группе назначали ДАТ (АСК + P2Y₁₂-ингибитор). При назначении ДАТ большинство пациентов в этом исследовании в качестве P2Y₁₂-ингибитора получало клопидогрел (чуть менее 85%). Эта терапия продолжалась 12 мес. Компонентами ПККТ были смерть от любой причины, ОИМ, инсульт, экстренная реваскуляризация таргетной КА. Исследование оценивалось по типу «non-inferior».

Всего было включено 3410 больных (1712 в группу монотерапии P2Y₁₂-ингибитором, 1698 — в группу ДАТ). ПККТ была зафиксирована у 119 больных (7,0%) в группе монотерапии P2Y₁₂-ингибитором и у 93 пациентов (5,5%) в группе ДАТ. Снижение абсолютного риска составило 1,47%; 95% ДИ 0,16-3,10; P=0,11 для оценки «не хуже»). Крупные кровотечения или клинически значимые кровотечения регистрировались у 2,0% больных, получавших монотерапию P2Y₁₂-ингибиторами, и у 4,9% больных, получавших ДАТ. Исследователи сделали вывод о том, что после успешной ангиопластики во время ОКС «не удалось доказать, что монотерапия P2Y₁₂-ингибиторами не хуже, чем ДАТ» (такое не просто понимаемое в русском языке предложение, содержащее двойное отрицание, обычно встречается при проведении исследований по типу «non-inferior»). Говоря проще, в исследовании не удалось доказать, что монотерапия P2Y₁₂-ингибиторами так же эффективна, как и ДАТ. При этом удалось доказать, что монотерапия более безопасна.

Если проанализировать выводы этих двух исследований, то, с одной стороны, они кажутся не-

сколько противоречащими друг другу. С другой стороны, если учитывать высокую селективность больных, включенных в исследование TARGET-FIRST, а также весьма широкий порог для доказательства «не хуже», то его результаты не кажутся столь убедительными, как утверждают авторы. Снижает ценность обоих РКИ и то, что в каждом из них использовались разные P2Y₁₂-ингибиторы. Между тем известно, что между разными препаратами этой группы могут существовать существенные различия. Кроме того, в обоих РКИ не использовался двойной слепой метод, что также существенно снижает их ценность. Единственно, что удалось четко продемонстрировать, это то, что монотерапия P2Y₁₂-ингибиторами более безопасна в отношении риска возникновения кровотечений, хотя этот факт был и ранее известен. Резюмируя, можно предположить, что на сегодняшний день с позиции доказательной медицины нет серьезных оснований отказаться от традиционной ДАТ после ОКС с ангиопластикой и стентированием в пользу монотерапии P2Y₁₂-ингибиторами.

Целесообразно ли повышать уровень калия для снижения риска аритмий?

Большой интерес, как с научной, так и с практической точки зрения представляет исследование POTCAST (Targeted Potassium Levels to Decrease Arrhythmia Burden in High-Risk Patients with Cardiovascular Diseases), которое было посвящено изучению влияния повышения уровня калия в плазме крови для предотвращения жизненно опасных аритмий. Хорошо известно, что в практической медицине препараты калия широко используются для профилактики и купирования аритмий в течение многих десятилетий, несмотря на то, что объективного подтверждения правильности такой тактики лечения не существовало [10]. Исследование POTCAST было многоцентровым, проводилось с помощью открытого рандомизированного метода по принципу «превосходства» (superiority). В него вошли больные (1200 человек) с установленным кардиовертером-дефибриллятором и высоким риском желудочковых аритмий. Исходный уровень калия в крови составлял 4,3 ммоль/л или ниже. Случайным образом пациентов разделили на две подгруппы (в соотношении 1 : 1). Основной группе проводили мероприятия, направленные на повышение уровня калия в крови до высоких нормальных значений (4,5-5,0 ммоль/л) с помощью назначения препаратов калия, препаратов — антагонистов минералокортикоидных рецепторов, рекомендаций по диете. В группе сравнения проводили стандартную терапию. ПККТ состояла из следующих компонентов: документированная продолжительная желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия, прерванная кардиовертером-дефибриллятором, неза-

планированная госпитализация вследствие аритмии или ХСН, смерть от любой причины. Медиана наблюдения составила 39,6 мес. Возникновение ПККТ зафиксировано у 136 больных в основной группе и у 175 больных в группе сравнения (hazard ratio, 0,76; 95% ДИ, 0,61-0,95; P=0,01). Таким образом, появились все основания утверждать, что у больных с высоким риском злокачественных аритмий целесообразно повышать уровень калия в крови до верхних границ нормы.

Другие исследования

О других исследованиях упомянем кратко. В РКИ BaxHTN (A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Baxdrostat in Participants with Uncontrolled Hypertension on Two or More Medications, Including Participants with Resistant Hypertension) изучали эффективность нового препарата баксдростата у пациентов с неконтролируемой или резистентной артериальной гипертензией [11]. Исследование спонсировалось компанией Астра-Зенека и продолжалось в течение 12 недель. Исходы болезни не оценивались, об эффекте судили по изменению уровня артериального давления. Было показано, что баксдростат, добавленный к базовой терапии, существенно снижал (в сравнении с плацебо) уровень систолического артериального давления в положении сидя.

В исследовании MAPLE-HCM (Metoprolol versus Aficamten in Patients with Left Ventricular Outflow Tract Obstruction on Exercise Capacity in HCM) сравнивали эффективность афикамтена (перорального селективного ингибитора сердечного миозина) и метопролола, назначаемых в виде монотерапии больным с гипертрофической кардиомиопатией с обструкцией выносящего тракта, сопровождающейся выраженным клиническими симптомами [12]. В этом исследовании не оценивались конечные точки, а об эффекте вмешательства судили по изменениям гемодинамики, клинического состояния и пикового потребления кислорода. Оказалось, что афикамтен существенно превосходит метопролол во влиянии на все изучавшиеся показатели.

В исследовании ODYSSEY-HCM препарат мавакамтен, ранее доказавший свою эффективность при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, не приводил к более выраженному улучшению пикового потребления кислорода или уменьшению симптомов заболевания в сравнении с плацебо у больных с необструктивной гипертрофической кардиомиопатией [13].

В исследование Essence-TIMI 73b включали больных с умеренной гипертриглицеридемией и повышенным сердечно-сосудистым риском [14]. Основной группе к лечению добавляли олезарсен, являющийся N-ацетилгалактозамином, группа сравнения получала плацебо. Было показано, что назначение олезар-

сена в течение 6 мес. статистически значимо снижало уровень триглицеридов в сравнении с плацебо.

В исследовании DANFLU-2 (A Pragmatic Randomized Trial to Evaluate the Effectiveness of High Dose Quadrivalent Influenza Vaccine versus Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults) не удалось продемонстрировать, что высокая доза инактивированной противогриппозной вакцины у пожилых лиц снижает риск госпитализаций по поводу гриппа или пневмонии (в сравнении со стандартной дозой вакцины) [15].

Заключение

Подводя итог, заметим, что результаты доложенных (и уже опубликованных "on-line first") РКИ дали как прямые доказательства эффективности (или неэффективности) изучавшихся в них вмешательств,

так и посеяли определенные сомнения в истинности полученного в них результата, что является нормальным при проведении научного поиска. Как было показано, результаты некоторых РКИ по сделанным в них выводам формально прямо противоречат друг другу. С другой стороны, строгая оценка качества этих РКИ, проведенная с позиций доказательной медицины, показывает, что противоречия между ними не столь уж существенны, как могло показаться на первый взгляд.

Безусловно, при составлении будущих КР их авторы будут испытывать определенные трудности при попытке внедрить результаты этих РКИ в клиническую практику. Однако и в этом случае, подход, опирающийся на принципы доказательной медицины, поможет принять верное решение.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Bavendiek U, Großhennig A, Schwab J, et al.; DIGIT-HF Study Group. Digitoxin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2415471. Epub ahead of print.
2. van Veldhuizen DJ, Rienstra M, Mosterd A, et al.; DECISION Investigators and Committees. Efficacy and safety of low-dose digoxin in patients with heart failure. Rationale and design of the DECISION trial. *Eur J Heart Fail.* 2024;26(10):2223-30. DOI:10.1002/ejhf.3428.
3. Cleland JGF, McMurray J JV, Freemantle N. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2024;381(1):94. DOI:10.1056/NEJMc2406095.
4. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al.; CAPITAL-RCT investigators. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One.* 2018;13(8):e0199347. DOI:10.1371/journal.pone.0199347.
5. Munkhaugen J, Kristensen AMD, Halvorsen S, et al.; BETAMI-DANBLOCK Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction in Patients without Heart Failure. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2505985. Epub ahead of print.
6. Ibanez B, Latini R, Rossello X, et al.; REBOOT-CNIC Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction without Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2504735. Epub ahead of print.
7. Lemesle G, Didier R, Steg PG, et al.; AQUATIC Trial Investigators. Aspirin in Patients with Chronic Coronary Syndrome Receiving Oral Anticoagulation. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2507532. Epub ahead of print.
8. Tarantini G, Honton B, Paradies V, et al.; TARGET-FIRST Investigators. Early Discontinuation of Aspirin after PCI in Low-Risk Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2508808. Epub ahead of print.
9. Guimarães PO, Franken M, Tavares CAM, et al.; NEO-MINDSET Trial Investigators. Early Withdrawal of Aspirin after PCI in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2507980. Epub ahead of print.
10. Jøns C, Zheng C, Winsløw UCG, et al.; POTCAST Study Group. Increasing the Potassium Level in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med.* 2025 Aug 29. DOI:10.1056/NEJMoa2509542. Epub ahead of print.
11. Flack JM, Azizi M, Brown JM, et al.; BaxHTN Investigators. Efficacy and Safety of Baxostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2507109. Epub ahead of print.
12. Garcia-Pavia P, Maron MS, Masri A, et al.; MAPLE-HCM Investigators. Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2504654. Epub ahead of print.
13. Desai MY, Owens AT, Abraham T, et al.; ODYSSEY-HCM Investigators. Mavacamten in Symptomatic Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2505927. Epub ahead of print.
14. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al.; Essence-TIMI 73b Investigators. Targeting APOC3 with Olezarsen in Moderate Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2507227. Epub ahead of print.
15. Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, et al. High-Dose Influenza Vaccine Effectiveness against Hospitalization in Older Adults. *N Engl J Med.* 2025. DOI:10.1056/NEJMoa2509907. Epub ahead of print.

Сведения об Авторах/About the Authors

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

