

# CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №1, 2023

VOL. 25, No. 1, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОСУДОВ CARDIOVASCULAR DISEASES

Эндокан – ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии

Коагулопатия при кардиохирургических вмешательствах в контексте пандемии COVID-19

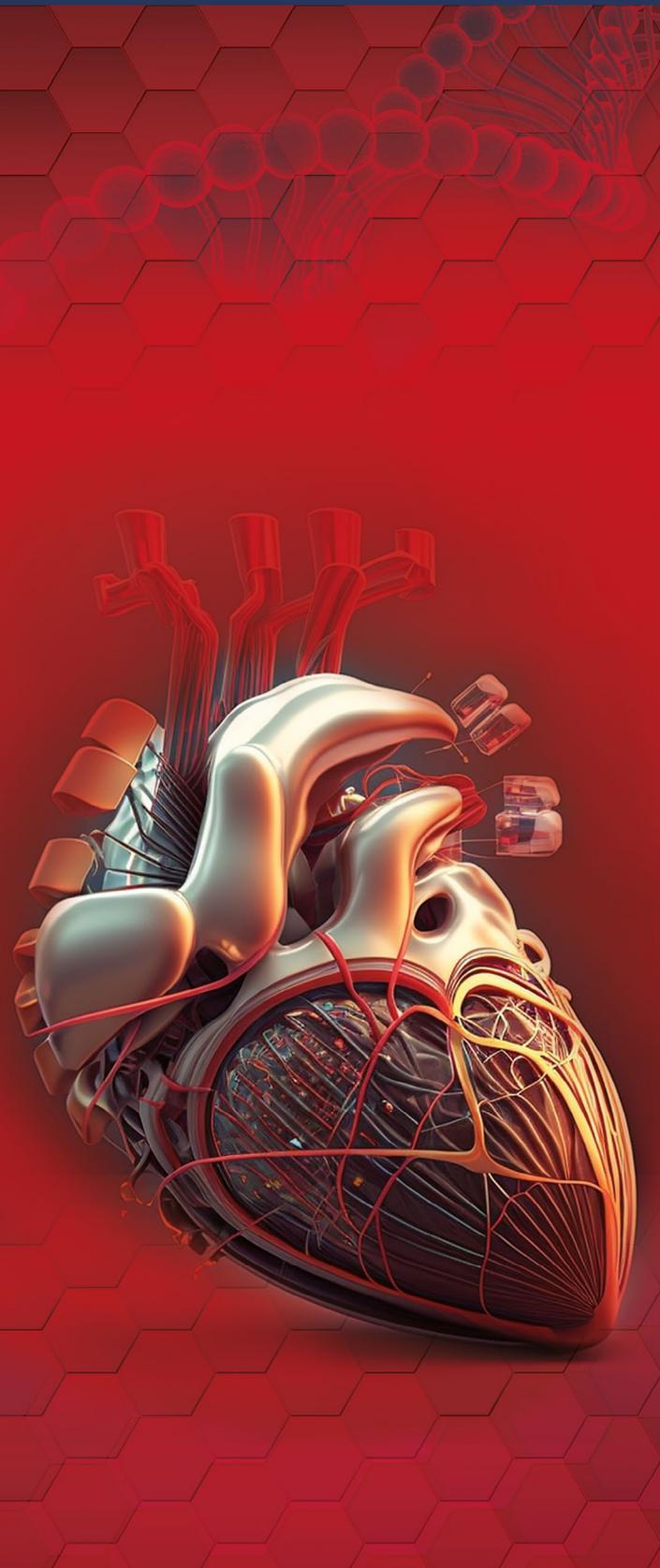
Роль искусственного интеллекта в кардиоонкологии: настоящее и будущее

Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту?

Антикоагулянтная терапия у пациента на гемодиализе с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений

Применение экзогенных кетонов для терапии сердечной недостаточности

Состояние систолической и диастолической функций миокарда у больных с СОАС тяжелой степени и их динамика при проведении СИПАП-терапии



# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 25, №1, 2023

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2023, том 25, №1

**Аронов Давид Меерович,**

д.м.н., профессор, Национальный  
медицинский исследовательский центр  
терапии и профилактической медицины,  
Москва, Россия

**Бойцов Сергей Анатольевич,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
Национальный медицинский  
исследовательский центр кардиологии  
им. акад. Е.И. Чазова,  
Москва, Россия

**Мартынов Анатолий Иванович,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова,  
Москва, Россия

**Остроумова Ольга Дмитриевна,**

д.м.н., профессор, Российская  
медицинская академия непрерывного  
профессионального образования,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич,**

д.м.н., профессор, Национальный  
медицинский исследовательский  
центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова,  
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 26 000 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором: [consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может  
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет  
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение  
данного производственно-практического издания допускаются  
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журнале, допускается только с письменного  
разрешения редакции.

Все права защищены. 2023 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Наталья Лазарева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 335)

[n.lazareva@omnidocctor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocctor.ru)

Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,  
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 25, NO. 1, 2023

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

## Editor-in-Chief:

**Victor V. Fomin,**

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2023, Volume 25, No. 1

**David M. Aronov,**

M.D., Ph.D., Professor, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

**Sergey A. Boytsov,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

**Anatoliy I. Martynov,**

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Olga D. Ostroumova,**

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Sergey N. Tereshchenko,**

M.D., Ph.D., Professor, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 26 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2023.

## PUBLISHER:

**CONSILIUM MEDICUM**

**Address:** P.O. box 106,  
Moscow, Russia

**Website:** [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

## Sales Department

**E-mail:** [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Natalia Lazareva

+7 (495) 098-03-59 (ext. 335)

[n.lazareva@omnidocctor.ru](mailto:n.lazareva@omnidocctor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

**Address:** 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

**Phone:** +7 (495) 098-03-59

**E-mail:** [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

## Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

## Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

## Design and Layout:

Sergey Sirotnin

## Printing House:

Radugaprint  
28A Varshavskoe hw,  
Moscow, Russia



**CONSILIUM  
MEDICUM**

**OmniDocctor.ru**

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
Ушколова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ**

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)  
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)  
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Погожева А.В. профессор, д.м.н. (Москва)  
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ**

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)  
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)  
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)  
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕВРОЛОГИЯ**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕФРОЛОГИЯ**

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)  
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)  
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ПЕДИАТРИЯ**

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Жолобова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ**

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

**УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ**

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)  
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY**

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**DERMATOVENEROLOGY**

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga Iu. Olsiova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**DIAGNOSTIC RADIOLOGY**

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Likhтерman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEPHROLOGY**

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)  
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ONCOLOGY**

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai A. Ognernubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)  
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**PEDIATRICS**

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOVASCULAR SURGERY**

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY AND ANDROLOGY**

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHYSIOLOGY**

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## Эффективность и безопасность растительного препарата Соверен® у пациентов с гиперурикемией

М.А. Громова, В.В. Цурко

7

ОБЗОР

## Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту?

В.А. Ионин

15

ОБЗОР

## Эндокан – ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии

А.М. Алиева, Е.В. Резник, И.Е. Байкова, Н.В. Теплова, Л.М. Макеева, К.В. Воронкова, Н.Х. Хаджиева, А.В. Модестова, Г.Г. Тотолян, Р.К. Валиев, А.М. Ли, И.А. Котикова, И.Г. Никитин

20

ОБЗОР

## Роль искусственного интеллекта в кардиоонкологии: настоящее и будущее

Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, Ф.Р. Акилджонов

29

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## Медикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования крупных суставов: анализ реальной клинической практики

Е.А. Окишева, О.Ю. Миронова, М.Д. Мадоян, С.Е. Фиданян, А.И. Семенова, А.С. Панферов, А.В. Строков, И.Н. Тарабарко, А.В. Гаркави, А.В. Лычагин, В.В. Фомин

34

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## Антикоагулянтная терапия у пациента на гемодиализе с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений (описание клинического случая)

С.А. Оруджева, А.Н. Кудрявцев, В.С. Демидова, А.А. Ушаков, С.Д. Магомедова, В.А. Митиш, А.В. Куприн, Е.И. Божьева

39

ОБЗОР

## Применение экзогенных кетонов для терапии сердечной недостаточности

Ю.О. Аксенова, Ю.Ф. Осмолковская, И.В. Жиров, А.Г. Бениашвили, М.А. Морозова, С.Н. Терещенко 

46

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## Состояние систолической и диастолической функций миокарда у больных с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени и их динамика при проведении СИПАП-терапии

А.Н. Кучмин, В.В. Екимов, А.А. Казаченко, М.Б. Нагорный, Е.П. Галова, К.Б. Евсюков, У.Д. Пухова 

52

ОБЗОР

## Коагулопатия при кардиохирургических вмешательствах в контексте пандемии COVID-19: мнение о проблеме

А.В. Басанец, А.З. Рахимов, Р.М. Ибрагимов, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили

58

ОБЗОР

## Влияние секса на нормальное функционирование предстательной железы

А.В. Ершов, Е.Н. Саверская

63

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## Редкий вариант p.Y89F в гене TTR у пациента с транстриетиновой амилоидной кардиомиопатией

А.А. Шошина, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, М.А. Саидова, А.А. Аншелес, А.Н. Мешков, С.Н. Терещенко

69

# Contents

	ORIGINAL ARTICLE	
<b>Effectiveness and safety of the herbal preparation Soveren® in patients with hyperuricemia</b> Margarita A. Gromova, Vladimir V. Tsurko		7
	REVIEW	
<b>The role of stress and sleep disorders in the development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: what is important for an internist to know?</b> Valery A. Ionin		15
	REVIEW	
<b>Endocan is a key player in cardiovascular disease</b> Amina M. Alieva, Elena V. Reznik, Irina E. Baykova, Natalia V. Teplova, Liudmila M. Makeeva, Kira V. Voronkova, Nyurzhan Kh. Khadzhiyeva, Anna V. Modestova, Gaiane G. Totolyan, Ramiz K. Valiev, Alexander M. Li, Irina A. Kotikova, Igor G. Nikitin		20
	REVIEW	
<b>The role of artificial intelligence in cardio-oncology: present and future</b> Yuri I. Buziashvili, Elmira U. Asymbekova, Elvina F. Tugeeva, Firdavsdzhon R. Akildzhonov		29
	ORIGINAL ARTICLE	
<b>Cardiovascular therapy in patients hospitalized for elective large joint arthroplasty: real-world practice review</b> Elena A. Okisheva, Olga Iu. Mironova, Maria D. Madoyan, Svetlana E. Fidanyan, Aida I. Semenova, Alexandr S. Panferov, Andrey V. Stokov, Ivan N. Tarabarko, Andrey V. Garkavi, Alexey V. Lychagin, Victor V. Fomin		34
	CASE REPORT	
<b>Anticoagulant therapy in a hemodialysis patient at high risk of thrombotic and hemorrhagic complications</b> Saida A. Orudzheva, Anton N. Kudryavtsev, Valentina S. Demidova, Alexandr A. Ushakov, Samera D. Magomedova, Valery A. Mitish, Alexey V. Kuprin, Elena I. Bozheva		39
	REVIEW	
<b>Exogenous ketone therapy for heart failure</b> Yulia O. Aksenova, Yulia F. Osmolovskaya, Igor V. Zhiron, Allan G. Beniashvili, Margarita A. Morozova, Sergey N. Tereshchenko 		46
	ORIGINAL ARTICLE	
<b>The state of systolic and diastolic myocardial functions in patients with severe obstructive sleep apnea and their dynamics during CPAP therapy</b> Alexey N. Kuchmin, Vitaliy V. Ekimov, Alexandr A. Kazachenko, Mikhail B. Nagorny, Elena P. Galova, Konstantin B. Evsyukov, Uliana D. Pukhova 		52
	REVIEW	
<b>Coagulopathy in cardiac surgery in the context of the COVID-19 pandemic</b> Anna V. Basanets, Akmal Z. Rakhimov, Rustam M. Ibrahimov, Elmira U. Asymbekova, Elvina F. Tugeeva, Yuri I. Buziashvili		58
	REVIEW	
<b>The effect of sex on the normal functioning of the prostate gland</b> Anton V. Ershov, Elena N. Saverskaya		63
	CASE REPORT	
<b>A clinical case of hereditary transthyretin amyloidosis</b> Anastasia A. Shoshina, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Marina A. Saidova, Alexey A. Ansheles, Aleksei N. Meshkov, Sergey N. Tereshchenko		69

# Эффективность и безопасность растительного препарата Соверен® у пациентов с гиперурикемией

М.А. Громова<sup>✉</sup>, В.В. Цурко

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Научно-клинический интерес к фармацевтике в области применения природного сырья из представителей флоры сохраняется во всем мире. В настоящее время фитотерапия с успехом применяется как при лечении гиперурикемии (ГУ), так и подагры.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность растительного препарата Соверен® в профилактике и лечении ГУ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 80 пациентов, которые разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с диагнозом – артрит с ГУ (n=40), 2-ю группу – больные подагрой (n=40). Натуральный комплекс природного происхождения Соверен® назначали по стандартной схеме на фоне строгого соблюдения диетических рекомендаций. Больные подагрой также получали уратснижающую терапию. Клиническую эффективность и безопасность лечения оценивали через 6 и 12 нед по динамике лабораторных показателей крови и мочи, опроснику качества жизни EuroQol-5D, оценке состояния здоровья больным и удовлетворенности пациента лечением.

**Результаты.** Исследование показало, что применение растительного комплекса Соверен® у пациентов с ГУ (1-я группа) не оказывает отрицательного действия на функциональное состояние печени и почек. Препарат достоверно снижает сывороточную мочевую кислоту в 1,5 раза, креатинин – в 1,11 раза и мочевины – в 1,3 раза. Во 2-й группе добавление комплекса Соверен® позволило достичь целевого значения уровня сывороточной мочевой кислоты. У пациентов обеих групп в течение 3 мес уровень общего белка в моче снизился в 3 раза, отмечено уменьшение степени лейкоцитурии. На фоне приема препарата в обеих группах в пределах нормы повышается относительная плотность мочи, а также выявлено незначительное подкисление мочи, как и увеличение экскреции с мочой кетонов. Большинство пациентов положительно оценили результат лечения.

**Заключение.** Полученные нами данные подтверждают хороший лечебный эффект и безопасность растительного комплекса Соверен® у пациентов с ГУ. С внедрением в практику препарата Соверен® у врачей появится новый эффективный инструмент для контроля за течением ГУ.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, подагра, Соверен®, эффективность, безопасность

**Для цитирования:** Громова М.А., Цурко В.В. Эффективность и безопасность растительного препарата Соверен® у пациентов с гиперурикемией. Consilium Medicum. 2023;25(1):7–14. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202134

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Effectiveness and safety of the herbal preparation Soveren® in patients with hyperuricemia

Margarita A. Gromova<sup>✉</sup>, Vladimir V. Tsurko

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Despite advances in the field of synthetic pharmaceuticals, interest in the use of natural raw materials from representatives of the flora persists throughout the world. Currently, herbal medicine is successfully used in the treatment of both hyperuricemia (HU) and gout.

**Aim.** To evaluate the effectiveness and safety of the herbal preparation Soveren® in the prevention and treatment of HU.

**Materials and methods.** The study included 80 patients who were divided into 2 groups: group 1 consisted of patients diagnosed with arthritis with HU (n=40), group 2 – patients with gout (n=40). The natural complex of natural origin Soveren® was prescribed according to the standard scheme against the background of dietary recommendations. Patients with gout also received urate-lowering therapy. Clinical efficacy and safety of treatment were assessed after 6 and 12 weeks according to the dynamics of laboratory parameters of blood and urine, the EuroQol-5D quality of life questionnaire, assessment of the health status of patients, assessment of patient satisfaction with treatment.

**Results.** The use of the plant complex Soveren® in patients with HU does not have a negative effect on the functional state of the liver and kidneys. The drug has a significant positive effect on blood levels, reducing uric acid by 1.5 times, creatinine by 1.11 times, and urea by 1.3 times. In group 2, the addition of the Soveren® complex made it possible to achieve the target value of uric acid. In addition, in patients of both groups, within 3 months, the level of total protein in the urine decreased by 3 times, a decrease in the degree of leukocyturia was noted. Against the background of taking the drug in both groups, the relative density of urine increases within the normal range, and a slight acidification of urine was revealed, as well as an increase in urinary excretion of ketones. Most patients positively assessed the result of treatment.

**Conclusion.** Our data confirm the good therapeutic effect and safety of the herbal complex Soveren® in patients with HU. With the introduction of the Soveren® drug into practice, doctors will have a new effective tool for monitoring the course of HU.

**Keywords:** hyperuricemia, gout, Soveren, efficacy, safety

**For citation:** Gromova MA, Tsurko VV. Effectiveness and safety of the herbal preparation Soveren® in patients with hyperuricemia. Consilium Medicum. 2023;25(1):7–14. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202134

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Цурко Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vvtsturko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3704

<sup>✉</sup>Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Vladimir V. Tsurko – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vvtsturko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8040-3704

## Актуальность

Гиперурикемия (ГУ) – патологическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем мочевой кислоты в крови более 360 мкмоль/л [1]. Хотя ГУ является признаком подагры, высокий уровень мочевой кислоты не обязательно означает, что у человека развивается подагра [2]. В соответствии с критериями, одобренными в 2015 г. Американской коллегией ревматологов и Европейской антиревматической лигой, сумма баллов от 0 до 7 рассматривается как артрит с ГУ; а при сумме баллов от 8 до 23 устанавливается диагноз подагры [3]. Необходимо подчеркнуть, что ГУ является медленно прогрессирующим и длительно текущим лабораторным синдромом. Ведение таких пациентов – процесс клинически сложный из-за недостаточного понимания этиологии и патогенеза данного состояния.

Для лечения хронических заболеваний с успехом используется накопленный народом многовековой опыт применения природного сырья – традиционная медицина, важным направлением которой является фитотерапия – один из наиболее древних методов терапии лекарственными растениями и комплексными препаратами, изготовленными из них [4, 5]. В настоящее время фитотерапия с успехом применяется при лечении как ГУ, так и подагры [6–9]. Отличительным свойством препаратов из представителей флоры является безопасность их применения. Нежелательные реакции крайне редки и в большинстве случаев связаны с индивидуальной непереносимостью компонентов растений [10, 11].

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке появился натуральный комплекс природного происхождения – препарат Соверен®. Растения и биологически активные вещества, входящие в состав данного препарата, представляют собой уникальный сложный комплекс. Кремниевая кислота, содержащаяся в стеблях хвоща полевого, препятствует кристаллизации солей мочевой кислоты. Флавоноиды и кумарины торичника красного, листьев болдо пемуна и розмарина аптечного, цветков опунции и железницы узколистной полностью или частично растворяют оксалат кальция, фосфат кальция, ураты и другие составляющие почечных камней. Экстракт корневищ свиного пальчатого обладает мочегонным действием. Фенилпропаноиды, входящие в состав листьев Melissa лекарственной, обладают иммуномодулирующим и противобактериальными свойствами\* [12]. В настоящей статье представлен опыт применения биологически активной добавки Соверен® у пациентов с ГУ.

**Цель исследования** – оценка эффективности и безопасности растительного препарата Соверен® в профилактике и лечении ГУ.

## Материалы и методы

Данное клиническое исследование является проспективным сравнительным когортным. В исследование включены 80 пациентов (70% – мужчины) в возрасте 20–89 лет (средний возраст – 58,6±13,3 года). Длительность ГУ составила 54,6 [0; 120] мес. Антропометрические данные: рост 172 [166; 178] см, масса тела 91 [83; 100] кг, индекс массы тела 31 [28; 33] кг/м<sup>2</sup>, что соответствует 1-й степени ожирения. Сывороточный уровень мочевой кислоты равен 510,0 [431; 578] мкмоль/л. Все пациенты соответствовали критериям включения:

- пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании;
- старше 18 лет;
- пациенты с ГУ (уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л) и как минимумом одним эпизодом припухлости, боли или болезненной чувствительности в периферическом суставе (голеностопный сустав либо суставы

средней части стопы как составная часть эпизода моно- или олигоартрита без вовлечения I плюснефалангового сустава; вовлечение I плюснефалангового сустава как составная часть эпизода моно- или олигоартрита) или синовиальной сумке в анамнезе;

- пациенты с установленным диагнозом подагры, получавшие терапию аллопуринолом, должны получать эту терапию в дозе не менее 300 мг в течение не менее 4 нед до включения в исследование с возможной коррекцией дозы препарата во время всего исследования, не достигшие целевых значений уровня мочевой кислоты (менее 360 мкмоль/л) на фоне уратснижающей терапии.

Все пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составили больные с диагнозом артрита с ГУ (n=40), 2-ю группу – больные подагрой (n=40). Оценка питания проводилась с использованием анализатора стереотипа питания (см. сайт: [www.nethealth.ru](http://www.nethealth.ru)). Лабораторные исследования крови осуществляли на автоматическом анализаторе Hitachi 7600. Клинический анализ мочи выполнялся на портативном анализаторе мочи «ЭТТА АМП-01».

Соверен® – натуральный комплекс природного происхождения. В состав 100 мл раствора для приема внутрь входят: *Equisetum arvense* (хвощ полевой) – 570 мг; *Spergularia rubra* (торичник красный) – 330 мг; *Peumus boldus* (болдо) – 280 мг; *Opuntia ficus indica* (кактус опунции) – 170 мг; *Sideritis angustifolia* (железница узколистная) – 170 мг; *Rozmarinus officinalis* (розмарин лекарственный) – 170 мг; *Cynodon dactylon* (бермудская трава) – 170 мг; *Melissa officinalis* (мелисса лекарственная) – 170 мг. Вспомогательные компоненты: метилпарабен натрия, пропилпарабен натрия, вода очищенная. Соверен® выпускается в виде флаконов (600 мл) в комплекте с мерным стаканчиком.

Первая группа для терапии ГУ получала препарат Соверен® на регулярной основе по 45 мл 3 раза в день и диетические рекомендации по сокращению потребления продуктов, богатых пуринами. Вторая группа для терапии ГУ принимала уратснижающую терапию аллопуринолом и препарат Соверен® на регулярной основе по 45 мл 3 раза в день, соблюдала диету. Длительность лечения составила 12 нед.

Клиническую эффективность терапии оценивали через 6 и 12 нед в динамике лабораторных показателей крови и мочи, по опроснику качества жизни European Quality of Life instrument (EuroQol-5D), оценке общего состояния здоровья больным (ОСЗ) по визуальной аналоговой шкале от 0 до 100 мм, где 0 – не могу ничего делать, а 100 – могу выполнить любую нагрузку, оценке удовлетворенности пациента лечением по шкале от 1 до 5, где 1 – совершенно не удовлетворен, а 5 – полностью удовлетворен. Проведены сравнительные анализы результатов показателей в обеих группах, полученных на фоне применения препарата Соверен® в динамике. Определяли переносимость натурального комплекса природного происхождения Соверен® и наличие нежелательных реакций. Полученные данные вносили в специальную карту. Расчет и статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0.

## Результаты

Анализ опросника EuroQol-5D-5L не показал достоверных различий между группами по суставному синдрому, и в динамике его показатели оставались без отклонений. Результаты оценки выраженности отдельных характеристик суставного синдрома представлены в табл. 1. У 2,4% всех больных ГУ в категории «подвижность» отмечались небольшие трудности при ходьбе; в категории «уход за собой» – небольшие трудности с мытьем и одеванием из-за небольшого болевого синдрома, указанного в категории «боль/дискомфорт», не требовавшего приема обезболивающих средств, связанного

\*Лекарственная инструкция к препарату Соверен®. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/soveren>. Ссылка активна на 15.02.2023.

**Таблица 1. Характеристика суставного синдрома по опроснику EuroQoL-5D-5L у больных ГУ**

Показатель	1-й визит (0 нед)	2-й визит (6 нед)	3-й визит (12 нед)
<i>Подвижность, %:</i>			
1 – я не испытываю никаких трудностей при ходьбе	97,6 2,4	97,6 2,4	97,6 2,4
2 – я испытываю небольшие трудности при ходьбе			
3 – я испытываю умеренные трудности при ходьбе			
4 – я испытываю большие трудности при ходьбе			
5 – я не в состоянии ходить			
<i>Уход за собой, %:</i>			
1 – я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием	97,6 2,4	97,6 2,4	97,6 2,4
2 – я испытываю небольшие трудности с мытьем и одеванием			
3 – я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием			
4 – я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием			
5 – я не в состоянии сам(-а) мыться или одеваться			
<i>Привычная повседневная деятельность, %:</i>			
1 – моя повседневная деятельность дается мне без труда	92,8 7,2	92,8 7,2	92,8 7,2
2 – моя повседневная деятельность для меня немного затруднительна			
3 – моя повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна			
4 – моя повседневная деятельность для меня очень затруднительна			
5 – я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью			
<i>Боль/дискомфорт, %:</i>			
1 – я не испытываю боли или дискомфорта	97,6 2,4	97,6 2,4	97,6 2,4
2 – я испытываю небольшую боль или дискомфорт			
3 – я испытываю умеренную боль или дискомфорт			
4 – я испытываю сильную боль или дискомфорт			
5 – я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт			
<i>Тревога/депрессия, %:</i>			
1 – я не испытываю тревоги и депрессии	82,4 17,6	82,4 17,6	82,4 17,6
2 – я испытываю небольшую тревогу и депрессию			
3 – я испытываю умеренную тревогу и депрессию			
4 – я испытываю сильную тревогу и депрессию			
5 – я испытываю крайне сильную тревогу и депрессию			
ОСЗ больных, мм	94,4 [100,100]	97,4 [100,100]	98 [0,100]
<i>Удовлетворенность лечением</i>			
1 – совершенно не удовлетворен			
2 – в основном не удовлетворен			
3 – не вполне удовлетворен			
4 – почти не испытываю неудовлетворения		5,6 94,4	
5 – полностью удовлетворен			100

с наличием сопутствующего остеоартрита высоких стадий. В категории «привычная повседневная деятельность» у 7,2% пациентов она оказалась немного затруднительна, что могло быть обусловлено пожилым возрастом опрошенных пациентов. В категории «тревога/депрессия» 17,6% больных имели небольшую степень показателя в связи с внешними факторами. По данным опросника заметно повысилась оценка ОСЗ больных. Подавляющее большинство пациентов дали высокую оценку лечебному действию комбинации препаратов и к концу наблюдения остались полностью удовлетворены лечением.

Проведен сравнительный анализ результатов анализов в обеих группах, полученных на фоне применения препарата Соверен® в динамике: на старте терапии, через 6 и 12 нед.

Результаты анализа данных обследования больных ГУ на предмет возможного влияния натурального комплекса природного происхождения Соверен® на показатели анализа крови в динамике представлены в табл. 2.

Промежуточные результаты к 6-й неделе наблюдения не показали диагностически значимых различий, но замечены положительные тенденции к снижению ряда показателей в анализах крови и мочи.

Однако к 12-й неделе наблюдения анализ данных убедительно показал, что под действием растительного препарата происходит изменение следующих показателей уратного обмена в крови: снижается уровень мочевой кислоты в 1,5 раза, креатинина – в 1,11 раза, мочевины – в 1,3 раза. Причем во 2-й группе на фоне уратснижающей терапии и диеты добавление натурального комплекса природного происхождения Соверен® позволило достичь целевого значения мочевой кислоты.

Установлено, что при назначении пациентам диетотерапии изменений в их метаболическом статусе не произошло. Отсутствие положительных изменений, вероятно, связано с тем, что многие больные уже соблюдали общие диетологические рекомендации до начала исследования.

Результаты анализа данных обследования больных ГУ на предмет возможного влияния натурального комплекса природного происхождения Соверен® на показатели клинического анализа мочи в динамике представлены в табл. 3. При применении натурального комплекса природного происхождения Соверен® в течение 3 мес уровень общего белка в моче снизился в 3 раза у пациентов обеих групп, что оценено как положительное влияние препарата. Кроме того, отмечено более низкое содержание в моче кетонов по сравнению со стартом терапии, что также является позитивным эффектом. Уровень лейкоцитурии на фоне применения препарата оказался в 2,5 раза ниже в обеих группах.

К 12-й неделе лечения незначительно выше оказалась относительная плотность мочи и немного снижен рН мочи, но показатели находились в пределах нормы.

Содержание билирубина и глюкозы в моче больных на фоне лечения оставалось примерно одинаковым. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что препарат не оказывает токсического действия на печень и почки.

Стоит отметить, что по данным анамнеза у пациентов обеих групп не зарегистрировано патологии мочевыделительной системы. По данным ультразвукового исследования почек не выявлено изменений ни у одного больного на фоне лечения.

Выявлена слабая положительная корреляция между величиной острофазовых показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ)/С-реактивного белка (СРБ) и оценкой состояния здоровья самого пациента ( $r=0,24$ ;  $p=0,005$ ).

При оценке зависимости вероятности поражений органов-мишеней от уровня мочевой кислоты с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 1, 2).

Пороговое значение уровня мочевой кислоты в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 502,6 мкмоль/л. Поражение ор-

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей анализа крови в группах больных ГУ в динамике

Показатель	1-я группа 0 нед (M±m)	1-я группа 6 нед (M±m)	1-я группа 12 нед (M±m)	2-я группа 0 нед (M±m)	2-я группа 6 нед (M±m)	2-я группа 12 нед (M±m)	p (t-критерий)
Креатинин, мкмоль/л	106,2±34,3	102,3±32,3	96,2±29,4	103,2±31,8	101,1±30,5	92,2±26,7	<0,001*
Мочевина, ммоль/л	8,1±3,5	7,8±2,9	6,2±2,5	7,6±3,7	7,0±3,3	5,9±2,4	<0,001*
Билирубин общий, мкмоль/л	15,8±7,1	16,2±7,4	13,1±7,2	17,4±6,3	14,5±6,6	13,7±5,9	0,225
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,0±1,4	3,1±1,7	2,8±1,6	3,5±1,1	3,2±1,3	3,0±1,5	0,227
АСТ, Ед/л	30,1±3,0	34,6±3,4	34,0±3,2	34,1±3,1	36,0±3,5	35,2±3,9	0,477
АЛТ, Ед/л	27,8±2,5	29,4±2,7	30,2±2,8	32,2±2,8	31,2±2,8	30,4±2,5	0,409
Мочевая кислота, мкмоль/л	552,6±96,4	494,5±106,5	368,4±107,4	502,4±88,2	437±88,2	334,9±96,5	0,005*
СРБ, мг/л	10,9±2,0	6,7±1,9	11,03±2,2	4,80	7,2±1,6	9,6±1,0	0,061
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	23,0±6,2	21,7±5,4	19,5±4,4	20,3±5,4	17,4±3,1	15,8±5,1	0,216

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза; здесь и далее в табл. 3: \*p<0,05.

Таблица 3. Сравнительный анализ показателей клинического анализа мочи в группах больных ГУ в динамике

Показатель	Норма	1-я группа 0 нед (M±m)	1-я группа 6 нед (M±m)	1-я группа 12 нед (M±m)	2-я группа 0 нед (M±m)	2-я группа 6 нед (M±m)	2-я группа 12 нед (M±m)	p (t-критерий)
Относительная плотность	1,003–1,035	1,016±0,02	1,017±0,03	1,019±0,01	1,018±1,00	1,020±1,01	1,022±1,02	0,059
pH	4,5–7,0	5,77±0,04	5,6±0,01	5,37±0,03	5,48±0,01	5,39±0,02	5,18±0,02	0,067
Общий белок	Менее 0,14 г/л	0,09±0,03	0,08±0,01	0,03±0,02	0,06±0,02	0,05±0,03	0,02±0,01	0,005*
Билирубин	0–8,5 мкмоль/л	4,86±0,22	4,84±0,23	4,82±0,21	3,55±0,07	3,54±0,06	3,51±0,09	0,07
Кетоны	0–0,5 ммоль/л	0,09±0,03	0,08±0,02	0,03±0,04	0,05±0,02	0,03±0,03	0,01±0,01	0,01*
Глюкоза	0,1–0,8 ммоль/л	0,71±0,12	0,73±0,11	0,74±0,13	0,78±0,06	0,80±0,04	0,76±0,06	0,061
Лейкоциты	0–5 в п/зр	4,22±0,14	3,99±0,13	1,69±0,12	1,73±0,05	1,00±0,04	0,69±0,06	0,003*

Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности поражения органов-мишеней от уровня мочевой кислоты.

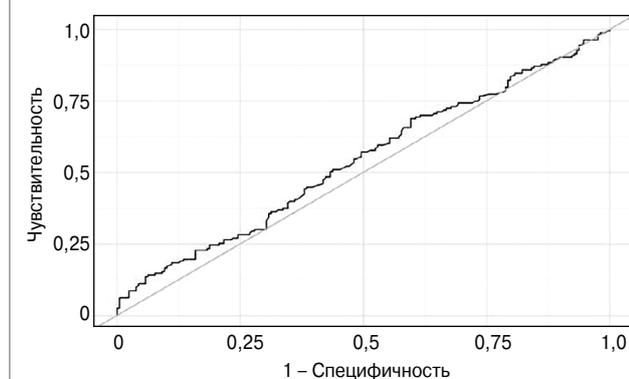
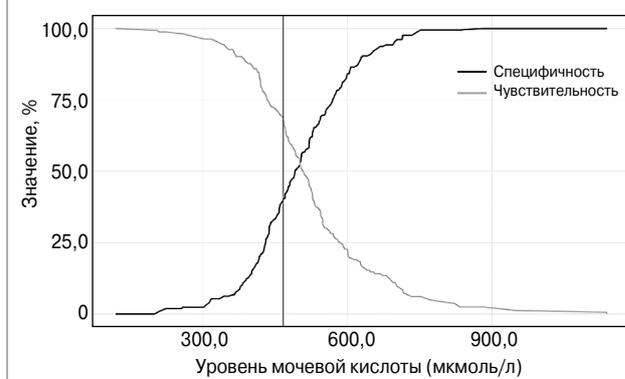


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня мочевой кислоты.



ганов-мишеней прогнозировалось при значении уровня мочевой кислоты выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 52,1 и 52,9% соответственно (табл. 4).

Побочных действий натурального комплекса природного происхождения Соверен® не отмечено, все больные отметили хорошую переносимость препарата.

Разработана прогностическая модель для определения вероятности развития подагры в зависимости от пола, возраста, уровня креатинина и мочевой кислоты методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 80. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 1,399 - 0,042X_{\text{возраст}} + 2,165X_{\text{мужской пол}} + 0,012X_{\text{уровень креатинина}} + 0,003X_{\text{уровень мочевой кислоты}}$$

где P – вероятность подагры,  $X_{\text{мужской пол}}$  – пол,  $X_{\text{возраст}}$  – возраст (полных лет),  $X_{\text{уровень креатинина}}$  – уровень креатинина (мкмоль/л),  $X_{\text{уровень мочевой кислоты}}$  – уровень мочевой кислоты (мкмоль/л).

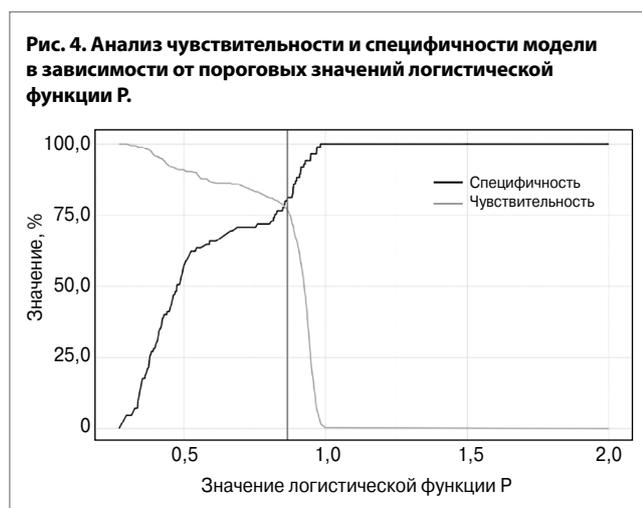
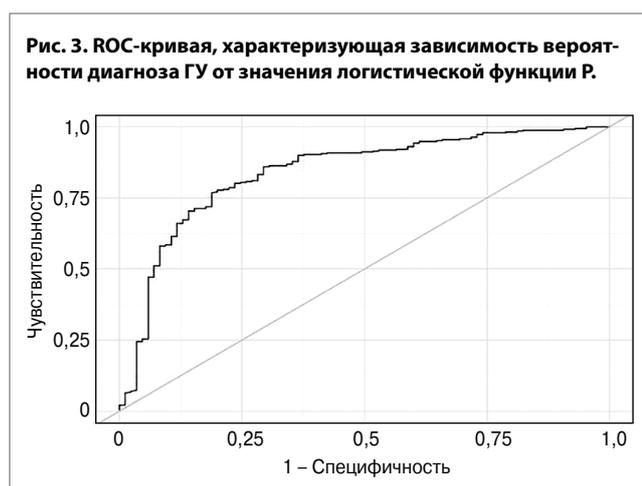
Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 37,0% наблюдаемой дисперсии диагноза.

При увеличении возраста на единицу полных лет шансы подагры уменьшались в 1,043 раза. Шансы подагры увеличивались при наличии мужского пола в 8,713 раза. При увеличении креатинина на 1 мкмоль/л шансы подагры увеличивались в 1,012 раза. При увеличении уровня мочевой кислоты на 1 мкмоль/л шансы подагры увеличивались в 1,003 раза (табл. 5).

При оценке зависимости вероятности подагры от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (рис. 3, 4).

Площадь под ROC-кривой составила  $0,840 \pm 0,020$  с 95% доверительным интервалом – ДИ  $0,800 - 0,879$ . Полученная модель являлась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение



индекса Юдена, составило 0,855. Подагра прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 78 и 77,6% соответственно (табл. 6).

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что применение натурального комплекса природного происхождения Соверен® у пациентов с ГУ не оказывает отрицательного действия на функциональное состояние печени и почек. Препарат положительно влияет на уровни показателей крови, снижая показатели мочевой кислоты в 1,5 раза, креатинина – в 1,11 раза, мочевины – в 1,3 раза. К тому же у больных подагрой на фоне уратснижающей терапии и диеты добавление растительного комплекса Соверен® позволило достичь целевого значения мочевой кислоты, что делает возможным применение препарата в качестве дополнительного средства профилактики обострений подагры, т.е. данный растительный препарат можно с успехом применять при тяжелом прогрессирующем течении подагры, в том числе в тех случаях, когда предыдущая терапия не дала нужного результата.

При употреблении в пищу натурального комплекса природного происхождения Соверен® в течение 3 мес уровень общего белка в моче снизился в 3 раза у пациентов обеих групп, отмечено уменьшение степени лейкоцитурии, что оценено положительным влиянием препарата.

На фоне приема препарата в обеих группах незначительно, в пределах нормы, повышается относительная плотность мочи. Кроме того, по результатам исследования выявлено незначительное подкисление мочи, а также в обеих группах – увеличение экскреции с мочой кетонов.

**Таблица 4. Пороговые значения уровня мочевой кислоты**

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
508,0	50,3	56,7	47,7	59,3
506,0	50,3	56,2	47,4	59,1
505,1	50,9	56,2	47,7	59,4
505,0	50,9	55,3	47,2	59,0
504,0	50,9	54,8	46,9	58,8
503,0	52,1	53,4	46,7	58,7
502,6	52,1	52,9	46,4	58,5
501,0	53,4	51,9	46,5	58,7
500,0	54,6	51,9	47,1	59,3
499,0	54,6	51,4	46,8	59,1
495,0	55,2	51,0	46,9	59,2
494,4	55,2	50,5	46,6	59,0
493,0	55,8	50,5	46,9	59,3
492,0	57,1	50,5	47,4	60,0

**Таблица 5. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления диагноза подагры**

Предикторы	Нескорректированное отношение шансов		Скорректированное отношение шансов	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Пол: мужской	12,769; 7,316–22,287	<0,001*	8,713; 4,836–15,690	<0,001*
Возраст	0,945; 0,925–0,965	<0,001*	0,959; 0,936–0,982	0,001*
Креатинин	1,015; 1,005–1,023	0,002*	1,012; 1,003–1,022	<0,014*
Уровень мочевой кислоты	1,003; 1,001–1,005	0,008*	1,003; 1,001–1,006	0,008*

\*Влияние предиктора статистически значимо (p<0,05).

**Таблица 6. Пороговые значения логистической функции P**

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,924	51,1	92,9	87,9	65,5
0,923	51,1	91,8	86,1	65,2
0,922	52,3	91,8	86,4	65,8
0,922	52,9	91,8	86,5	66,1
0,914	58,1	91,8	87,6	68,7
0,913	58,1	90,6	86,1	68,4
0,912	58,4	90,6	86,1	68,5
0,912	58,4	89,4	84,7	68,3
0,911	59,0	89,4	84,8	68,6
0,909	61,5	89,4	85,3	69,9
0,909	61,5	88,2	83,9	69,6
0,906	62,7	88,2	84,2	70,3
0,905	63,3	88,2	84,3	70,6
0,902	64,2	88,2	84,5	71,1
0,902	64,8	88,2	84,6	71,5
0,899	66,1	88,2	84,9	72,2
0,898	66,1	87,1	83,6	71,9
0,894	67,3	87,1	83,9	72,7
0,894	67,3	85,9	82,7	72,4
0,891	68,5	85,9	82,9	73,2
0,889	69,1	85,9	83,0	73,5
0,888	70,3	85,9	83,3	74,3
0,888	70,3	84,7	82,1	74,1
0,886	71,3	84,7	82,3	74,7
0,885	71,3	82,4	80,1	74,1
0,883	71,9	82,4	80,3	74,5
0,882	71,9	81,2	79,2	74,3

Таблица 6. Пороговые значения логистической функции P (Окончание)

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,882	72,2	81,2	79,3	74,5
0,882	72,8	81,2	79,5	74,9
0,878	74,0	81,2	79,7	75,7
0,878	74,6	81,2	79,9	76,2
0,873	75,2	81,2	80,0	76,6
0,872	75,8	81,2	80,1	77,1
0,865	76,8	81,2	80,3	77,7
0,865	77,1	80,0	79,4	77,7
0,858	77,7	80,0	79,5	78,2
0,857	77,7	78,8	78,6	77,9
0,856	78,0	78,8	78,6	78,2
<b>0,855</b>	<b>78,0</b>	<b>77,6</b>	<b>77,7</b>	<b>77,9</b>
0,850	78,6	77,6	77,9	78,4
0,848	78,6	76,5	77,0	78,1
0,830	80,1	76,5	77,3	79,4
0,826	80,1	75,3	76,4	79,1
0,822	80,4	75,3	76,5	79,4
0,820	80,4	74,1	75,7	79,1
0,817	80,7	74,1	75,7	79,4
0,817	80,7	72,9	74,9	79,1
0,811	81,0	72,9	75,0	79,4
0,802	81,0	71,8	74,2	79,1
0,760	83,2	71,8	74,7	81,0
0,753	83,2	70,6	73,9	80,8
0,689	85,9	70,6	74,5	83,4
0,671	85,9	69,4	73,7	83,1
0,665	86,2	69,4	73,8	83,5
0,614	86,2	65,9	71,7	82,7
0,591	86,9	65,9	71,8	83,4
0,591	86,9	64,7	71,1	83,1
0,580	87,8	64,7	71,3	84,1
0,560	87,8	63,5	70,6	83,9
0,555	88,4	63,5	70,8	84,5
0,545	89,6	63,5	71,1	85,9
0,545	89,9	63,5	71,1	86,3
0,541	89,9	62,4	70,5	86,1
0,526	90,2	62,4	70,6	86,4
0,509	90,2	58,8	68,7	85,7
0,507	90,5	58,8	68,7	86,1
0,503	90,5	57,6	68,1	85,9
0,501	90,8	57,6	68,2	86,3
0,485	90,8	50,6	64,8	84,6
0,477	91,1	50,6	64,8	85,1

Разработана прогностическая модель для определения вероятности диагноза развития подагры в зависимости от пола, возраста, уровней креатинина и мочевой кислоты методом бинарной логистической регрессии. Мы выявили, что возраст отрицательно коррелировал с мочевой кислотой, что обусловлено большинством участников мужского пола и согласуется с результатами недавнего исследования, проведенного в Китае [12]. Молодые мужчины подвержены высокому риску развития ГУ из-за нездорового образа жизни, употребления мясных блюд, алкоголя, морепродуктов. Вредные привычки могут корректироваться, что приводит к снижению заболеваемости с возрастом [13].

## Заключение

Таким образом, полученные нами данные подтверждают хороший лечебный эффект и благоприятную переносимость натурального комплекса природного происхождения Соверен® у пациентов с ГУ. Анализ результатов исследования показал быстрый уратснижающий эффект от

приема препарата, его позитивное влияние на лабораторные показатели крови и мочи. Мужской пол, возраст, уровни креатинина и мочевой кислоты являются предикторами развития подагры. Несомненно, что с внедрением в практику сочетанной уратснижающей терапии аллопуринолом, диетотерапии и профилактического приема растительного препарата Соверен® у врачей появится дополнительный эффективный инструмент для контроля за течением ГУ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана (протокол 9 от 05.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получили по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Bauman State Clinical Hospital, protocol 9 of 05.09.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при спонсорской поддержке ООО «NATUREX», Республика Узбекистан/ООО «ТК АЗИЯ», РФ. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Авторы не получали гонорар за статью.

**Funding source.** This study was supported by LLC "NATUREX", The Republic of Uzbekistan/LLC "TC Asia", Russian Federation. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

## Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии*. 2019;16(4):8-21 [Chazova IYe, Zhernakova YuV, Kisyak OA, et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Sistemnyie gjipertenzii*. 2019;16(4):8-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.4.190686
2. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):186-91. DOI:10.1097/BOR.0000000000000028
3. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209707
4. Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Федосеенко М.В., Промыслова Е.А. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):488-93 [Selimzyanova LR, Vishneva EA, Fedoseenko MV, Promyslova EA. Phytotherapy: state of health. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2016;13(5):488-93 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v13i5.1645
5. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2019. *J Nat Prod*. 2020;83(3):770-803. DOI:10.1021/acs.jnatprod.9b01285
6. Михайлова Н.А. Возможности применения фитопрепаратов в терапии гиперурикемии у больных хронической болезнью почек третьей – пятой стадии. Медицинский пор-

- тал для врачей. Режим доступа: [https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti\\_primeneniya\\_fitopreparatov\\_v\\_terapii\\_giperurikemii\\_u\\_bolnykh\\_khronicheskoy\\_boleznyu\\_poch.htm](https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_primeneniya_fitopreparatov_v_terapii_giperurikemii_u_bolnykh_khronicheskoy_boleznyu_poch.htm). Ссылка активна на 15.02.2023 [Mikhailova NA. Possibilities of using phytopreparations in the treatment of hyperuricemia in patients with chronic kidney disease of the third-fifth stage. Medical portal for doctors. Available at: [https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti\\_primeneniya\\_fitopreparatov\\_v\\_terapii\\_giperurikemii\\_u\\_bolnykh\\_khronicheskoy\\_boleznyu\\_poch.htm](https://umedp.ru/articles/vozmozhnosti_primeneniya_fitopreparatov_v_terapii_giperurikemii_u_bolnykh_khronicheskoy_boleznyu_poch.htm). Accessed: 15.02.2023 (in Russian)].
7. Чабан Н.Г., Путин А.Ю., Рапопорт Л.М., Буслаева Т.М. Фитопрепараты для лечения и профилактики уратного нефролитиаза. *Тонкие химические технологии*. 2017;12(6):39-45 [Chaban NG, Putin AYU, Rapoport LM, Buslaeva TM. Phytopreparations in the prevention and treatment of urate nephrolithiasis. *Tonkiiie khimicheskieiie tekhnologii*. 2017;12(6):39-45 (in Russian)]. DOI:10.32362/2410-6593-2017-12-6-39-45
  8. Corp N, Pendry B. The role of Western herbal medicine in the treatment of gout. *Journal of Herbal Medicine*. 2013;3(4):157-70. DOI:10.1016/j.jhermed.2013.08.002
  9. Yarnell E. Herbs for Gout. *Alternative and Complementary Therapies*. 2016;22(5):218-25. DOI:10.1089/act.2016.29075.eya
  10. Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med*. 2013;13(1):7-12. DOI:10.7861/clinmedicine.13-1-7
  11. Fatima N, Nayeem N. Toxic Effects as a Result of Herbal Medicine Intake. In book: Toxicology – New Aspects to This Scientific Conundrum, 2016, Ed. 1st. Chapter: 9. DOI:10.5772/64468
  12. Ni Q, Lu X, Chen C, et al. Risk factors for the development of hyperuricemia: A STROBE-compliant cross-sectional and longitudinal study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(42):e17597. DOI:10.1097/MD.00000000000017597
  13. Cao J, Wang C, Zhang G, et al. Incidence and simple prediction model of Hyperuricemia for urban Han Chinese adults: a prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(1):67. DOI:10.3390/ijerph14010067

---

**Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCOR.RU

# Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту?

В.А. Ионин<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

В данной публикации обсуждаются механизмы, лежащие в основе развития артериальной гипертензии на фоне стресса, рассмотрены актуальные проблемы контроля артериального давления у пациентов со стресс-индуцированными нарушениями сна, клинические особенности пациентов с гиперсимпатикотонией как главным механизмом развития артериальной гипертензии и вариабельности артериального давления у пациентов с коморбидной патологией, алгоритм диагностики, а также представлены современные рекомендации в стратегии выбора оптимальной антигипертензивной терапии с возможностью персонализированного выбора в различных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** стресс, нарушения сна, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия

**Для цитирования:** Ионин В.А. Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту? *Consilium Medicum*. 2023;25(1):15–19. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202133

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## The role of stress and sleep disorders in the development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: what is important for an internist to know? A review

Valery A. Ionin<sup>✉</sup>

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

## Abstract

This publication discusses the mechanisms underlying the development of arterial hypertension on the background of stress, discusses the current problems of blood pressure control in patients with stress-induced sleep disorders, the clinical features of patients with hypersympathicotonia as the main mechanism for the development of arterial hypertension and blood pressure variability in patients with comorbid pathology, a diagnostic algorithm, as well as presenting current recommendations in the strategy for choosing the optimal antihypertensive therapy with the possibility of personalized choice in various clinical situations.

**Keywords:** stress, sleep disorders, arterial hypertension, antihypertensive therapy

**For citation:** Ionin VA. The role of stress and sleep disorders in the development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: what is important for an internist to know? A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):15–19. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202133

## Введение

Заболеваемость атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) снижается во многих странах Европы, однако по-прежнему они остаются основной причиной заболеваемости и смертности. За последние несколько десятилетий выявлены основные факторы риска АССЗ, среди которых повышение артериального давления (АД), инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, курение и др. Важнейший способ профилактики АССЗ – пропаганда здорового образа жизни, которая должна включать комплексную модификацию образа жизни и осуществляться на протяжении всей жизни. Тем не менее распространенность нездорового образа жизни по-прежнему высока, а факторы риска АССЗ часто плохо контролируются, даже у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Артериальная гипертензия (АГ) является не только наиболее распространенным ССО, но и главной причиной общей смертности во всем мире [2].

В последние годы существенный прогресс достигнут в понимании эпидемиологии, патофизиологии и риска, связанного с АГ. В настоящее время установлено множество доказательств того, что снижение АД может существенно снизить преждевременную заболеваемость и смертность. Снижение среднего систолического АД на 2 мм рт. ст. приводит к снижению риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 7% и риска смерти от инсульта – на 10% [3]. Ряд проверенных, высокоэффективных и хорошо переносимых стратегий модификации образа жизни и коррекции психосоциальных факторов могут помочь достигнуть снижения АД. Снижение риска ССО на индивидуальном уровне начинается с надлежащей оценки индивидуального риска и эффективного информирования пациента о риске и ожидаемом снижении риска путем модификации факторов риска. Взаимоотношения в коммуникационной модели «пациент–врач» многофакторные и сложные, а информирование о риске представляет собой сложную задачу. Не существует единого «правильного» подхода; скорее

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Ионин Валерий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, ст. науч. сотр. НИИССЗ НКЦа ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: ionin.v.a@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7293-1144

<sup>✉</sup>Valery A. Ionin – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: ionin.v.a@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7293-1144

это будет зависеть от индивидуальных предпочтений и понимания, которые могут различаться в зависимости от уровня образования и социального статуса. Восприятие риска также сильно подвержено влиянию эмоциональных факторов, таких как страх, оптимизм и т.д. («пациенты не думают о риске, они не чувствуют риск»). Важно выяснить, понимают ли пациенты свой риск, ожидаемое снижение риска, а также плюсы и минусы вмешательства, и определить, что для них важно [4].

### Стресс и ССО у пациентов с АГ

Психосоциальный стресс ассоциирован с прогрессирующим ССЗ независимо от традиционных факторов риска, как у мужчин, так и у женщин. Психосоциальный стресс включает симптомы стресса (т.е. симптомы психических расстройств) и такие стрессоры, как одиночество и критические жизненные события [5]. В свою очередь показатели психического здоровья – оптимизм и целеустремленность – связаны с более низким риском ССЗ [6]. Психосоциальный стресс не только имеет прямые биологические эффекты, но также сильно коррелирует с социально-экономическими и поведенческими факторами риска (например, курение, ожирение, плохая приверженность терапии) [7]. Низкий социально-экономический статус и стресс на работе независимо связаны с развитием и прогнозом ССЗ у обоих полов [8]. В связи с высокой значимостью влияния психосоциального стресса на риск ССЗ рекомендуется своевременная диагностика психических расстройств со значительными функциональными нарушениями и активное использование системы здравоохранения с целью влияния на общий риск ССЗ, по данным Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ (2021 г.) [9].

Стресс-индуцированная гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) связана с развитием множественных механизмов ССЗ и в том числе обуславливает влияние на повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ранее установлено, что увеличение ЧСС в сочетании с неконтролируемым АД в наибольшей степени увеличивает риск ССО [10]. Именно по этой причине в перечне факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, требующих модификации и контроля, особое внимание уделено увеличению ЧСС более 80 уд/мин в состоянии покоя как неблагоприятному прогностическому фактору [11].

Взаимосвязь между стрессом и ССЗ усиливает тот факт, что хронический стресс также способствует возникновению факторов риска ССЗ. Хронический стресс провоцирует изменения пищевого поведения с формированием паттернов нездорового питания, что также связано с АГ и высокой встречаемостью ожирения, в особенности висцерального типа, независимо от диеты и физической активности. Развитие ожирения ассоциировано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, а гиперактивация СНС, в том числе при участии стрессорных факторов, повышает продукцию кортизола и ренина, что поддерживает метаболические нарушения и высокое АД, а в конечном итоге способствует ремоделированию сердца с формированием гипертрофии левого желудочка и его диастолической дисфункции. Увеличение ЧСС также характерно для пациентов с ожирением и АГ вследствие увеличенного объема циркулирующей крови и гиперактивации СНС [12].

Кроме того, стрессовые состояния связаны с более высоким уровнем курения. Ранее установлено, что никотиновая зависимость имеет статистически значимую связь с воздействием стресса (отношение шансов 2,09; 95% доверительный интервал 1,20–3,63) [13]. Некоторые наблюдения предполагают временное повышение АД при выкуривании сигареты или при пассивном курении. Устойчивое повышение АД и АГ может возникнуть и как следствие курения. Это может быть связано с прогрессирующим эндотелиальной дисфункции и более раннего атерогенеза с нарушением элас-

тических свойств сосудистой стенки. Очевидный факт, что эндотелиальная дисфункция провоцируется АГ: она приводит к нарушению продукции оксида азота (NO), что связано с развитием окислительного стресса, который вызывает расширение NO, также является еще одним механизмом нарушения вазодилатации. Курение и АГ, по-видимому, имеют аддитивный эффект как факторы риска ССЗ [14]. Курение влияет на баланс вегетативной нервной системы, подавляя парасимпатическую и стимулируя симпатическую иннервацию, что вместе с хронической стрессовой реакцией усиливает гиперактивацию СНС и повышение АД. В исследовании D. Hering и соавт. установлено, что ЧСС у курильщиков выше, чем у некурящих, как в дневное время ( $86 \pm 3$  и  $77 \pm 2$  уд/мин;  $p < 0,001$ ), так и в ночное ( $73 \pm 3$  и  $66 \pm 2$  уд/мин;  $p < 0,01$ ). Мышечная активность СНС (MSNA) оказалась выше у курильщиков ( $36 \pm 3$  вспышки/мин) по сравнению с некурящими ( $28 \pm 3$  вспышки/мин;  $p < 0,01$ ). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что только возраст и курение независимо связаны с MSNA ( $R^2 = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ) [15].

Изменение образа жизни согласно рекомендациям по профилактике ССЗ Европейского общества кардиологов – ESC (2021 г.) не только снижает риск ССЗ, но также улучшает психологическое здоровье:

- например, на исходы депрессии положительно влияют как отказ от курения и лечебная физкультура, так и здоровое питание;
- имеющие доказательную базу мероприятия по прекращению курения, увеличению физической активности и улучшению питания считаются полезными и применимыми для людей с психическими расстройствами;
- психотерапевтические методы лечения эффективно уменьшают симптомы стресса и улучшают качество жизни [9].

Выбор медикаментозной антигипертензивной терапии в свою очередь часто требует персонализированного подхода, в том числе не только у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями, но и имеющих хронические стрессорные влияния на сердечно-сосудистую систему, опосредованные через гиперактивацию СНС. Согласно последним рекомендациям по лечению АГ ESC (2018 г.) начальная терапия АГ включает препараты из классов ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) и антагонисты кальция или диуретики [11]. Данные классы антигипертензивных препаратов имеют органопротективное действие и влияние на риск ССЗ, однако не имеют воздействия на СНС, что в ряде клинических ситуаций, в особенности у пациентов с гиперактивацией СНС вследствие стресса, курения или ожирения, приводит к недостаточному антигипертензивному эффекту и не позволяет достигать целевого уровня АД. Группа препаратов  $\beta$ -адреноблокаторов уменьшает влияние СНС на сердечно-сосудистую систему, снижая АД и ЧСС, однако в меньшей степени влияет на исходную гиперактивацию СНС, таким образом устраняя следствие, но не влияя на причину этого патологического процесса. В то же время у пациентов с метаболическими нарушениями или длительным стажем курения  $\beta$ -адреноблокаторы могут оказывать нежелательные влияния на метаболизм глюкозы, холестерина и другие факторы, что ограничивает использование этих препаратов при отсутствии других показаний (ИБС, нарушения ритма и сердечная недостаточность) [11]. В рамках персонализированного выбора комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с хроническим стрессом и гиперактивацией СНС наиболее рациональным представляется использование высокоселективного агониста имидазолиновых рецепторов – моксонидина.

Моксонидин – антигипертензивный препарат центрального действия, который обладает селективной агонистической активностью в отношении имидазолиновых рецепто-

ров II и лишь незначительной активностью в отношении имидазолиновых  $\alpha$ -2 адренорецепторов. Моксонидин снижает активность СНС, так как активизирует имидазолиновые рецепторы II в ростальном вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Результатом является ингибирование периферического  $\alpha$ -адренергического тонуса и снижение АД из-за снижения сосудистого сопротивления [16]. Многочисленные исследования демонстрируют, что терапия моксонидином обладает органопротективным действием [17].

Ранее в исследовании А. Sanjuliani и соавт. установили, что терапия в течение 6 мес моксонидином снижала концентрацию адреналина в плазме в положении лежа с  $63,2 \pm 6,6$  до  $49,0 \pm 6,7$  пг/мл ( $p < 0,005$ ), уровень норадреналина в плазме крови в положении лежа на спине с  $187,9 \pm 10,7$  до  $149,7 \pm 13,2$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). В то же время следует отметить, что эти биомаркеры активности СНС не изменялись под действием терапии амлодипином [18, 19]. В недавнем исследовании С.В. Недогоды и соавт. при добавлении к терапии периндоприлом 10 мг оригинального моксонидина 0,4 мг/сут также установлено значимое снижение норадреналина с 422,7 до 377,0 ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в этом исследовании отмечено, что замена неэффективной комбинированной терапии (иРААС, диуретики и антагонисты кальция) у пациентов с АГ 1–2-й степени и метаболическим синдромом на свободную комбинацию периндоприла 10 мг и оригинального моксонидина 0,4 или 0,6 мг/сут способствовала снижению систолического АД соответственно на 24,8 и 20,9%, диастолического АД – на 19,4 и 17,4% ( $p < 0,05$ ). Отмечено уменьшение скорости пульсовой волны на 25,1 и 22,8%, индекса аугментации – на 17,1 и 15,2%, сосудистого возраста – на 8,3 и 7,6 года ( $p < 0,05$ ), уровня лептина – на 18,2 и 6,7%, индекса НОМА – на 7,7 и 4,8%, уровня высокочувствительного С-реактивного белка – на 34,1 и 31,2% соответственно ( $p < 0,05$ ) [18].

Влияние моксонидина на гиперактивацию СНС также отражается в снижении ЧСС, что продемонстрировано в различных исследованиях, но следует отметить, что это действие имеет модулирующий эффект, и снижение ЧСС тем больше, чем более выраженная тахикардия отмечалась до начала терапии. В исследовании Е. Karlafti и соавт. установлено, что наибольшее снижение ЧСС наблюдалось у пациентов с ЧСС более 80 уд/мин в покое до начала терапии, а у пациентов с ЧСС менее 70 уд/мин снижения данного показателя не отмечено [20]. Это позволяет модифицировать еще один фактор риска ССО у пациентов с АГ без нежелательных явлений со стороны метаболических нарушений в сравнении с  $\beta$ -адреноблокаторами. Таким образом, использование антигипертензивной терапии в свободной комбинации с использованием моксонидина позволяет не только достигнуть целевого уровня АД, но также в значительной степени снизить гипертонус СНС, что в особенности важно для персонализированной терапии пациентов с АГ и стрессом, курением или ожирением.

Вследствие важности симптомов стресса среди пациентов с АССЗ ESC рекомендует проводить скрининг пациентов с АССЗ на психологический стресс [9].

#### Основные аспекты психосоциальной оценки:

- Одномоментная диагностическая оценка (врачам следует одинаково внимательно относиться к соматическим и эмоциональным причинам симптомов).
- Скрининг (рекомендуются инструменты скрининга, позволяющие оценить депрессию, тревогу и бессонницу: опросники, анкетирование и др.).
- Стрессоры (есть простые вопросы, которые помогут начать разговор о значимых стрессорах: «Беспокоит ли вас стресс на работе, финансовые проблемы, трудности в семье, одиночество или какие-либо стрессовые события?»).
- Потребность в поддержке психического здоровья («Вы заинтересованы в направлении к психотерапевту или в психической службе?»).

## Нарушения сна и ССЗ у пациентов с АГ

**Сон** – особое генетически детерминированное функциональное состояние мозга и всего организма человека, имеющее специфические, отличные от бодрствования качественные особенности деятельности центральной нервной системы и соматической сферы, характеризующиеся торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением психической деятельности. Физиология сна не только играет важную роль в работе центральной нервной системы, но также является важным физиологическим периодом для сердечно-сосудистой системы, а также поддержания активности метаболических процессов. Многочисленные исследования позволили выявить связь нарушений сна с риском ССЗ. Метаанализ исследований, выполненный М. Li и соавт., установил, что нарушения сна увеличивают риск ИБС в 1,3 раза (1,1–1,5), а инсульта – в 1,6 раза (1,4–1,7) [21]. Средняя продолжительность сна, рекомендованная взрослому человеку, – 7–8 ч, что ассоциировано со снижением риска ССЗ, ИБС и инсульта [22]. В одном из крупнейших исследований с участием 218 155 человек в возрасте старше 45 лет выявлено, что продолжительность сна менее 6 и более 9 ч сопряжена с высоким риском развития сахарного диабета и АГ [23]. По результатам метаанализа, проведенного в 2016 г. с использованием нескольких баз данных, включая Embase и Medline, и участием 45 041 пациента, установлено, что плохое качество сна ассоциировано с большей вероятностью АГ (отношение шансов 1,48;  $p = 0,01$ ). У пациентов с АГ показатели качества сна оказались значительно хуже (средняя разница 1,51, значение  $p < 0,01$ ), в то время как у пациентов с повышенным АД показатели оказались значительно лучше (средняя разница -1,67, значение  $p < 0,01$ ). Полученные данные подчеркивают взаимосвязь между качеством сна и АГ [24].

В исследованиях, опубликованных ранее, получены данные о том, что активность во время сна, контролируемая с помощью актиграфа, выше у пациентов с АГ с профилем АД без снижения более чем на 10% по сравнению с дневными значениями (нон-дипперы), чем в аналогичной группе пациентов с АГ с профилем достаточного снижения АД (дипперы). Пациенты не имели диагностированных нарушений дыхания во сне, а значит, другие причины нарушений сна также могут приводить к пробуждениям и нарушению регуляции АД [25]. Таким образом, «красными флагами» для дополнительного обследования и коррекции терапии пациентов с АГ являются: паттерн нон-диппера или высокое АД утром при пробуждении, ночная АГ, резистентная АГ, нарушения инициации, поддержания и качества сна, ухудшение дневной активности.

Нарушения сна включают в себя 6 основных видов:

- бессонница (инсомния);
- апноэ (нарушения дыхания во сне);
- синдром беспокойных ног и периодические движения конечностями;
- парасомнии (нарушения поведения во время сна);
- гиперсомния (патологическая дневная сонливость);
- нарушения цикла сна и бодрствования.

У пациентов с АССЗ, ожирением и АГ рекомендуется регулярный скрининг на полноценность сна (например, с помощью вопроса: «Как часто вас беспокоили проблемы с засыпанием, сонливостью или слишком долгого сна?») [9]. При опросе пациента важно уточнить время начала и завершения сна, соблюдение правил гигиены сна, сколько времени пациент проводит в постели, о наличии ночных симптомов храпа или беспокойных ног, дневной сонливости, снижения памяти и концентрации внимания. В основе проявлений нарушений сна лежат клинические объективные данные, которые можно легко уточнить у любого пациента, это оценка выраженности дневной сонливости. Для оценки сонливости на амбулаторном приеме реко-

мендовано использование опросника Эпворта (Epworth sleepiness scale), представленного в приложении 1, который включает в себя самостоятельную оценку пациентом вероятности уснуть в различных повседневных ситуациях в дневное время (чтение в кресле в отсутствие других дел, просмотр телепередач в тихой комнате после завтрака и др.). Суммарный балл, полученный по результату тестирования, позволяет с высокой чувствительностью определить степень выраженности дневной сонливости, что важно в качестве скрининга для решения вопроса о дальнейшем поиске причин нарушений сна [26]. Стандартом функциональной диагностики нарушений активности мозга в сне является полисомнография, которая представляет собой комплексный тест, используемый для диагностики нарушений сна. Полисомнография регистрирует мозговые волны пациента, уровень кислорода в крови, ЧСС и дыхание, а также движения глаз и ног во время исследования. Полисомнография может проводиться в отделении расстройств сна в стационаре или в центре сна. В дополнение к помощи в диагностике нарушений сна полисомнография может использоваться для того, чтобы начать или скорректировать план лечения, если у пациента уже диагностировано расстройство сна. Инсомния подтверждена, если нарушения сна, несмотря на адекватную возможность сна и/или нарушение дневной функции, наблюдаются не менее 3 дней в неделю, а хроническая/персистирующая инсомния – более 3 мес. Пациенты с нарушениями сна требуют комплексного подхода к терапии, включающего выполнение правил гигиены сна, нормализацию окружающей обстановки, ограничения сна и практики релаксации, а также когнитивно-поведенческую терапию. Фармакологическая терапия, включающая различные препараты с учетом противопоказаний и побочных эффектов, должна быть назначена только компетентным специалистом и на ограниченный срок, с целью предупреждения развития нарколепсии.

Нарушения сна могут возникать на фоне стрессовых ситуаций транзитивно без показаний к медикаментозной терапии гипнотиками и антидепрессантами, однако могут сопровождаться тревожностью, гиперактивацией СНС, нарушением эндотелиальной функции, увеличением ЧСС и повышением АД. При более длительно персистирующей инсомнии и несвоевременной коррекции данного состояния возможно нарушение секреции гормонов грелина, лептина, кортизола, сопровождающееся метаболическими нарушениями и развитием ожирения и атеросклероза [27]. В реальной клинической практике у пациентов с повышениями АД в ночное и утреннее время нередко к терапии иРААС + диуретик специалисты назначают кальциевые антагонисты в вечернее время. В то же время с учетом нередких нарушений сна, на фоне стрессовых ситуаций или тревожных состояний с гиперактивацией СНС как механизма, поддерживающего вариабельность АД при неконтролируемой АГ, целесообразно рассмотреть добавление к терапии моксонидина на ночь. Известно, что моксонидин за счет селективного действия на имидазолиновые рецепторы уменьшает гиперактивацию СНС, снижает АД и ЧСС, в то же время эти рецепторы в большом количестве представлены в ретикулярной формации, одной из важнейших функций которой является регуляция циклов режима бодрствования и сна, а также работы сосудов двигательного центра и управление сердечно-сосудистой системой [28]. Данные механизмы действия позволяют рассматривать использование моксонидина в качестве персонализированной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне стрессовых и тревожных состояний, ассоциированных с нарушениями сна. Реальная клиническая практика терапии оригинальным моксонидином в России проводится уже более 20 лет, и за это время многочисленные клини-

ческие исследования демонстрируют важные составляющие его эффективности с точки зрения контроля АД, длительности действия и скорости наступления антигипертензивного эффекта, органопротекции и положительных влияний на улучшение метаболических процессов у пациентов с АГ. В то же время следует отметить, что аналоги оригинального моксонидина обладают менее оптимальным профилем фармакокинетики и не имеют терапевтической эквивалентности, что важно в первую очередь для получения всех ранее перечисленных эффектов на терапии этим препаратом [29].

## Заключение

С целью персонализации антигипертензивной терапии у пациентов с хроническим стрессом и нарушениями сна следует рассматривать препараты с длительностью действия до 24 ч и/или дополнительный прием в вечернее время.

Нефиксированная комбинация иРААС и моксонидина у пациентов с АГ уменьшает гиперактивацию СНС, лептинорезистентность, повышает инсулиночувствительность; оказывает положительное влияние на метаболический профиль, включая липидный, углеводный обмен, обмен мочевой кислоты по данным различных исследований.

Психозомоциональные и стрессорные факторы, а также нарушения сна ассоциированы с гиперактивацией СНС, способствующей вариабельности АД, а дополнительный контроль данных факторов требуется не только для адекватного управления АГ, но и снижения риска ССЗ.

Терапия моксонидином у пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время на фоне нарушений сна с учетом центрального действия корректирует баланс вегетативной нервной системы, что позволяет дополнительно контролировать АГ.

## Приложение 1. Шкала сонливости Эпворта

Ситуация	Баллы
Чтение в кресле в отсутствие других дел	3
Просмотр телепередач в кресле	3
Пассивное присутствие (сидение) в присутственных местах (кино, театр)	3
В качестве пассажира в машине не менее 1 ч	3
Если прилечь после обеда в отсутствие других дел	3
Сидя и разговаривая с кем-нибудь	2
Находясь в тихой комнате после завтрака	3
За рулем автомобиля в пробке	2

0–9 баллов – средняя степень дневной сонливости;  
10–15 баллов – дневная сонливость сверх нормы;  
16–24 балла – сильно выраженная дневная сонливость.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Литература/References**

- Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:824-35.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1347-60.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
- Karmali KN, Persell SD, Perel P, et al. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3. DOI:10.1002/14651858.CD006887.PUB4
- Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:215-29.
- Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:100-10.
- Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update. 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:1175-96.
- Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation.* 2018;137:2166-78.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-337.
- Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;109:685-92.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104.
- Seravalle G, Facchetti R, Cappellini C, et al. Elevated heart rate as sympathetic biomarker in human obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32. DOI:10.1016/j.numecd.2022.07.011
- Fatani BZ, Al-Yahyawi H, Raggam AA, et al. Perceived stress and willingness to quit smoking among patients with depressive and anxiety disorders seeking treatment. *Health Sci Rep.* 2022;5. DOI:10.1002/HSR2.503
- Leone A. Smoking and hypertension: independent or additive effects to determining vascular damage? *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9:585-93.
- Hering D, Kucharska W, Kara T, et al. Smoking is associated with chronic sympathetic activation in hypertension. *Blood Press.* 2010;19:152-5.
- Prichard BNC. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens.* 1997;15. DOI:10.1097/00004872-199715011-00007
- Karlafti EF, Hatzitolios AI, Karlaftis AF, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5:253-6.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(4):4-14 [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 Russian)].
- Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract.* 2006;60:621-9.
- Karlafti EF, Hatzitolios AI, Karlaftis AF, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5:253-6.
- Li M, Zhang XW, Hou WS, Tang ZY. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2014;176:1044-7.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33:585-92.
- Magee CA, Kritharides L, Attia J, et al. Short and long sleep duration are associated with prevalent cardiovascular disease in Australian adults. *J Sleep Res.* 2012;21:441-7.
- Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2018;20:592.
- Mansoor GA, White WB, McCabe EJ, Giacco S. The relationship of electronically monitored physical activity to blood pressure, heart rate, and the circadian blood pressure profile. *Am J Hypertens.* 2000;13:262-7.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-5.
- Hsieh CG, Martin JL. Short Sleep, Insomnia, and Cardiovascular Disease. *Curr Sleep Med Rep.* 2019;5:234.
- Ernsberger P, Graves ME, Graff LM, et al. I1-imidazoline receptors. Definition, characterization, distribution, and transmembrane signaling. *Ann NY Acad Sci.* 1995;763:22-42.
- Переверзев А. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: действительно ли они сопоставимы? Акцент на моксонидин. *ПМЖ.* 2021;29(9):6-10 [Pereverzev AP. Original and reproduced medicinal products: are they comparable? Emphasis on moxonidine. *RMJ.* 2021;9:6-10 (in Russian)].

**Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCTOR.RU

# Эндокан – ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии

А.М. Алиева<sup>✉1</sup>, Е.В. Резник<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, Н.В. Теплова<sup>1</sup>, Л.М. Макеева<sup>1</sup>, К.В. Воронкова<sup>1</sup>, Н.Х. Хаджиева<sup>2</sup>, А.В. Модестова<sup>1</sup>, Г.Г. Тотолян<sup>1</sup>, Р.К. Валиев<sup>3</sup>, А.М. Ли<sup>4</sup>, И.А. Котикова<sup>1</sup>, И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница “РЖД-Медицина”», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>АО «Группа компаний “МЕДСИ”», Москва, Россия

## Аннотация

В последние годы внимание ученых активно сосредоточено на изучении роли эндокана в качестве биологического маркера эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. Вплоть до последних лет эндокан изучался при остром почечном повреждении, хронической болезни почек и заместительной почечной терапии. Эндокан, ранее известный как специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, представляет собой растворимый протеогликан дерматансульфата, экспрессируется и секретируется в кровотоке из эндотелиальных клеток. Имеющиеся в настоящее время исследования демонстрируют диагностическую и прогностическую значимость оценки эндокана при сердечно-сосудистой патологии. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования эндокана в качестве дополнительного лабораторного инструмента диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии эндокана с помощью медикаментозных препаратов, возможно, окажется многообещающей мишенью для лечения патологии сердца и сосудов.

**Ключевые слова:** биологические маркеры, эндокан, атеросклероз, артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Алиева А.М., Резник Е.В., Байкова И.Е., Теплова Н.В., Макеева Л.М., Воронкова К.В., Хаджиева Н.Х., Модестова А.В., Тотолян Г.Г., Валиев Р.К., Ли А.М., Котикова И.А., Никитин И.Г. Эндокан – ключевой игрок при кардиоваскулярной патологии. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):20–28. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202079

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN-код: 2749-6427

**Резник Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN-код: 3494-9080

**Байкова Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290; SPIN-код: 3054-8884

**Теплова Наталья Вадимовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7181-4680

**Макеева Людмила Михайловна** – ассистент каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mila-mm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0755-4869

**Воронкова Кира Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1111-6378; SPIN-код: 1636-7627

**Хаджиева Нюржанна Хусейновна** – канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог ЧУЗ «ЦКБ “РЖД-Медицина”». E-mail: nurzhanna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5520-281X; SPIN-код: 2520-8520

**Модестова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: a.modestowa@yandex.ru

**Тотолян Гаiane Гургеновна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: tgg03@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9922-5845

<sup>✉</sup>**Amina M. Alieva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: amisha\_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

**Elena V. Reznik** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X; SPIN code: 3494-9080

**Irina E. Baykova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: 1498553@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0886-6290; SPIN code: 3054-8884

**Natalia V. Teplova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7181-4680

**Liudmila M. Makeeva** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mila-mm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0755-4869

**Kira V. Voronkova** – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kiravoronkova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1111-6378; SPIN code: 1636-7627

**Nyurzhanna Kh. Khadzhieva** – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital “RZD-Medicine”. E-mail: nurzhanna@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5520-281X; SPIN code: 2520-8520

**Anna V. Modestova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: a.modestowa@yandex.ru

**Gaiane G. Totolyan** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: tgg03@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9922-5845

# Endocan is a key player in cardiovascular disease: A review

Amina M. Alieva<sup>✉1</sup>, Elena V. Reznik<sup>1</sup>, Irina E. Baykova<sup>1</sup>, Natalia V. Teplova<sup>1</sup>, Liudmila M. Makeeva<sup>1</sup>, Kira V. Voronkova<sup>1</sup>, Nyurzhanhanna Kh. Khadzhieva<sup>2</sup>, Anna V. Modestova<sup>1</sup>, Gaiane G. Totolyan<sup>1</sup>, Ramiz K. Valiev<sup>3</sup>, Alexander M. Li<sup>4</sup>, Irina A. Kotikova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>MEDSI Group of Companies, Moscow, Russia

## Abstract

In recent years, the attention of scientists has been actively focused on studying the role of endocan as a biological marker of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. Until recent years, endocan has been studied in acute kidney injury, chronic kidney disease, and renal replacement therapy. Endocan, formerly known as endothelial cell-specific molecule-1, is a soluble dermatan sulfate proteoglycan expressed and secreted into the circulation from endothelial cells. Currently available studies demonstrate the diagnostic and prognostic value of endocan evaluation in cardiovascular pathology. It is expected that further scientific and clinical studies will demonstrate the possibilities of using endocan as an additional laboratory tool for diagnosing and assessing the prognosis in patients with a cardiac profile. Drug regulation of endocan concentration and expression may be a promising target for the treatment of cardiac and vascular pathology.

**Keywords:** biological markers, endocan, atherosclerosis, arterial hypertension, acute coronary syndrome, myocardial infarction, heart failure

**For citation:** Alieva AM, Reznik EV, Baykova IE, Teplova NV, Makeeva LM, Voronkova KV, Khadzhieva NK, Modestova AV, Totolyan GG, Valiev RK, Li AM, Kotikova IA, Nikitin IG. Endocan is a key player in cardiovascular disease: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):20–28. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202079

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире (более чем 17 млн случаев в 2019 г.) [1]. Несмотря на колоссальные достижения в области профилактики и лечения заболеваний, смертность от ССЗ увеличилась во всем мире с 27,9% в 2000 г. до 32,2% в 2019 г. [1].

В последние десятилетия активно изучаются перспективные возможности применения биомаркерной стратегии ранней персонализированной диагностики сердечно-сосудистой патологии [2, 3]. Современные данные по биологическим маркерам отражены в клинических рекомендациях, в частности, для определения вероятности хронической сердечной недостаточности (ХСН) применяется оценка в крови уровня мозгового натрийуретического пептида и его предшественника (BNP/NT-проBNP) [4]. Однако для лучшего понимания взаимодействия нейрогуморальных и биомеханических процессов при ССЗ необходимо определение дополнительных биомаркеров. Применение новых маркеров представляется многообещающим, и в этом смысле активно продолжается поиск так называемого «идеального» биомаркера, который сможет охарактеризовать все патогенетические аспекты кардиоваскулярной патологии [5–7]. В последние годы внимание ученых активно сосредоточено на изучении роли эндокана в качестве биологического маркера эндотелиальной дисфункции при ССЗ [8, 9].

Эндокан, ранее известный как специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, представляет собой раствори-

мый протеогликан (PG) дерматансульфата (DS), экспрессируется и секретируется в кровотоке из эндотелиальных клеток [10]. В 1996 г. эндокан впервые обнаружен в эндотелиальных клетках пупочных вен человека [11]. Экспрессия эндокана повышается либо проангиогенными факторами, такими как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов 2, либо провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-1 $\beta$ , фактор, индуцируемый гипоксией 1 $\alpha$ , липополисахарид, и понижается интерфероном  $\gamma$  [9, 12]. Эндокан принимает участие в клеточной адгезии, миграции, пролиферации и ангиогенезе, а также играет важную роль в воспалении [9]. Однако проведенные исследования дают противоречивые результаты относительно роли эндокана в патологических процессах. Эндокан регулирует молекулы клеточной адгезии – внутриклеточную молекулу клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и E-селектин. Эндокан активирует сигнальный путь нуклеарного фактора каппа-би, который является важным медиатором воспаления [13]. Эндокан может проявлять и противовоспалительные свойства, блокируя рекрутирование, адгезию и активацию лейкоцитов посредством прямого связывания с лимфоцитарным ассоциированным антигеном-1 (LFA-1) и влияния на путь LFA-1/ICAM-1 [14]. Несмотря на эти различные результаты, чрезвычайно низкие концентрации эндокана в физиологических условиях, стабильность и легкое обнаружение его в жидкостях организма предполагают, что данный PG, возможно, имеет клиническую значимость [9, 15].

**Валиев Рамиз Камрадинович** – канд. мед. наук, зав. онкохирургическим отд-нием №2 ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

**Ли Александр Михайлович** – врач ультразвуковой диагностики АО «Группа компаний "МЕДСИ"». E-mail: steve-sk8@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6809-5227

**Котикова Ирина Александровна** – студентка лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

**Никитин Игорь Геннадиевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии им. акад. Г.И. Сторожакова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

**Ramiz K. Valiev** – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: radiosurgery@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1613-3716

**Alexander M. Li** – Ultrasound Doctor, MEDSI Group of Companies. E-mail: steve-sk8@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6809-5227

**Irina A. Kotikova** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotikova.ia@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5352-8499

**Igor G. Nikitin** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Продемонстрирована связь эндокана с возникновением и течением различных патологических состояний, таких как воспалительные заболевания, рак, сепсис, сердечно-сосудистая патология и заболевания почек [8–10, 16–19].

Как известно, эндотелиальные клетки участвуют во множестве функций сосудистой системы: вазоконстрикция и вазодилатация, регулирование компонентов свертывания крови и участие в ангиогенезе [8, 9]. Кроме того, эндотелий выполняет и важнейшую барьерную иммунную функцию [8, 9]. Нарушение целостности и функций эндотелиальных клеток играет важную роль при атеросклерозе и ишемии сердца [8, 9]. Повреждение эндотелия приводит к увеличению выработки активных форм кислорода (ROS), которые могут снижать выработку оксида азота (NO) за счет увеличения концентрации ионов кальция в цитоплазме [8, 9, 20]. Нарушения в системе ROS и NO могут индуцировать и поддерживать воспаление сосудистой стенки [8, 9, 20]. Этот процесс способствует рекрутированию белых кровяных клеток и притоку липидов крови в субэндотелиальное пространство, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек [8]. Эти свойства иллюстрируют потенциальную роль эндокана в качестве биомаркера эндотелиальной дисфункции и воспаления [8, 9, 20]. Эндокан является новым маркером активации эндотелиальных клеток и играет важную роль в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [8, 9, 20]. Ряд клинических исследований показал, что у пациентов с ССЗ уровни эндокана значительно повышены и независимо связаны с уровнями ICAM-1 и VCAM-1 [9, 21–27].

Вплоть до последних лет эндокан изучался при остром почечном повреждении, хронической болезни почек и заместительной почечной терапии [16, 19]. В данном обзоре проведен анализ имеющихся исследований, посвященных изучению роли эндокана в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии.

### Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Поиск проводился соответственно следующим ключевым словам: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, эндокан, cardiovascular diseases, biological markers, endocan. В последние годы отмечен серьезный научный интерес к роли эндокана при кардиоваскулярной патологии.

### Структура и функция эндокана

Ген эндокана состоит из трех экзонов, двух интронов и 3'-концевой нетранслированной области [28]. Экзон 1 и части экзона 2 кодируют 110 N-концевых аминокислот; экзон 2 также кодирует следующую богатую фенилаланином область и последние C-концевые аминокислоты. Генетические полиморфизмы встречаются очень редко [29]. Полная молекула эндокана состоит из 165 аминокислот и цепи DS, включающей 32 дисахаридных остатка и связанной с 137-позиционным остатком серина; 113–118 позиции включают богатую фенилаланином область [28, 29]. Также идентифицированы 18 цистеинов, которые все расположены в 110 N-концевых аминокислотах. Экспрессия эндокана усиливается фактором, индуцируемым гипоксией 1 $\alpha$ , возможно, за счет увеличения экспрессии VEGF (эндокан является как мишенью, так и модулятором VEGF) [28], провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1 и фактора роста фибробластов 2 [30], а также комбинации циркулирующего фактора роста гепатоцитов и VEGF [31]. Секрета ингибируется янус-киназой 2/сигнальным преобразователем и активатором передачи сигналов транскрипции, фосфоинзитид-3-киназой – серин/треонин – специфичными протеинкиназами и липополисахаридами [29]. Ангиопоэтин-2 уменьшает локальное высвобождение эндокана [10].

Таблица 1. Характерные параметры биологического маркера эндокана

Параметры	
Доступность для количественного определения	Высокая
Относительно низкая стоимость методов количественного определения	Да
Стандартизированная методология по оценке количества маркеров	Да
Специфичность маркера	Высокая
Определение стадии патологического процесса	Да
Отражение функции эндотелия	Да
Определение риска ССЗ	Да

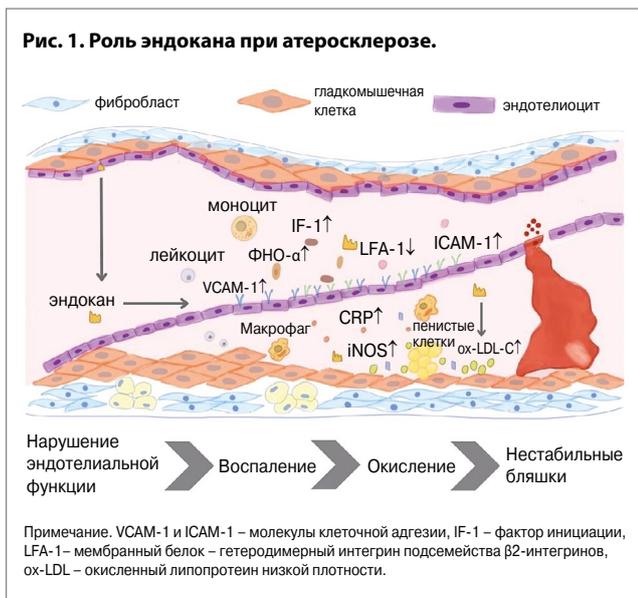
Эндокан продуцируется эндотелием сосудов, особенно легочным и почечным эндотелием [29]. Эндокан непрерывно синтезируется и секретируется. Эндокан не относится к эндотелиальному гликокаликсу и свободно циркулирует в своей гликозилированной форме в концентрации около 1 нг/мл у здоровых лиц [29]. Эндокан, по-видимому, имеет период полувыведения 1 ч, и он разлагается различными протеиназами, включая катепсин G, нейтрофильную эластазу и протеиназу 3 [10]. Катепсин G, по-видимому, является наиболее важным ферментом для деградации; он имеет уникальный профиль деградации эндокана, который включает 1–111, 1–115 и 1–116 фрагментов [32]. Эти фрагменты называются эндоканами p14 (14 кДа) и демонстрируют жесткую структуру из-за большого количества дисульфидных связей [29, 32]. Эндокан p14 может связываться с  $\beta$ 2 интегрином LFA-1 и тем самым ингибировать взаимодействие между LFA-1 и эндоканом и восстанавливать взаимодействие ICAM-1/LFA-1; таким образом, фрагмент p14, по-видимому, играет антагонистическую роль по сравнению с эндоканом [33].

Концентрацию эндокана в плазме крови определяют с помощью набора для иммуноферментного анализа в соответствии со стандартными протоколами производителя. В ходе проведенного исследования З.М. Абдурахмановым и соавт. определены характерные параметры эндокана [34] (табл. 1).

### Эндокан и сердечно-сосудистая система

Возникновение ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ), атеросклеротические заболевания и сердечная недостаточность (СН), тесно связано с эндотелиальным повреждением [8, 9]. При ССЗ наблюдается различная выраженность дисфункции эндотелия. Кроме того, ССЗ сопровождаются повышением активности воспалительных факторов и молекул адгезии [8, 9]. Экспрессия эндокана способствует транспорту воспалительных факторов и адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [8, 9]. Поэтому эндокан в настоящее время считается значимым биологическим маркером ССЗ.

T. Zhao и соавт. провели метаанализ для оценки связи между ССЗ и уровнями эндокана в сыворотке крови. Проведен поиск литературы в крупных базах данных, включая PubMed, Embase, Cochrane Library, SinoMed и Web of Science, до 1 июня 2018 г. (15 оригинальных исследований с участием 1839 пациентов и 1258 человек из контрольной группы). Метаанализ показал, что уровни эндокана в сыворотке крови у пациентов с АГ (1-я группа), ишемической болезнью сердца – ИБС (2-я группа) и медленным коронарным кровотоком (slow coronary flow – SCF; 3-я группа) оказались выше, чем в контрольной группе. Объединенные стандартизированные средние различия и 95% доверительные интервалы (ДИ) концентраций эндокана в этих 3 группах составили 0,53 (0,19–0,86;  $p < 0,01$ ); 0,99 (0,51–1,39;  $p < 0,01$ ) и 0,62 (0,45–0,78;  $p < 0,01$ ) соответственно. Дальнейший анализ показал, что уровень эндокана в сыворотке крови у больных АГ и с ИБС оказался выше, чем у больных

**Рис. 1. Роль эндокана при атеросклерозе.**

АГ: 0,61 (0,30–0,92;  $p < 0,01$ ). Таким образом, в данном мета-анализе исследователи подтвердили, что уровень эндокана в сыворотке крови оказался значительно повышен у пациентов с ССЗ; высокий уровень эндокана в сыворотке крови может быть одним из факторов риска ССЗ [21].

Исследование L. Turgunova и соавт. направлено на изучение прогностического значения хемокина CXCL16, эндокана и сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), у людей без сердечно-сосудистого анамнеза (363 человека в возрасте от 30 до 65 лет, период наблюдения составил 48 мес). Результаты исследования показали, что уровни маркеров CXCL16 ( $p < 0,001$ ), эндокана ( $p < 0,001$ ) и H-FABP ( $p = 0,002$ ) значительно выше в группах у лиц с будущими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС). Одномерный регрессионный анализ доказал прогностическую значимость всех биомаркеров в развитии ССС. Многомерный регрессионный анализ после корректировки подтвердил, что увеличение CXCL16 связано с развитием «композитной конечной точки» – СЕ ( $p < 0,001$ ), а эндокана – с развитием большого сердечно-сосудистого нежелательного события – MACE ( $p = 0,008$ ); не обнаружено связи рисков развития неблагоприятных ССС с повышением уровня H-FABP ( $p = 0,83$ ) [35].

## Эндокан и АГ

Эндотелиальная дисфункция является одним из ранних и характерных патофизиологических изменений при АГ [36, 37]. Она играет важную роль в патогенезе ССЗ, цереброваскулярных заболеваний и повреждений органов-мишеней, вызванных эссенциальной гипертензией. NO является основным фактором эндотелиально-зависимой диастолической функции [36, 37]. Нарушение функции эндотелия обуславливает дисбаланс NO и увеличение генерации ROS, что приводит к сужению сосудов и гипертонии [36, 37]. Клинические данные показали, что эндокан положительно коррелировал с частой гипертонии. На каждое увеличение на 1 пг/мл эндокана частота гипертонии увеличивалась на 32,2% [38]. Согласно данным S. Balta и соавт., S. Oktar и соавт., на ранних стадиях АГ концентрация эндокана в крови значительно повышена, уровни эндокана положительно коррелируют с толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) и высокочувствительным С-реактивным белком (вСРБ) [39, 40]. Кроме того, пациенты с более высоким уровнем эндокана показали более высокую скорость пульсовой волны, что является признаком артериальной жесткости [41]. Поэтому циркулирующие уровни эндокана могут быть новым маркером эссенциальной АГ.

Целью исследования D. Musialowska и соавт. стало сравнение концентрации эндокана у пациентов с первичной леченной АГ (104 больных АГ, группа контроля – 21 здоровый доброволец). Средняя концентрация эндокана в исследуемой группе оказалась значительно выше (2,03 нг/мл), чем в контрольной группе (1,09 нг/мл;  $p = 0,0001$ ). Концентрация эндокана положительно коррелировала с уровнями рениназы ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,047$ ) и норэпинефрина ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,02$ ). Таким образом, в данном исследовании сообщается о более высокой концентрации эндокана в крови у пациентов с леченой хорошо контролируемой первичной АГ по сравнению со здоровыми добровольцами. Более высокая концентрация эндокана в исследуемой группе может отражать эндотелиальную дисфункцию в этой популяции [22].

Гипертензивные расстройства во время беременности являются распространенной акушерской патологией и второй по значимости причиной материнской смертности [42, 43]. Хроническая АГ регистрируется либо до беременности, либо до 20-й недели беременности [42, 43]. Гестационная АГ – АГ, установленная после 20-й недели беременности, без значительной протеинурии [42, 43]. Преэклампсия – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во 2-й половине беременности, характеризующееся АГ в сочетании с протеинурией, нередко отеками и проявлениями полиорганной недостаточности [42, 43]. Эклампсия диагностируется в случае возникновения судорожного приступа или серии судорожных приступов у беременной женщины с клиникой преэклампсии, которые не могут объясняться другими причинами [42, 43]. Согласно данным M. Sakmak и соавт., женщины с преэклампсией имеют значительно более высокие сывороточные уровни эндокана и концентрации ФНО-α; уровни эндокана положительно коррелируют с систолическим артериальным давлением, диастолическим артериальным давлением и ФНО-α; уровень эндокана в крови у пациенток с эклампсией достоверно выше, чем у пациенток с преэклампсией [44].

B. Chew и соавт. обнаружили, что эндокан высоко экспрессируется в эндотелиальных клетках плода, материнских эндотелиальных клетках и децидуальных клетках при АГ во время беременности, а экспрессия эндокана связана с низкой массой тела при рождении и преждевременными родами [45]. Это может быть связано с плацентарным фактором роста, который оказывает уникальное регулирующее действие на функцию трофобластов, эндотелиальных клеток и может способствовать ангиогенезу. M. Hentschke и соавт. обнаружили, что существует отрицательная связь между эндоканом и плацентарным фактором роста как в нормотензивной группе, так и в группе преэклампсии. Аналогичным образом более высокие уровни эндокана обнаружены в материнской плазме при преэклампсии, а уровни плацентарного эндокана оказались ниже [46]. Обнаружена положительная связь концентрации эндокана в плазме матери и плода, кроме того, уровень эндокана в плазме матери/плода отрицательно коррелировал с массой тела при рождении, плацентарной массой и гестационным возрастом [47].

Однако M. Yuksel и соавт., сравнивая здоровых беременных женщин с беременными женщинами с преэклампсией, не выявили различий в уровнях эндокана между ними [48]. За исключением того, что эндокан отрицательно коррелировал с индексом массы тела новорожденного, он не имел связи с другими показателями. A. Szpera-Gozdziwicz и соавт. также обнаружили, что нет значимой разницы в уровнях эндокана у пациенток с гипертоническим расстройством, осложняющим беременность, что указывает на то, что эндокан не участвует в патогенезе гипертонического расстройства, осложняющего беременность [49]. Различия в результатах исследований могут быть объяснены двумя причинами: одна из них – различия в расе и возрасте пациенток; другая – в том, что повышение уровня эндокана

может быть прямо пропорционально возрасту плода [9]. До сих пор опубликовано мало работ в этой области, и эти результаты противоречивы. Поэтому для изучения данной темы необходимы дальнейшие исследования.

### Эндокан при атеросклерозе

Как известно, хроническое воспаление характерно для всех стадий атеросклероза. Эндокан способствует возникновению и развитию атеросклероза посредством различных механизмов (воспаление, увеличение пролиферации и миграции лейкоцитов, окислительный стресс и образование пенных клеток). Экспрессия эндокана увеличивается при стимуляции ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных факторов, что еще больше повышает уровни VCAM-1 и ICAM-1, тем самым усиливая адгезию между лейкоцитами и эндотелиальными клетками и способствуя набору и миграции воспалительных клеток (рис. 1). Кроме того, лечение эндоканами может стимулировать выработку NO и ROS и увеличивать экспрессию индуцибельного NO (iNOS) и CPB в макрофагах. Таким образом, эндокан может ускорить дисфункцию эндотелиальных клеток, способствуя воспалению, клеточной адгезии и окислительному стрессу.

Атеросклероз является основной причиной ИБС, инсульта, заболеваний периферических сосудов. Его особенность заключается в том, что патологический процесс начинается с интимы. SCF – состояние, при котором во время коронарной ангиографии (КАГ) нет очевидного заболевания коронарных артерий (КА), но перфузия крови задерживается на дистальном конце. SCF связывают с усилением воспаления при атеросклерозе. Ряд исследований показал, что уровни эндокана достоверно положительно коррелируют с уровнями вЧСРБ, кроме того, концентрация эндокана независимо связана с SCF [50–52].

М. Ye и соавт. оценивали уровень эндокана в сыворотке крови у пациентов с CSF (93 пациентов с CSF и 206 пациентов контрольной группы). Выявлено, что концентрация эндокана в сыворотке крови значительно выше у пациентов с CSF по сравнению с лицами контрольной группы: 1,03 (диапазон 0,63–1,33) против 0,80 (диапазон 0,52–1,09) нг/мл;  $p=0,002$ . Концентрация эндокана независимо связана с наличием CSF (отношение шансов – ОШ 1,774, 95% ДИ 1,064–2,958;  $p=0,028$ ). Концентрация эндокана положительно коррелировала со средним значением корригированного покадрового подсчета (TFC) у пациентов с CSF ( $r=0,289$ ;  $p=0,005$ ). Эти результаты показали, что эндокан – значимый лабораторный инструмент прогнозирования наличия и тяжести CSF [51].

Целью исследования S. Sığirci и соавт. стало изучение связи SCF с сывороточными уровнями эндокана и оментина-I (42 пациента с SCF, группа контроля – 43 человека с нормальным коронарным кровотоком). Уровень оментина-I оказался значительно ниже, а уровень эндокана – значительно выше у пациентов с SCF, чем в контрольной группе. ROC-анализ показал, что чувствительность и специфичность эндокана для SCF составляли 66 и 70% соответственно (площадь под кривой – AUC: 0,760, 95% ДИ 0,65–0,86;  $p<0,001$ ), а сопоставимые значения для оментина составили 66 и 61% (AUC 0,630, 95% ДИ 0,51–0,75;  $p=0,049$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что высокий уровень эндокана (ОШ 6,8, 95% ДИ 1,849–2,439, пороговое значение: 2,45 нг/мл;  $p=0,003$ ) и низкий уровень оментина-I (ОШ 3,6, 95% ДИ 1,057–12,893, пороговый уровень: 4,63 нг/мл;  $p=0,041$ ) независимо связаны с наличием SCF. У пациентов с SCF уровень эндокана положительно коррелировал со средним значением TFC, а уровень оментина-I – отрицательно ( $r=0,44$ ;  $p<0,001$  и  $r=-0,22$ ;  $p=0,049$  соответственно). Авторы сделали вывод, что эндокан и оментин-I могут быть полезными биомаркерами для прогнозирования наличия и тяжести SCF [52].

Работа Н. Kundi и соавт. посвящена изучению взаимосвязи между уровнями эндокана и SCF. В это поперечное исследование включены 88 пациентов (53 пациента с SCF и 35 пациентов с нормальным коронарным кровотоком). Уровни эндокана продемонстрировали значительную положительную корреляцию с концентрацией вЧСРБ и скорректированным TFC. В многомерном логистическом регрессионном анализе обнаружено, что уровни эндокана независимо связаны с наличием SCF. Пороговый уровень концентрации эндокана 2,3 нг/мл предсказывал наличие SCF с чувствительностью 77,2% и специфичностью 75,2%. Данное исследование показало, что более высокие уровни эндокана значительно и независимо связаны с наличием SCF [50].

Эктазия КА (ЭКА) – редкая патология, при которой выявляется сегментарная дилатация КА с превышением диаметра нормальных смежных сегментов или диаметра наибольшего коронарного сосуда пациента в 1,5 раза. Причины ЭКА разнообразны: врожденные (20–30% случаев) и приобретенные. Среди последних около 50% случаев ассоциировано с атеросклерозом КА [53].

Целью исследования М. Gök и соавт. стало изучение взаимосвязи между уровнями эндокана в сыворотке крови с наличием и тяжестью изолированной ЭКА. Всего в исследование включены 52 пациента с ЭКА без обструкции КА и 33 человека с нормальными КА. В многомерном регрессионном анализе обнаружено, что уровни вЧСРБ и эндокана в значительной степени связаны с наличием ЭКА. Однако связи между уровнями эндокана в сыворотке крови и тяжестью ЭКА согласно классификации Markis не выявлено. Таким образом, уровни эндокана в крови могут отражать наличие изолированной ЭКА, предполагая, что эндокан может быть вовлечен в патогенез данной патологии [54].

Т. Turan и соавт. также оценивали взаимосвязь между ЭКА и эндоканом. В данное исследование включены 54 пациента с изолированной ЭКА без стеноза КА и 30 контрольных пациентов с нормальными показателями КАГ. У пациентов с изолированной ЭКА уровень эндокана в крови оказался значительно выше по сравнению с контрольной группой (18,9 $\pm$ 7,3 против 15,6 $\pm$ 3,6 нг/мл;  $p=0,007$ ). Выявлена значимая корреляция между уровнями эндокана и тяжестью изолированной ЭКА согласно классификации Markis ( $r=-0,593$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, уровни эндокана в крови могут отражать наличие и тяжесть изолированной ЭКА, предполагая, что эндокан может быть вовлечен в патогенез данной патологии [55].

Y. Lv и соавт. исследовали связь между концентрацией эндокана в сыворотке крови и субклиническим атеросклерозом у 69 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2). Все пациенты стратифицированы на основании отсутствия ( $n=42$ ) или наличия ( $n=27$ ) субклинического атеросклероза. Группа контроля – 28 здоровых добровольцев. Уровни эндокана значительно повышены как в группах с СД 2 (0,89 $\pm$ 0,28 нг/мл), так и в группах с СД 2 и субклиническим атеросклерозом (1,20 $\pm$ 0,33 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (0,68 $\pm$ 0,24 нг/мл);  $p<0,05$  для всех. Уровни эндокана также положительно коррелировали с концентрацией гликированного гемоглобина, уровнем глюкозы в крови натощак и ТИМ СА ( $r=0,292$ ;  $p=0,004$ ;  $r=0,224$ ;  $p=0,027$  и  $r=0,496$ ;  $p<0,001$  соответственно). Кроме того, уровни эндокана оказались независимо связаны с ТИМ СА ( $\beta=0,220$ ,  $t=5,816$ ;  $p=0,000$ ) и являлись значимым фактором риска развития СД 2 с субклиническим атеросклерозом (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,43–2,73;  $p<0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что уровень эндокана в крови может быть полезным биомаркером для ранней диагностики субклинического атеросклероза у пациентов с СД 2 [26].

Исследование S. Metschl и соавт. направлено на оценку потенциала PG и коллагенов в качестве серологических биомаркеров при аневризме брюшной аорты (the

abdominal aortic aneurysm – AAA). При гистологическом и иммуногистохимическом анализе оценивали образцы тканей пациентов с разрывом аневризмы (rAAA; n=29), взятых при плановых операциях при аневризме (eAAA; n=78), и у здоровых лиц (n=8). В образцах тканей AAA содержание коллагена I и III типов, хондроитинсульфата и DS оказалось значительно повышено по сравнению с контролем (в 3,0, 3,2, 1,3 и 53 раза;  $p<0,01$ ). Коллаген I типа и эндокан оказались повышены в сыворотке крови больных AAA (в 3,6 и 6,0 раза;  $p<0,01$ ). Гистологическая оценка показала увеличение общего количества PG и очагового накопления при rAAA по сравнению с eAAA.

### Эндокан и ИБС

ИБС относится к заболеванию, вызванному частичной или полной обструкцией КА, снабжающих кровью миокард. Метаанализ показал, что содержание эндокана в сыворотке крови у пациентов с ИБС оказалось выше, чем в контрольной группе [21].

Исследование С. Xiong и соавт. направлено на изучение связи между уровнем эндокана в сыворотке крови с наличием и тяжестью ИБС у пациентов с АГ. Всего в исследование включены 190 пациентов с АГ. У пациентов с АГ и ИБС уровень эндокана в сыворотке значительно выше, чем у пациентов без ИБС (1,63±0,51 нг/мл против 1,31±0,65 нг/мл;  $p<0,05$ ). Многофакторная логистическая регрессия показала, что уровень эндокана в сыворотке независимо связан с наличием ИБС (ОШ 2,662; 95% ДИ 1,560–4,544;  $p<0,001$ ). Данное исследование продемонстрировало, что уровень эндокана независимо коррелирует с наличием и тяжестью ИБС у пациентов с АГ [56].

М. Ziaee и соавт. оценили прогностическое значение уровня эндокана в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В данное проспективное поперечное исследование включили 320 пациентов с документально подтвержденным инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST), ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией, которым проведена диагностическая КАГ. Эндокан измеряли вскоре после поступления в отделение неотложной помощи. Отмечалась значительная положительная корреляция между уровнем эндокана, количеством баллов по шкале TIMI и MACE. Оптимальные пороговые значения эндокана для прогнозирования клинических конечных точек составили 3,45 нг/мл у пациентов с ИМпST и 2,85 нг/мл – у пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что эндокан независимо связан с MACE. Кроме того, обнаружено, что сердечный тропонин I, креатинкиназа-MB и циркулирующий эндокан независимо связаны с MACE у пациентов с ОКС. Таким образом, высокий уровень эндокана при поступлении в стационар является независимым предиктором худших сердечно-сосудистых исходов и более высокого показателя риска по шкале TIMI у пациентов с ОКС [23].

М. Kose и соавт. исследовали взаимосвязь между ОКС и уровнями эндокана в сыворотке крови (53 пациента с ОКС и 30 человек в качестве контрольной группы). Наблюдалась значительная разница в уровнях эндокана в сыворотке между контрольной группой и группой ОКС (0,75±0,13 нг/мл против 0,86±0,25 нг/мл;  $p=0,014$ ). Также выявлена значительная разница в уровнях эндокана между пациентами с ОКС и СД 2 и пациентами с ОКС без СД 2 (1,02±0,33 нг/мл против 0,81±0,21 нг/мл;  $p=0,016$ ). Не отмечено значимой корреляции между уровнем эндокана в сыворотке крови, показателями шкал Gensini и SYNTAX ( $r=0,11$ ;  $p=0,53$  и  $r=0,16$ ;  $p=0,37$ ). Таким образом, эндокан исследователи позиционируют как новый биомаркер патологии эндотелия, который значительно повышен у больных с ОКС [25].

Н. Kundl и соавт. оценили прогностическую роль уровня эндокана в сыворотке крови у пациентов с ИМпST и срав-

нили результаты лиц с нормальной КАГ. Всего в исследование включены 133 пациента (88 пациентов с ИМпST и 45 пациентов с нормальными КА). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что эндокан независимо коррелировал с наличием ИМпST. Уровень эндокана достоверно коррелировал с концентрацией вчСРБ и показателями SYNTAX. Пороговый уровень эндокана 1,7 нг/мл предсказывал наличие ИМпST с чувствительностью 76,1% и специфичностью 73,6%. Таким образом, высокий уровень эндокана при поступлении в стационар является независимым предиктором худшего сердечно-сосудистого исхода и высокого показателя SYNTAX у пациентов с ИМпST [57].

В исследовании С. Qiu и соавт. оценивались уровни эндокана в крови у 216 пациентов с острым ИМ – ОИМ (группа контроля – 60 добровольцев). Уровни эндокана оказались значительно выше в группе ОИМ ( $p<0,05$ ). У пациентов с ОИМ уровни эндокана достоверно не коррелировали с концентрациями вчСРБ. Не отмечено значимой корреляции между уровнем эндокана и оценкой Gensini. Таким образом, данные результаты продемонстрировали, что эндокан может быть новым биомаркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОИМ [58].

Цель исследования S. Efe и соавт. состояла в том, чтобы изучить уровни эндокана в сыворотке крови у пациентов с коронарным синдромом X – CSX (50 пациентов с CSX и 28 лиц контрольной группы). Критерием исключения стали патологии, которые потенциально могли влиять на эндотелиальную функцию. Средний уровень эндокана в группе CSX оказался значительно выше, чем в контрольной группе (3051,3±1900,5 нг/л против 2088,1±522,2 нг/л;  $p=0,002$ ). Согласно ROC-анализу уровни эндокана выше 2072 нг/л имели чувствительность 72% и специфичность 54% ( $p=0,002$ ) для точного прогнозирования диагноза CSX [59].

А. Tunçez и соавт. изучали влияние высоких доз аторвастатина и розувастатина на уровни эндокана в сыворотке крови у пациентов с ОИМ. Шестдесят три пациента с ОИМ рандомизированы для получения аторвастатина (80 мг/сут) или розувастатина (40 мг/сут) после чрескожной реваскуляризации. Уровни эндокана оценивали исходно и после 4-недельной терапии. Уровни эндокана не снижались статистически значимо при приеме 80 мг аторвастатина, но розувастатин в дозе 40 мг заметно снижал уровни эндокана в соответствии с исходным уровнем: с 110,27 (86,03–143,69) пг/мл до 99,22 (78,30–122,87) пг/мл при приеме аторвастатина 80 мг и с 110,73 (77,28–165,22) пг/мл до 93,40 (70,48–115,13) пг/мл при приеме розувастатина 40 мг ( $p=0,242$  для аторвастатина 80 мг и  $p=0,014$  для розувастатина 40 мг) [60].

Возникновение коллатерального коронарного кровотока (ККК) является адаптивным ответом на хроническую ишемию миокарда. М. Gok и соавт. исследовали взаимосвязь между эндоканом и развитием ККК по данным КАГ у пациентов со стабильной стенокардией. Всего в это исследование включены 90 пациентов (32 пациента со слабым ККК и 58 с хорошим ККК). В многомерном логистическом регрессионном анализе низкие уровни эндокана независимо связаны с хорошим ККК ( $p<0,001$ ). Исследователи определили значение порогового уровня эндокана (1,7 нг/мл) для предсказания наличия хорошего ККК с чувствительностью 72,4% и специфичностью 65,6% ( $p<0,001$ ). Результаты настоящего исследования позволяют предположить, что измерение уровня эндокана может помочь клиницистам прогнозировать развитие ККК у пациентов со стабильной ИБС [61].

Исследование А. Kür и соавт. посвящено изучению взаимосвязи между концентрациями эндокана в сыворотке крови и рестенозом коронарного стента (in-stent restenosis – ISR; 50 пациентов с ISR и 50 лиц группы контроля). Все включенные пациенты разделены на 4 кварта-

ля в зависимости от концентрации эндокана: 1-й квартиль (0,62–1,31 нг/мл), 2-й квартиль (1,33–1,74 нг/мл), 3-й квартиль (1,75–2,77 нг/мл) и 4-й квартиль (2,78–4,24 нг/мл). Показатели ISR составили 16, 24, 68 и 92% случаев соответственно. Пациенты из 4-го квартиля имели значительно более высокие показатели ISR, чем в других группах ( $p < 0,001$ ). Логистический регрессионный анализ показал, что концентрация эндокана (ОШ 8,65, 95% ДИ 3,56–20,94;  $p < 0,001$ ) являлась независимым предиктором ISR. При ROC-анализе пороговое значение эндокана 1,625 нг/мл предсказало ISR с чувствительностью 86% и специфичностью 78%. Таким образом, эндокан может быть новым лабораторным маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с ISR [24].

### Эндокан и СН

Доказано, что одним из ведущих патогенетических факторов ХСН является нарушение функции эндотелия. В настоящее время лишь единичные работы посвящены изучению роли эндокана при СН. Установлено, что средний уровень эндокана в крови у пациентов с ХСН составлял 3,38 нг/мл (нормальный уровень составляет 1 нг/мл) [62].

M. Reina-Couto и соавт. оценивали профили эндокана в сыворотке крови (с-эндокан) и в моче (м-эндокан) у пациентов с острой СН (ОСН) и кардиогенным шоком (КШ) и сопоставляли их с параметрами воспаления, активацией эндотелия, сердечно-сосудистой дисфункцией и прогнозом. Кровь и мочу брали у пациентов с ОСН ( $n=23$ ) или КШ ( $n=25$ ) в 1–2-й (госпитальный), 3–4 и 5–8-й день, а также у лиц контрольной группы (доноры крови,  $n=22$ ) в один и тот же временной промежуток. Уровень с-эндокана оказался выше в обеих группах пациентов, при этом при КШ отмечены более высокие значения, чем при ОСН (ОСН и КШ по сравнению с контролем;  $p < 0,001$ ; КШ по сравнению с ОСН;  $p < 0,01$ ). Уровень м-эндокана оказался выше только у пациентов с КШ ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем). С-эндокан положительно коррелировал с сывороточными концентрациями VCAM-1, ИЛ-6, СРБ, показателями шкал APACHE II, SAPS II и оказался положительно связан с BNP согласно данным многофакторного анализа. Отмечена отрицательная связь с-эндокана с фракцией выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ ( $p=0,008$ ) [27].

S. Ahmed и соавт. определяли уровни эндокана в крови у 26 пациентов с СН и легочной гипертензией до и через 1 год после трансплантации сердца (группа контроля – 20 пациентов). Уровни эндокана в крови повышены у пациентов с терминальной стадией СН по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и снижались после трансплантации сердца ( $p < 0,01$ ). Снижение уровня эндокана после операции коррелировало с улучшением показателей среднего давления в легочной артерии ( $rs=0,80$ ;  $p < 0,0001$ ), давления заклинивания легочной артерии ( $rs=0,63$ ;  $p=0,0012$ ) и легочного сосудистого сопротивления ( $rs=0,70$ ;  $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что эндокан при СН – неинвазивный инструмент оценки застоя в легочных сосудах и легочной гипертензии [63].

G. Kosić и соавт. у амбулаторных пациентов с ХСН определяли исходные значения эндокана и в последующем наблюдали больных в течение как минимум 18 мес. Всего включены 120 пациентов (средний возраст 71 год, 64% мужчин, средняя ФВ ЛЖ 36%). В течение среднего периода наблюдения ( $656 \pm 109$  дней) у 50 пациентов (41,6%) возникло неблагоприятное ССС. При многомерном анализе Кокса значения эндокана стали независимым предиктором прогноза СН (ОШ 1,471, 95% ДИ 1,183–1,829;  $p=0,001$  для каждого повышения на 1 нг/мл) даже после поправки на возраст, пол, этиологию СН, ФВ ЛЖ, класс NYHA (классификация выраженности СН, ФВ Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), NT-proBNP и толерантность к физической нагрузке. Авторы сделали вывод, что эндокан

является независимым предиктором неблагоприятных ССС у пациентов с ХСН и представляет собой многообещающий лабораторный инструмент для оценки риска у данной категории больных [24].

### Заключение

В современном мире имеются высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразно создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения кардиоваскулярной патологии. Конечно же, для этого потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки эндокана. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности их использования в качестве дополнительных лабораторных инструментов диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации и экспрессии эндокана с помощью медикаментозных препаратов, возможно, окажется многообещающей мишенью для лечения патологии сердца и сосудов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2020.
2. Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94-101 [Kopyeva KV, Grakova EV, Teplyakov AT. New markers of heart failure: implications for the diagnosis and prognosis of NT-proBNP and interleukin receptors, members of the ST2 family. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94-101 (in Russian)]. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-1-94-101
3. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т., др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архив внутренней медицины*. 2018;8(5):333-45 [Alieva AM, Reznik EV, Gasanova ET, et al. Clinical significance of determining blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):333-45 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
5. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Значение коцептина в диагностике и прогнозе течения сердечно-сосудистых заболеваний. *Клиническая медицина*. 2020;98(3):203-9 [Alieva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of copeptin in the diagnosis and prognosis

- of the course of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine*. 2020;98(3):203-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
6. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 [Alieva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. Fractalkin and cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200186
  7. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И., и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 [Alieva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical significance of determination of ST2 blood biomarker in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606
  8. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(2):73. DOI:10.31083/j.rcm2302073
  9. Chen J, Jiang L, Yu X, et al. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:798699. DOI:10.3389/fcvm.2021.798699
  10. Reikvam H, Hatfield K, Wendelbo O, et al. Endocan in Acute Leukemia: Current Knowledge and Future Perspectives. *Biomolecules*. 2022;12(4):492. DOI:10.3390/biom12040492
  11. Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*. 1996;271(34):20458-64. DOI:10.1074/jbc.271.34.20458
  12. Scuruchi M, D'Ascola A, Avenoso A, et al. Endocan, a novel inflammatory marker, is upregulated in human chondrocytes stimulated with IL-1 beta. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(3):1589-97. DOI:10.1007/s11010-020-04001-4
  13. Lee W, Ku S, Kim S, Bae J. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. *J Cell Physiol*. 2014;229:620-30. DOI:10.1002/jcp.24485
  14. Béchar D, Scherpereel A, Hammad H, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol*. 2001;167:3099-106. DOI:10.4049/jimmunol.167.6.3099
  15. Azimi A. Could "calprotectin" and "endocan" serve as "troponin of nephrologists"? *Med Hypotheses*. 2017;99:29-34. DOI:10.1016/j.mehy.2016.12.008
  16. Samouilidou E, Athanasiadou V, Grapsa E. Prognostic and Diagnostic Value of Endocan in Kidney Diseases. *Int J Nephrol*. 2022;2022:3861092. DOI:10.1155/2022/3861092
  17. Entezarian M, Ameli F, Masir N, Chin T. Significance of Endocan Expression in Various Types of Epithelial Ovarian Tumors. *Iran J Pathol*. 2022;17(2):202-9. DOI:10.30699/IJP.2022.540192.2740
  18. Fernández-Sarmiento J, Molina C, Salazar-Pelaez L, et al. Biomarkers of Glycocalyx Injury and Endothelial Activation are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2023;38(1):95-105. DOI:10.1177/08850666221109186
  19. Nalewajska M, Gurazda K, Marchelek-Myśliwiec M, et al. The Role of Endocan in Selected Kidney Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6119. DOI:10.3390/ijms21176119
  20. Kumar S, Mani K. Endocan alters nitric oxide production in endothelial cells by targeting AKT/eNOS and NfκB/iNOS signaling. *Nitric Oxide*. 2021;117:26-33. DOI:10.1016/j.niox.2021.09.006
  21. Zhao T, Kecheng Y, Zhao X, et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49):e13407. DOI:10.1097/MD.00000000000013407
  22. Musialowska D, Zbroch E, Koc-Zorawska E, et al. Endocan Concentration in Patients with Primary Hypertension. *Angiology*. 2018;69(6):483-9. DOI:10.1177/0003319717736158
  23. Ziaee M, Mashayekhi S, Ghaffari S, et al. Predictive Value of Endocan Based on TIMI Risk Score on Major Adverse Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2019;70(10):952-9. DOI:10.1177/0003319718815241
  24. Kup A, Toprak C, Bayam E, et al. Serum Endocan Levels Predict Drug-Eluting Stent Restenosis in Patients with Stable Angina Pectoris. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36(2):111-7. DOI:10.6515/ACS.202003\_36(2).20190731A
  25. Kose M, Emet S, Akpınar T, et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*. 2015;66(8):727-31. DOI:10.1177/0003319714548870
  26. Lv Y, Zhang Y, Shi W, et al. The Association Between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci*. 2017;353(5):433-8. DOI:10.1016/j.amjms.2017.02.004
  27. Reina-Couto M, Silva-Pereira C, Pereira-Terra P, et al. Endothelitis profile in acute heart failure and cardiogenic shock patients: Endocan as a potential novel biomarker and putative therapeutic target. *Front Physiol*. 2022;13:965611. DOI:10.3389/fphys.2022.965611
  28. Li C, Geng H, Ji L, et al. ESM-1: A Novel Tumor Biomaker and its Research Advances. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19:1687-94. DOI:10.2174/1871520619666190705151542
  29. De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, et al. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2018;22:280. DOI:10.1186/s13054-018-2222-7
  30. Kechagia M, Papassotiropi I, Gourgoulis KI. Endocan and the respiratory system: A review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3179-87. DOI:10.2147/COPD.S118692
  31. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): A potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Rev Cancer*. 2006;1765:25-37. DOI:10.1016/j.bbcan.2005.08.004
  32. De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, et al. Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;78:45-51. DOI:10.1016/j.jpba.2013.01.035
  33. Gaudet A, Portier L, Mathieu D, et al. Cleaved endocan acts as a biologic competitor of endocan in the control of ICAM-1-dependent leukocyte diapedesis. *J Leukoc Biol*. 2020;107:833-41. DOI:10.1002/JLB.3AB0320-612RR
  34. Абдурахманов З.М., Умаров Б.Я., Абдурахманов М.М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(4):612-8 [Abdurakhmanov ZM, Umarov BYa, Abdurakhmanov MM. Modern biomarkers of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):612-8 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-08
  35. Turgunova L, Baidildina B, Laryushina Y, et al. Association of Biomarker Level with Cardiovascular Events: Results of a 4-Year Follow-Up Study. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:8020674. DOI:10.1155/2020/8020674
  36. Ambrosino P, Banchetti T, D'Anna S, et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5):136. DOI:10.3390/jcdd9050136
  37. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:798958. DOI:10.3389/fmed.2021.798958
  38. Klisic A, Kavaric N, Vujicic S, et al. Endocan and advanced oxidation protein products in adult population with hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(12):7131-7. DOI:10.26355/eurrev\_202006\_21707
  39. Balta S, Mikhailidis D, Demirkol S, et al. Endocan – a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study. *Angiology*. 2014;65(9):773-7. DOI:10.1177/0003319713513492
  40. Oktar S, Guney I, Eren S, et al. Serum endocan levels, carotid intima-media thickness and microalbuminuria in patients with newly diagnosed hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(8):787-94. DOI:10.1080/10641963.2019.1652632
  41. Poon P, Ng J, Fung W, et al. Relationship between Plasma Endocan Level and Clinical Outcome of Chinese Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(5):1259-70. DOI:10.1159/000502961
  42. Magee L, Smith G, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(5):547-71.e1. DOI:10.1016/j.jogc.2022.03.002
  43. Abdull Sukor A, Ankasha S, Ugusman A, et al. Impact of offspring endothelial function from de novo hypertensive disorders during pregnancy: An evidence-based review. *Front Surg*. 2022;9:967785. DOI:10.3389/fsurg.2022.967785
  44. Cakmak M, Yilmaz H, Baglar E, et al. Serum levels of endocan correlate with the presence and severity of pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):137-42. DOI:10.3109/10641963.2015.1060993
  45. Chew B, Ghazali R, Othman H, et al. Endocan expression in placenta of women with hypertension. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):345-51. DOI:10.1111/jog.13836
  46. Hentschke M, da Cunha Filho E, Vieira M, et al. Negative Correlation between Placental Growth Factor and Endocan-1 in Women with Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018;40(10):593-8. DOI:10.1055/s-0038-1670713
  47. Hentschke M, Lucas L, Mistry H, et al. Endocan-1 concentrations in maternal and fetal plasma and placenta in pre-eclampsia in the third trimester of pregnancy. *Cytokine*. 2015;74(1):152-6. DOI:10.1016/j.cyto.2015.04.013
  48. Yuksel M, Tuten A, Oncul M, et al. Serum endocan concentration in women with pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):69-73. DOI:10.1007/s00404-014-3605-x
  49. Szpera-Goździewicz A, Kosicka K, Goździewicz T, et al. Serum endocan concentration and its correlation with severity of hypertensive disorders in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(14):2313-9. DOI:10.1080/14767058.2018.1548597
  50. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, et al. The Relationship Between Serum Endocan Levels with the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(5):472-7. DOI:10.1177/1076029615618024
  51. Ye M, Zhao Z, Luo Y, et al. Elevated endocan concentration is associated with coronary slow flow. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(5):345-8. DOI:10.1080/00365513.2016.1177853
  52. Sığircı S, Sankaya R, Keskin K, et al. Biyobelirteçler koroner yavaş akım patogenezi anlamamıza yardımcı olabilir mi? Koroner yavaş akım fenomeninde endocan ve omentin-1. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(4):251-7 [Can biomarkers help us to understand the pathogenesis of coronary slow flow? Endocan and omentin-1 in slow coronary flow phenomenon. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(4):251-7 (in Turkish)]. DOI:10.5543/tkda.2018.27708
  53. Ozturk S, Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular insights into the pathogenesis of coronary artery ectasia. *Cardiovasc Pathol*. 2018;35:37-47. DOI:10.1016/j.carpath.2018.04.005
  54. Gök M, Kundi H, Kiziltunc E, et al. The relationship between serum endocan levels and the presence/severity of isolated coronary artery ectasia. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2018;7(2):42-6. DOI:10.1097/XCE.0000000000000143
  55. Turan T, Akyuz A, Aykan A, et al. Plasma Endocan Levels in Patients with Isolated Coronary Artery Ectasia. *Angiology*. 2016;67(10):932-6. DOI:10.1177/0003319716637789

56. Xiong C, Zhao Z, Chen Z, et al. Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association with Coronary Artery Disease in Patients with Hypertension. *J Investig Med.* 2015;63(7):867-70. DOI:10.1097/JIM.0000000000000219
57. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, et al. Admission Endocan Level may be a Useful Predictor for In-Hospital Mortality and Coronary Severity Index in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology.* 2017;68(1):46-51. DOI:10.1177/0003319716646932
58. Qiu C, Fu Q, Sui J, et al. Serum Endothelial Cell-Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients with Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance. *Angiology.* 2017;68(4):354-9. DOI:10.1177/0003319716651349
59. Efe S, Demirci K, Ozturk S, et al. Serum endocan levels in patients with cardiac syndrome X. *Herz.* 2018;43(4):359-63. DOI:10.1007/s00059-017-4580-3
60. Tunçez A, Altunkeser B, Ozturk B, et al. Comparative effects of atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 40 mg on the levels of serum endocan, chemerin, and galectin-3 in patients with acute myocardial infarction. *Anatol J Cardiol.* 2019;22(5):240-9. DOI:10.14744/AnatolJCardiol.2019.64249
61. Gok M, Kundi H, Kiziltunc E, et al. Endocan Levels and Coronary Collateral Circulation in Stable Angina Pectoris: A Pilot Study. *Angiology.* 2018;69(1):43-8. DOI:10.1177/0003319717703835
62. Kosir G, Jug B, Novakovic M, et al. Endocan Is an Independent Predictor of Heart Failure-Related Mortality and Hospitalizations in Patients with Chronic Stable Heart Failure. *Dis Markers.* 2019;2019:9134096. DOI:10.1155/2019/9134096
63. Ahmed S, Ahmed A, Bouzina H, et al. Elevated plasma endocan and BOC in heart failure patients decrease after heart transplantation in association with improved hemodynamics. *Heart Vessels.* 2020;35(11):1614-28. DOI:10.1007/s00380-020-01656-3

**Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCTOR.RU

# Роль искусственного интеллекта в кардиоонкологии: настоящее и будущее

Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, Ф.Р. Акилджонов✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Кардиоонкология разработана как относительно новое направление в медицине, которое фокусируется на профилактике и лечении неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, связанных с терапией онкологических заболеваний. Новые, более эффективные методы получения данных, такие как использование искусственного интеллекта, желательны для помощи в оценке сердечно-сосудистых событий у пациентов с онкологическими заболеваниями. Извлекая скрытые закономерности и доказательства из больших объемов медицинских данных, искусственный интеллект может создавать новые предикторы и параметры для прогнозирования рисков у пациентов с кардиоонкологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** кардиоонкология, искусственный интеллект, машинное обучение

**Для цитирования:** Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Акилджонов Ф.Р. Роль искусственного интеллекта в кардиоонкологии: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):29–33. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202095

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# The role of artificial intelligence in cardio-oncology: present and future: A review

Yuri I. Buziashvili, Elmira U. Asymbekova, Elvina F. Tugeeva, Firdavsdzhon R. Akildzhonov✉

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

## Abstract

Cardiooncology has been developed as a relatively new branch of medicine that focuses on the prevention and treatment of adverse cardiovascular events associated with cancer therapy. Newer, more efficient data acquisition methods, such as the use of artificial intelligence, are desirable to help assess CVR in cancer patients. By extracting hidden patterns and evidence from large volumes of medical data, artificial intelligence can create new predictors and parameters to predict risks in patients with cardio-oncological diseases.

**Keywords:** cardiooncology, artificial intelligence, machine learning

**For citation:** Buziashvili Yul, Asymbekova EU, Tugeeva EF, Akildzhonov FR. The role of artificial intelligence in cardio-oncology: present and future: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):29–33. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202095

По данным Американского общества медицинских онкологов, у 17 млн человек, выживших после онкологических заболеваний в США, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности [1]. Ежегодно от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) умирают около 370 тыс. человек, перенесших онкологические заболевания [2]. Прогнозирование и ранняя диагностика ССЗ в данной популяции имеют решающее значение и играют потенциальную роль в принятии решений об инициации медикаментозной терапии и улучшении отдаленного прогноза. Кроме того, по мере увеличения выживаемости и роста количества потенциально кардиотоксичных методов лечения растет и потребность в высокопроизводительных, высококачественных и сфокусированных методах визуализации для серийного мониторинга сердечно-сосудистой

системы (ССС) у онкологических пациентов [3]. Новые, более эффективные методы получения данных, такие как использование искусственного интеллекта (ИИ), желательны для помощи в оценке ССС у пациентов с онкологическими заболеваниями. Извлекая скрытые закономерности и доказательства из больших объемов медицинских данных, ИИ может создавать новые предикторы и параметры для прогнозирования рисков у пациентов с кардиоонкологическими заболеваниями.

Кардиоонкология разработана как относительно новое направление в медицине, которое фокусируется на профилактике и лечении неблагоприятных ССО, связанных с терапией онкологических заболеваний. Небольшая часть данного направления посвящена диагностике и лечению первичных или вторичных опухолей сердца. Большая часть

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович** – аспирант клинико-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: firdavs96\_tths@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1675-4216

**Бузиашвили Юрий Иосифович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. клинико-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7016-7541

**Асымбекова Эльмира Уметовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинико-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-5422-2069

**Тугеева Эльвина Фаатовна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. клинико-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0003-1751-4924

✉ **Firdavsdzhon R. Akildzhonov** – Graduate Student, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. E-mail: firdavs96\_tths@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1675-4216

**Yuri I. Buziashvili** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-7016-7541

**Elmira U. Asymbekova** – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-5422-2069

**Elvina F. Tugeeva** – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-1751-4924

данного направления посвящена химиотерапии, лучевой терапии и кардиотоксичности, связанной с иммунотерапией. В то время как антрациклины являются наиболее исследуемыми препаратами и связаны с кардиомиопатией, постоянно разрабатываются новые кардиотоксические фармакологические агенты, связанные с различными сердечно-сосудистыми эффектами. Традиционная химиотерапия, а также таргетная или иммунотерапия могут вызывать прямое токсическое повреждение кардиомиоцитов с последующим развитием сердечной недостаточности (СН), как и лучевая терапия. Выжившие после онкологического заболевания подвергаются повышенному риску СН и смертности от ССЗ, связанных с предшествующим воздействием химио- и/или лучевой терапии. Ранняя верификация кардиотоксичности, ассоциированной с химиотерапией (КАХ), дает возможность для первичной и вторичной профилактики, которые потенциально могут улучшить отдаленный прогноз, качество и продолжительность жизни у онкологических пациентов. Следовательно, руководства по клинической практике различных кардиоонкологических сообществ рекомендуют раннее выявление субклинической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) с целью снижения прогрессирования СН и улучшения отдаленного прогноза, в том числе с применением алгоритмов ИИ [4, 5].

ИИ относится к компьютерным программам, которые способны выполнять задачи, связанные с человеческим интеллектом, такие как распознавание образов и решение проблем [6]. ИИ в медицине является быстро развивающимся направлением, которое оказывает влияние на клиническую практику, особенно в отношении выявления установленных шаблонов данных, которые можно использовать для прогнозирования отдаленных исходов. В области кардиоонкологии исследователи подтверждают, что ИИ может играть потенциальную роль в мультимодальной визуализации сердца варьирующимися от классификации и реконструкции изображений до автоматизации сегментации и количественной оценки, которые могут повлиять на рабочий процесс, точность диагностики, воспроизводимость измерений и в конечном счете прогноз пациента.

Термин ИИ впервые использован в 1956 г. для обозначения машин, имитирующих человеческий интеллект [7]. ИИ включает в себя несколько методов, в том числе использование машинного обучения (МО) и гибридных интеллектуальных систем, которые обеспечивают эффективное представление и анализ данных. ИИ обрабатывает и анализирует данные с высокой плотностью, что невозможно с помощью традиционной статистики. ИИ отличается от традиционных параметрических статистических методов тем, что фиксирует многомерные и иерархические отношения, что делает ИИ более применимым к реальным проблемам [8].

Таким образом, область прецизионной кардиоонкологии с помощью ИИ развивается в сторону большей персонализации и точности с упором на раннюю профилактику ССЗ и индивидуальный подбор терапии онкологического заболевания [9]. В кардиоонкологии особый интерес представляет использование МО для прогнозирования ранней КАХ. Хотя у ИИ есть свои пробелы, подходы МО и глубокого обучения (ГО), применяемые к различным функциям, могут преобразовать прогнозирование и диагностику в кардиоонкологии. МО учится на совокупных данных для создания прогнозистических моделей и изучения взаимосвязей между переменными; ГО использует глубокие или нейронные сети для распознавания тонких закономерностей посредством абстракции и синтеза многочисленных слоев данных для анализа и прогнозирования. ИИ, включая МО и подкатегорию ГО, на ранних стадиях применяли к различным сердечно-сосудистым модальностям [10]. До сих пор МО показывает большие перспективы в кардиоонкологических исследованиях. В одном из продольных исследований авторы оценили использование алгоритмов МО для прогнозирования риска

развития КАХ. В ретроспективном исследовании проанализированы клинико-лабораторные и инструментальные данные 4309 онкологических больных. Выявлено, что эхокардиографические данные оказались более прогностическими для верификации КАХ, а лабораторные данные имели ограниченную аддитивную ценность. Площадь под ROC-кривой 0,85 получена только из эхокардиографических данных, тогда как площадь под ROC-кривой 0,74 получена из лабораторных методов исследований. Наконец, комбинированная модель, включающая 2 группы, продемонстрировала наиболее высокую чувствительность в диагностике КАХ (площадь под ROC-кривой – 0,91) [11]. Данный анализ демонстрирует наиболее надежные критерии оценки риска для кардиоонкологических заболеваний, доступные в опубликованной литературе по ИИ. После дополнительной валидации алгоритм будет доступен в онлайн-инструменте стратификации рисков. В последующем исследовании данная исследовательская группа применила МО к крупномасштабным электронным медицинским записям учреждений с целью прогнозирования неблагоприятных ССО. Они создали большую продольную кардиоонкологическую когорту (с максимальным периодом наблюдения более 20 лет, с марта 1997 по январь 2019 г.) более 4600 онкологических пациентов в клинике Кливленда. Авторы использовали подход кластеризации для проведения объективного анализа базы данных пациентов с использованием эхокардиографии (более 25 тыс.), лабораторных исследований и клинических факторов риска ССЗ. В данном исследовании продемонстрировано, что алгоритмы МО, ориентированные на анализ сходства между пациентами в течение нескольких лет, имели аддитивную способность в идентификации пациентов после онкологических заболеваний с высоким риском развития ССЗ [12].

Примечательно, что электрокардиограмма (ЭКГ) остается наиболее часто используемым диагностическим инструментом для определения нарушений ритма и проводимости, очаговых изменений миокарда ЛЖ, а также ключевым прогностическим и диагностическим инструментом в кардиоонкологии. Параллельный прогресс в вычислительной мощности, методах МО и доступности крупномасштабных данных значительно расширил клинические выводы, полученные из ЭКГ, сохраняя при этом интерпретируемость для принятия медицинских решений в кардиоонкологии. В обычной практике ИИ уже используется в ограниченной степени в виде компьютерных ЭКГ. В частности, МО, в котором используются передовые компьютерные алгоритмы для изучения сложных паттернов, может улучшить прогнозирование ССО, раннюю диагностику и в конечном итоге профилактику ССЗ. За последнее десятилетие идея применения МО в кардиологии вызвала значительный интерес: только за последние 5 лет опубликовано более 3 тыс. статей по данной тематике [13].

Это утверждение подтверждается недавними исследованиями с использованием ГО данных ЭКГ в 12 отведениях, предполагающими, что анализ только электрокардиографических данных может идентифицировать пациентов с риском развития СН через 10 лет (AUC 0,76) с точностью, аналогичной калькулятору риска Framingham Heart Study (AUC 0,78). Кроме того, сочетание с клиническими факторами риска увеличивало чувствительность данной методики (AUC 0,83), подтверждая дополнительную ценность ЭКГ в оценке сердечно-сосудистого риска [14]. Другая исследовательская группа определила, можно ли использовать ИИ-ЭКГ в качестве инструмента поддержки принятия клинических решений для раннего выявления КАХ. Авторы исследования, применяя ИИ, проанализировали данные электронных медицинских карт. Они использовали данные электронных медицинских карт в режиме реального времени и инструменты поддержки принятия клинических решений в небольших и крупных онкологических центрах. ЭКГ от более чем 22 600 взрослых (n=11 573 в

группе ИИ-ЭКГ,  $n=11$  068 в контрольной группе) без ранее известной дисфункции миокарда ЛЖ получены во время плановых посещений. В 1-й группе выявлено большое количество СН по сравнению с контрольной группой (2,1% против 1,6%, отношение шансов 1,32, доверительный интервал 1,01–1,61;  $p=0,007$ ) [15]. В другом исследовании авторы оценили доказательства использования ГО для анализа ЭКГ с целью прогнозирования дисфункции миокарда, гипертрофии ЛЖ и ишемической болезни сердца. Проведен систематический обзор, в результате которого опубликовано 12 статей о применении алгоритмов ГО к ЭКГ. Эти алгоритмы использовались для обнаружения структурных патологий сердца в амбулаторных условиях или во время проведения нагрузочных проб. В 3 статьях сообщалось об использовании ГО-ЭКГ для выявления дисфункции миокарда (AUC) 0,89–0,93 и точностью 98%. В 1 исследовании сообщалось об использовании ГО-ЭКГ для выявления гипертрофии миокарда ЛЖ (AUC 0,87, точность 87%). Данный алгоритм может иметь клиническое значение для скрининга бессимптомных лиц и ранней диагностики симптоматических пациентов [16]. Кроме того, ИИ-ЭКГ может помочь выявить ранние признаки КАХ. Z. Attia и соавт. (2019 г.) сообщили, что анализ ЭКГ под контролем ИИ точно и надежно идентифицировал бессимптомную дисфункцию ЛЖ, определяемую как фракция выброса (ФВ)  $\leq 35\%$ , с чувствительностью и специфичностью 86,3 и 85,7% соответственно [17]. В отдельном исследовании D. Adedinsewo и соавт. (2020 г.) продемонстрировали эффективность использования ИИ для выявления пациентов с одышкой с риском систолической СН. Они показали, что анализ ЭКГ с использованием ИИ позволил точно идентифицировать систолическую дисфункцию ЛЖ и даже превзошел результаты измерения N-концевого про-B-типа натрийуретического пептида. Кроме того, они показали, что их алгоритм ЭКГ с поддержкой ИИ недорог и эффективен в распознавании пациентов с одышкой по сравнению с существующими диагностическими методами. ЭКГ можно использовать в качестве удобного инструмента скрининга у пациентов на фоне химиотерапии [18].

В дополнение к выявлению тех, кто может быть подвержен риску фибрилляции предсердий, анализ ЭКГ с ГО можно использовать для оценки пациентов с риском лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT. Удлинение интервала QT может привести к фатальным аритмиям, таким как *torsade de pointes*, которые могут вызвать внезапную сердечную смерть [19]. Путем выявления пациента с риском лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и последующего *torsade de pointes* может быть осуществлено немедленное вмешательство для предотвращения летального исхода. В области кардиоонкологии скрининг лиц с риском развития удлинения интервала QT и фатальных аритмий до их развития имеет решающее значение, поскольку многие методы лечения рака, такие как ингибиторы тирозинкиназы, связаны с удлинением интервала QT.

Быстрый рост современной мультимодальной визуализации ССС привел к получению огромного количества данных, которые изменили подход к лечению ССЗ. Разработка новых алгоритмов ИИ может открыть путь для исследований по улучшению отдаленного прогноза для онкологических пациентов, подверженных риску ССЗ. Применение ИИ в визуализации ССЗ продемонстрировало огромные перспективы с точки зрения диагностической поддержки и интерпретации изображений. Получение высококачественных изображений для использования в алгоритмах ИИ представляет собой уникальный набор проблем. Для этого требуются регистрация изображений и сегментация. Регистрация используется для выравнивания нескольких изображений, исправления артефактов, поворота изображения и обеспечения одинаковой ориентации всех изображений для создания согласованного и полного источника инфор-

мации. Сегментация – это процесс извлечения содержимого из изображений путем определения ориентиров, их сегментации на значимые сегменты и определения областей интереса. В литературе описаны передовые методы сегментации, управляемые ИИ, для различных методов визуализации [20]. После регистрации и сегментации соответствующих структур можно проводить автоматические измерения. Созданы многочисленные крупные национальные и международные многоцентровые базы данных изображений с одномоментной сегментацией, что делает их подходящими для приложений МО. Модель ГО (EchoNet), обученная на наборе данных из более чем 2,6 млн эхокардиографических изображений от 2850 пациентов, использовалась для идентификации локальных сердечных структур, оценки сердечной функции и прогнозирования системных факторов риска. Это говорит о том, что ИИ можно использовать для выявления эхокардиографических изменений у пациентов с КАХ. Эта теория исследована с использованием алгоритмов МО для выявления паттернов признаков деформации, наиболее сильно связанных с кардиотоксичностью, в продольном проспективном когортном исследовании 248 пациентов с раком молочной железы, получающих химиотерапию доксорубицином. Алгоритмы МО смогли выявить нарушения механики сердца, связанные со снижением ФВ ЛЖ в этой популяции [21].

Трансторакальная эхокардиография является важным инструментом в кардиоонкологии для оценки структуры ССС. В настоящее время эхокардиографическая оценка ФВ ЛЖ и глобальной продольной деформации (GLS) играет центральную роль в диагностике и мониторинге кардиотоксичности при проведении химиотерапии [22]. Однако существуют ограничения текущего рабочего процесса, такие как продолжительность анализа, изменчивость между операторами и наблюдателями, что может привести к антропогенным вариациям и ограниченной воспроизводимости. Кроме того, традиционная оценка ФВ ЛЖ и GLS способна отражать только кардиотоксичность миокарда на основе традиционных определений и может упустить более тонкие признаки дисфункции. В многочисленных исследованиях оценивалась интерпретация эхокардиограмм с использованием ИИ [23, 24]. В кардиоонкологии алгоритмы ИИ могут играть важную роль в эхокардиографии, причем их использование варьирует от классификации и реконструкции изображений, автоматизации сегментации и количественной оценки до прогнозирования риска с интеграцией демографических и медицинских данных, что потенциально может повлиять на эффективность, точность диагностики, воспроизводимость измерений и в конечном счете – прогноз для пациента. Такие методы ИИ, как МО, могут повысить эффективность ранней диагностики КАХ.

В рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети пациентам с повышенным сердечно-сосудистым риском рекомендуется рутинная эхокардиография [25]. Однако эти рекомендации соблюдаются непоследовательно, и прогнозирование КАХ остается относительно уклончивым. Кроме того, с течением времени использовались различные определения кардиотоксичности, и некоторые из них являлись довольно дифференцированными, например снижение ФВ ЛЖ более чем на 10%, если ФВ ЛЖ остается  $\geq 50\%$ , или снижение на 5% баллов или более, если ФВ ЛЖ  $< 50\%$ . Кроме того, педиатрические когортные исследования онкологических заболеваний продемонстрировали различия в доступе и барьеры для соблюдения режима последующего наблюдения, связанные с расой/этнической принадлежностью, социально-экономическим и страховым статусом, географическим положением, поведенческими факторами. Данные аспекты затрудняют разработку моделей прогнозирования и алгоритмов ГО. Поэтому применение новых методов прогнозирования и раннего распознавания ССЗ в данной популяции пациентов имеет важное значение и потенциально может дать информацию о противоопухолевом режиме,

кардиопротекции и принятии решений относительно частоты динамичного наблюдения [26]. Несмотря на хорошо установленные клинические факторы риска, прогнозирование кардиотоксичности по-прежнему остается не до конца изученным. Из-за большой межиндивидуальной вариабельности и отсутствия данных относительно предикторов риска наш прогноз ССЗ у выживших после онкологических заболеваний остается неопределенным. Необходима разработка инновационных подходов для улучшения отдаленного прогноза у онкологических пациентов. Существует большая потребность в разработке неинвазивных и доступных методов исследований для раннего прогнозирования предикторов развития и прогрессирования ССО у пациентов с онкологическими заболеваниями. МО использует компьютерные алгоритмы, способные обучаться и адаптироваться без явных инструкций, путем анализа и вывода закономерностей в данных с использованием передовых статистических моделей для определения выходных данных. Например, автоматические измерения ФВ ЛЖ с использованием эхокардиографии с ИИ во время визитов в онкологический центр могут значительно упростить уход за пациентами, которым требуется серийная оценка ФВ ЛЖ. В FAST-EF, многоцентровом исследовании 255 пациентов, автоматизированные измерения ЛЖ являлись выполнимыми, быстрыми и воспроизводимыми по сравнению с визуальным и ручным биплановым методом Симпсона. Среднее время анализа для автоматических измерений ЛЖ пациента составило  $8 \pm 1$  с, и не отмечено вариабельности между наблюдателями. Автоматизированные измерения деформации менее изучены. В исследовании 152 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы, получавших таргетную терапию и антрациклины, с помощью ИИ получены автоматические показатели ФВ и GLS; эти измерения находились в близком соответствии (среднее стандартное отклонение значений деформации 1,2%) со стандартными значениями, полученными с помощью программного обеспечения при серийном эхокардиографическом мониторинге [27]. Раннее выявление дисфункции миокарда ЛЖ может дать возможность своевременно начать раннюю профилактику КАХ.

Раннее выявление снижения ФВ ЛЖ в основном использовалось для диагностики кардиотоксичности противоопухолевых препаратов. Рекомендации Американского общества эхокардиографистов и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации рекомендуют усреднение пяти последовательных сокращений для расчета ФВ ЛЖ [28]. Однако на практике, поскольку измерение и расчет могут занять много времени, обычно для оценки ФВ ЛЖ используется одно репрезентативное сокращение. Это может привести к неточностям и вариациям в количественной оценке ФВ ЛЖ, поскольку она может иметь значительную вариативность от удара к удару. Между прочим, снижение ФВ на 10% представляет собой ту же самую величину изменения, которая используется для определения значительной кардиотоксичности, приводящей к потенциальной необходимости прерывания химиотерапии. Этот уровень изменчивости между операторами представляет серьезную проблему в кардиоонкологии. Ответ на эти вызовы лежит в автоматизации. В то время как программное обеспечение для визуализации улучшилось за последние несколько десятилетий и теперь включает в себя автоматическое контурирование ЛЖ, современные пакеты программного обеспечения, как правило, не могут оценить границу эндокарда с достаточной точностью в технически сложных исследованиях с субоптимальными изображениями. Наиболее многообещающим решением для сведения к минимуму вариабельности между операторами и улучшения воспроизводимости является эволюция ИИ. В недавнем исследовании Y. Deng и соавт. (2020 г.) показали, что с помощью ГО можно более точно и беспристрастно измерить ФВ ЛЖ [29]. Использование ИИ обеспечивает более

быструю сегментацию и количественную оценку, способствуя более эффективному, последовательному и точному количественному определению ФВ ЛЖ. Возможность получить более точные измерения ФВ ЛЖ может позволить достоверно выявить снижение ФВ ЛЖ на ранних стадиях субклинической дисфункции миокарда ЛЖ.

GLS предложена в качестве более чувствительного показателя для раннего выявления дисфункции миокарда до снижения ФВ ЛЖ. Последовательное измерение GLS ЛЖ может быть полезным при выборе химиотерапевтического режима. Тем не менее исследование, проведенное K. Farsalinos и соавт., выявило значительную изменчивость среди различных поставщиков ультразвуковых систем при измерении GLS [30]. В то время как GLS может быть более воспроизводимым и относительно более легким для получения по сравнению с ФВ ЛЖ, эти различия между поставщиками могут влиять на результаты GLS в различных практиках. X. Luo и соавт. (2020 г.) продемонстрировали, что использование алгоритма автоматической деформации с ГО может помочь согласовать эти различия [31]. Таким образом, использование ИИ может помочь облегчить измерение деформации, что приведет к более эффективному, стандартизированному и независимому от поставщиков методу для изображений различного качества. Кроме того, в отдельном исследовании I. Salte и соавт. (2021 г.) продемонстрировали аналогичный результат в уменьшении разброса измерений и предоставлении более эффективного способа количественной оценки деформации [32]. Более универсальное и последовательное измерение GLS с поддержкой ИИ может помочь в определении ранних признаков кардиотоксичности. В ноябре 2021 г. в статье, опубликованной в журнале «Circulation», сравнивался анализ GLS у кардиоонкологических пациентов с использованием платформы ИИ EchoGo с двумя конкурирующими платформами, использующими традиционные полуавтоматические методы. Результаты показали, что анализ продольной деформации на основе ИИ оказался возможен в 51/52 (98%) трансоракальных эхокардиографических исследованиях. Средняя продольная деформация составила  $-17,3 \pm 3,3\%$  для EchoGo,  $-16,9 \pm 2,4\%$  для TomTec и  $-17,5 \pm 3,1\%$  для QLAB. Анализ Бленда-Альтмана показал погрешность  $-0,4 \pm 2,7\%$  и 95% пределы от  $-5,7$  до  $4,9\%$  между продольной деформацией EchoGo и TomTec GLS. Замечена систематическая ошибка  $0,2 \pm 3,3\%$  и 95% пределы от  $-6,2$  до  $6,6\%$  между продольной деформацией EchoGo и QLAB GLS. Смещение между TomTec GLS и QLAB GLS составило  $0,6 \pm 2,2\%$ . Коэффициенты корреляции между операторами TomTec GLS и QLAB GLS составили 0,57 и 0,71 соответственно [32]. Этот новый анализ продольной деформации на основе ИИ оказался возможен для большинства эхокардиограмм без участия оператора. Анализ деформации миокарда на основе ИИ может уменьшить вариабельность и облегчить длительное наблюдение за GLS у пациентов с кардиоонкологическими заболеваниями. Он пришел к выводу, что анализ деформации на основе ИИ с помощью EchoGo не только возможен без участия оператора, но также обеспечивает более раннее обнаружение и лучший прогноз у этих пациентов. Этот результат еще больше укрепляет идею о том, что ИИ можно использовать для стандартизации и точной стратификации риска популяций пациентов, коррелируя маркеры крови для ССО.

Если алгоритмы управления и измерения окажутся надежными, возможность получить ФВ ЛЖ и GLS у постели больного перед инфузией химиотерапии может стать перспективной полностью интегрированного и совместного подхода к кардиоонкологической помощи. Однако важным компонентом успеха этого рабочего процесса является необходимость поддерживать взаимодействие между кардиологами и онкологами для наилучшего ухода за кардиоонкологическими пациентами. Другие результаты эхокардиографии под контролем ИИ, такие как обнаружение внутрисердечных образований, перикардиальных вы-

потов и использование визуализации нижней полой вены для оценки давления в правом предсердии, могут оказаться полезными в кардиоонкологической популяции и являться актуальными направлениями текущих исследований.

Наконец, применение ИИ к системам архивации изображений позволяет дополнительно снизить затраты и повысить эффективность процессов за счет персонализированного расположения изображений на рабочих станциях, автоматизированного ввода данных в электронные медицинские записи и подготовки отчетов.

## Заключение

Кардиоонкология стала относительно новой специальностью, направленной на профилактику и лечение ССО на фоне комбинированного лечения онкологических заболеваний. Тем не менее остаются проблемы в отношении точности и правильности прогнозирования лиц с самым высоким риском кардиотоксичности. Барьеры, такие как доступ к медицинской помощи, также ограничивают скрининг и раннюю диагностику КАХ для улучшения прогноза. Таким образом, разработка инновационных подходов к прогнозированию и раннему выявлению ССЗ в этой популяции имеет решающее значение.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Sturgeon K, Deng L, Bluethmann S, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3889-97. DOI:10.1093/eurheartj/ehz766
2. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3898-900. DOI:10.1093/eurheartj/ehz781
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.023
4. Müller O, Baldus C. Treatment recommendations in cardio-oncology: where are we? *Internist (Berl)*. 2020;61(11):1125-31. DOI:10.1007/s00108-020-00886-x
5. Iliescu C, Grines C, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(5):E202-23. DOI:10.1002/ccd.26379
6. Madan N, Lucas J, Akhter N, et al. Artificial intelligence and imaging: Opportunities in cardio-oncology. *Am Heart J Plus*. 2022;15:100126. DOI:10.1016/j.ahj.2022.100126
7. Dey D, Slomka P, Leeson P, et al. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(11):1317-35. DOI:10.1016/j.jacc.2018.12.054
8. Sarker I. Machine Learning: Algorithms, Real-World Applications and Research Directions. *SN Comput Sci*. 2021;2(3):160. DOI:10.1007/s42979-021-00592-x
9. Martinez D, Noseworthy P, Akbilic O, et al. Artificial intelligence opportunities in cardio-oncology: Overview with spotlight on electrocardiography. *Am Heart J Plus*. 2022;15:100129. DOI:10.1016/j.ahj.2022.100129

10. Currie G, Hawk K, Rohren E, et al. Machine Learning and Deep Learning in Medical Imaging: Intelligent Imaging. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019;50(4):477-87. DOI:10.1016/j.jmir.2019.09.005
11. Zhou Y, Hou Y, Hussain M, et al. Machine Learning-Based Risk Assessment for Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in 4300 Longitudinal Oncology Patients. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(23):e019628. DOI:10.1161/JAHA.120.019628
12. Cai C, Guo P, Zhou Y, et al. Deep Learning-Based Prediction of Drug-Induced Cardiotoxicity. *J Chem Inf Model*. 2019;59(3):1073-84. DOI:10.1021/acs.jcim.8b00769
13. Khurshid S, Friedman S, Reeder C, et al. ECG-Based Deep Learning and Clinical Risk Factors to Predict Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2022;145(2):122-33. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057480
14. Baek Y, Lee S, Choi W, Kim D. A new deep learning algorithm of 12-lead electrocardiogram for identifying atrial fibrillation during sinus rhythm. *Sci Rep*. 2021;11(1):12818. DOI:10.1038/s41598-021-92172-5
15. Yao X, Rushlow D, Inselman J, et al. Artificial intelligence-enabled electrocardiograms for identification of patients with low ejection fraction: a pragmatic, randomized clinical trial. *Nat Med*. 2021;27(5):815-9. DOI:10.1038/s41591-021-01335-4
16. Al Hinaï G, Jammoul S, Vajhi Z, Afilalo J. Deep learning analysis of resting electrocardiograms for the detection of myocardial dysfunction, hypertrophy, and ischaemia: a systematic review. *Eur Heart J Digit Health*. 2021;2(3):416-23. DOI:10.1093/ehjdh/ztab048
17. Attia Z, Kapa S, Yao X, et al. Prospective validation of a deep learning electrocardiogram algorithm for the detection of left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(5):668-74. DOI:10.1111/jce.13889
18. Aedinesewo D, Carter R, Attia Z, et al. Artificial Intelligence-Enabled ECG Algorithm to Identify Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction Presenting to the Emergency Department With Dyspnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(8):e008437. DOI:10.1161/CIRCEP.120.008437
19. Salem J, Yang T, Moslehi J, et al. Androgenic Effects on Ventricular Repolarization: A Translational Study From the International Pharmacovigilance Database to iPSC-Cardiomyocytes. *Circulation*. 2019;140(13):1070-80. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040162
20. Ghesu F, Georgescu B, Zheng Y, et al. Multi-Scale Deep Reinforcement Learning for Real-Time 3D-Landmark Detection in CT scans. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2019;41(1):176-89. DOI:10.1109/TPAMI.2017.2782687
21. Ghorbani A, Ouyang D, Abid A, et al. Deep learning interpretation of echocardiograms. *NPJ Digit Med*. 2020;3:10. DOI:10.1038/s41746-019-0216-8
22. Plana J, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063-93. DOI:10.1093/ehjci/jeu192
23. Oikonomou E, Kokkinidis D, Kampaktis P, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2019;4(10):1007-18. DOI:10.1001/jamacardio.2019.2952
24. Tabassian M, Sunderji I, Erdei T, et al. Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Machine Learning of Spatiotemporal Variations in Left Ventricular Deformation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(12):1272-84.e9. DOI:10.1016/j.echo.2018.07.013
25. Ruddy K, Sangaralingham L, Van Houten H, et al. Utilization of Cardiac Surveillance Tests in Survivors of Breast Cancer and Lymphoma After Anthracycline-Based Chemotherapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005984. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005984
26. Zhang J, Gajjala S, Agrawal P, et al. Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice. *Circulation*. 2018;138(16):1623-35. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034338
27. Knackstedt C, Bekkers S, Schummers G, et al. Fully Automated Versus Standard Tracking of Left Ventricular Ejection Fraction and Longitudinal Strain: The FAST-EFs Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(13):1456-66. DOI:10.1016/j.jacc.2015.07.052
28. Dobson R, Ghosh A, Ky B, et al. BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab. *JACC CardioOncol*. 2021;3(1):1-16. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.011
29. Deng Y, Cai P, Zhang L, et al. Myocardial strain analysis of echocardiography based on deep learning. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1067760. DOI:10.3389/fcvm.2022.1067760
30. Farsalinos K, Daraban A, Ünü S, et al. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-e2. DOI:10.1016/j.echo.2015.06.011
31. Luo X, Gan W, Wang L, et al. A Deep Learning Prediction Model for Structural Deformation Based on Temporal Convolutional Networks. *Comput Intell Neurosci*. 2021;2021:8829639. DOI:10.1155/2021/8829639
32. Salte I, Ostvik A, Smistad E, et al. Artificial Intelligence for Automatic Measurement of Left Ventricular Strain in Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(10):1918-28. DOI:10.1016/j.jcmg.2021.04.018

Статья поступила в редакцию /  
The article received:

02.03.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:  
27.03.2023



# Медикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования крупных суставов: анализ реальной клинической практики

Е.А. Окишева<sup>✉</sup>, О.Ю. Миронова, М.Д. Мадоян, С.Е. Фиданян, А.И. Семенова, А.С. Панферов, А.В. Строков, И.Н. Тарабарко, А.В. Гаркави, А.В. Лычагин, В.В. Фомин

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

## Аннотация

**Актуальность.** Для когорты пациентов, которым необходимо эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, характерна высокая распространенность сопутствующих заболеваний, в частности артериальной гипертензии (АГ). Кроме того, данная популяция представлена в основном лицами пожилого возраста, с сопутствующим ожирением, хронической болезнью почек, нарушениями гликемического контроля и т.п. Эти факторы по отдельности и в совокупности повышают риск развития осложнений в периоперационном периоде.

**Цель.** Изучить особенности предоперационной медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с показаниями у пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей.

**Материалы и методы.** Изучена сплошная выборка пациентов, 41 мужчина и 77 женщин (n=118). Средний возраст – 64,7±11,1 года, средний индекс массы тела – 30,7±4,9 кг/м<sup>2</sup>. У всех пациентов собран подробный анамнез, всем выполнен осмотр с измерением артериального давления (АД), проанализирована терапия сердечно-сосудистых заболеваний. Из 118 пациентов 88 (74,6%) страдали АГ, 68 (77,2%) получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 20 (22,8%) – блокаторы рецепторов ангиотензина, 17 (19,3%) – блокаторы кальциевых каналов в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, 11 (12,5%) до госпитализации не проходили никакой антигипертензивной терапии, несмотря на зарегистрированное повышение АД в течение нескольких лет.

**Результаты.** Оценка липидного профиля в рамках стандартного предоперационного амбулаторного обследования была выполнена у 77 (65,3%) пациентов, при этом в большинстве случаев определялся только уровень общего холестерина (выше целевых значений – у 66 пациентов); уровень липопротеинов низкой плотности был определен только у 14 (11,9%) пациентов, и у 9 он оказался выше целевых значений для соответствующей группы риска. Статины ранее назначали только 18 (15,3%) пациентам. При сборе анамнеза 22 (18,6%) участника сообщили, что принимают препараты ацетилсалициловой кислоты, при этом лишь 7 по показаниям; 5 (4,2%) принимали клопидогрел, из них 1 не имел показаний.

**Заключение.** Большинство участников исследования страдали АГ различной степени, при этом у ряда пациентов антигипертензивная терапия являлась неоптимальной, а в некоторых случаях ранее назначались не соответствующие клиническим рекомендациям комбинации антигипертензивных препаратов. Большинство лиц с гиперхолестеринемией не получают статины без обоснования отсутствия назначения данного класса лекарственных средств. Ряд больных получают антиагреганты без наличия для этого соответствующих показаний.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, тотальное эндопротезирование коленного сустава, антигипертензивная терапия, липиды, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота

**Для цитирования:** Окишева Е.А., Миронова О.Ю., Мадоян М.Д., Фиданян С.Е., Семенова А.И., Панферов А.С., Строков А.В., Тарабарко И.Н., Гаркави А.В., Лычагин А.В., Фомин В.В. Медикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования крупных суставов: анализ реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):34–38. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202097

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Окишева Елена Андреевна** – ассистент каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: e.okisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2977-7203

**Миронова Ольга Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Мадоян Мария Давидовна** – студентка 4-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0167-5785

**Фиданян Светлана Егивевна** – студентка 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-9592-3542

**Семенова Аида Исмаиловна** – ординатор каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4196-539X

**Панферов Александр Сергеевич** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4324-7615

<sup>✉</sup> **Elena A. Okisheva** – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: e.okisheva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2977-7203

**Olga Iu. Mironova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5820-1759

**Maria D. Madoyan** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0167-5785

**Svetlana E. Fidanyan** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-9592-3542

**Aida I. Semenova** – Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4196-539X

**Alexandr S. Panferov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4324-7615

# Cardiovascular therapy in patients hospitalized for elective large joint arthroplasty: real-world practice review

Elena A. Okisheva<sup>✉</sup>, Olga Iu. Mironova, Maria D. Madoyan, Svetlana E. Fidanyan, Aida I. Semenova, Alexandr S. Panferov, Andrey V. Strokov, Ivan N. Tarabarko, Andrey V. Garkavi, Alexey V. Lychagin, Victor V. Fomin

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

## Abstract

**Background.** The patients who require major lower limb joint replacement have a high prevalence of comorbidities, particularly hypertension. Also, they are mostly elderly, with concomitant obesity, chronic kidney disease, poor glycemic control, etc. These factors individually and collectively increase the risk of complications in the perioperative period.

**Aim.** To study the features of preoperative drug therapy for cardiovascular diseases considering the indications in patients hospitalized for elective major lower limb joint replacement.

**Materials and methods.** The study included an unselected sample of patients, 41 males and 77 females (n=118). The mean age was 64.7±11.1 years, and the mean body mass index was 30.7±4.9 kg/m<sup>2</sup>. All patients had a detailed history, an examination with blood pressure measurement, and their therapy for cardiovascular diseases was analyzed. Of 118 patients, 88 (74.6%) had hypertension, 68 (77.2%) received angiotensin-converting enzyme inhibitors, 20 (22.8%) angiotensin receptor blockers, 17 (19.3%) calcium channel blockers combined with other antihypertensive drugs, 11 (12.5%) had no antihypertensive therapy before hospitalization, despite a recorded high blood pressure for several years.

**Results.** The routine preoperative outpatient examination included lipid profile in 77 (65.3%) patients, most of whom had total cholesterol only (66 had levels above normal); low-density lipoprotein levels were measured in only 14 (11.9%) patients, and 9 had levels above target for the relevant risk group. Statins were previously prescribed to only 18 (15.3%) patients. Twenty-two (18.6%) patients reported taking acetylsalicylic acid, with only 7 according to indications; 5 (4.2%) received clopidogrel, of which 1 patient had no indications.

**Conclusion.** Most of the study patients had hypertension of varying severity. Some patients received suboptimal antihypertensive therapy and, in some cases, previously prescribed antihypertensive drug combinations not complying with relevant guidelines. Most patients with hypercholesterolemia did not receive statins with no rationale for not prescribing this class of drugs. Some patients received antiplatelet agents with no appropriate indications.

**Keywords:** arterial hypertension, total hip replacement, total knee replacement, antihypertensive therapy, lipids, cardiovascular diseases, atherosclerosis, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid

**For citation:** Okisheva EA, Mironova Olu, Madoyan MD, Fidanyan SE, Semenova AI, Panferov AS, Strokov AV, Tarabarko IN, Garkavi AV, Lychagin AV, Fomin VV. Cardiovascular therapy in patients hospitalized for elective large joint arthroplasty: real-world practice review. *Consilium Medicum.* 2023;25(1):34–38. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202097

## Введение

Методика эндопротезирования крупных суставов разработана в середине XX в. и в настоящее время широко внедрена в клиническую практику всех стран мира. В Российской Федерации в 2019 г. выполнена 147 061 операция первичного тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава [1]. При анализе международных данных ежегодное количество процедур эндопротезирования крупных суставов достигает 2 млн [2].

Основной патологией, приводящей к необходимости тотального эндопротезирования, является остеоартрит, поэтому популяцию пациентов, которым необходимо эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей, в основном составляют люди пожилого и старческого возраста,

многие из которых имеют избыточную массу тела [1, 3]. Для этой когорты характерны частые сопутствующие заболевания, такие как ожирение, атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, аритмии, нарушения метаболизма глюкозы, в том числе сахарный диабет, нарушения функции почек и другие, которые являются независимыми факторами риска осложнений после эндопротезирования суставов [4, 5], включая нестабильность гемодинамики, тромботические события и кровотечения.

Для снижения вероятности развития периоперационных осложнений необходим строгий контроль факторов риска, в том числе артериального давления (АД), уровня глюкозы в крови, функции почек [6] и других показателей жизнедеятельности. Кроме того, важны общие мероприя-

**Строков Андрей Владимирович** – врач – травматолог-ортопед Клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Тарабарко Иван Николаевич** – врач – травматолог-ортопед Клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Гаркави Андрей Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4996-1657

**Лычагин Алексей Владимирович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2202-8149

**Фомин Виктор Викторович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

**Andrey V. Strokov** – Traumatologist-Orthopedist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Ivan N. Tarabarko** – Traumatologist-Orthopedist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Andrey V. Garkavi** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4996-1657

**Alexey V. Lychagin** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2202-8149

**Victor V. Fomin** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

тия по снижению сердечно-сосудистого риска, в частности длительное воздействие на модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Однако согласно крупным популяционным исследованиям в условиях реальной клинической практики, проводившимся для оценки соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни и медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, приверженность терапии оказалась довольно низкой и в ряде случаев достигала лишь 50% [8]. Аналогичных данных для пациентов травматологического и ортопедического профиля не опубликовано, в связи с чем мы провели пилотное исследование для оценки сердечно-сосудистой терапии у пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования крупных суставов.

**Цель исследования** – изучение особенностей предоперационной медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (антигипертензивной, антиаритмической, антиангинальной и гиполипидемической) в соответствии с показаниями у пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей.

## Материалы и методы

С целью анализа реальной клинической практики в исследование включена сплошная выборка пациентов (n=118) из разных регионов Российской Федерации, которым выполнено плановое тотальное эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей в декабре 2022 и январе 2023 г. в Клинике травматологии, ортопедии и патологии суставов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Всем пациентам на амбулаторном этапе проведено стандартное предоперационное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи; при наличии в анамнезе сахарного диабета определяли уровень гликированного гемоглобина. У всех пациентов собран подробный анамнез с уточнением факторов риска, наличия ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний, проанализирована прошлая и назначенная на момент госпитализации кардиотропная терапия, выполнен осмотр с измерением АД и расчетом индекса массы тела. При необходимости проводили лабораторно-инструментальное обследование для оценки поражения сердечно-сосудистой системы: электро- и эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий. У всех пациентов выполнен расчет скорости клубочковой фильтрации на основании уровня креатинина в крови по формуле СКД-ЕРІ для определения стадии хронической болезни почек.

## Результаты

В изученной выборке преобладали женщины, большинство пациентов были пожилого возраста и имели избыточную массу тела. Подробные характеристики исследуемой популяции приведены в табл. 1.

При анализе антигипертензивной терапии в когорте пациентов с АГ (n=88) установлено, что 11 (12,5%) до госпитализации не проходили никакой антигипертензивной терапии, несмотря на зарегистрированное повышение АД >140/90 мм рт. ст. в течение нескольких лет, со слов пациентов. Среди пациентов с АГ, которым ранее назначалась антигипертензивная терапия, большинство (n=68; 77,2%) получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, которые в 19 (21,6%) случаях были назначены одновременно с β-адреноблокаторами; 20 (22,8%) получали блокаторы рецепторов ангиотензина, при этом у 4 они назначены одновременно с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Блокаторы кальциевых каналов в комбинации с другими антигипертензивными препаратами получали 17 (19,3%) пациентов. У 18 (20,5%) на фоне ранее назначенной терапии не достигнуты целевые цифры АД.

Таблица 1. Клинические характеристики популяции пациентов

Характеристика	Число пациентов, абс. (%)	Среднее значение ± стандартное отклонение
Возраст, лет	–	65,5±10,5
Мужской пол	41 (34,7)	–
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	–	30,7±4,9
Индекс массы тела больше 25 кг/м <sup>2</sup>	106 (89,8)	–
АГ	88 (74,6)	–
1-я степень	5 (3,7)*	–
2-я степень	61 (80,7)*	–
3-я степень	22 (25,0)*	–
Нарушение гликемического обмена	20 (22,7)	–
Сахарный диабет 2-го типа	17 (14,4)	–
Нарушение толерантности к глюкозе	3 (2,5)	–
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	–	71,7±17,1
Хроническая болезнь почек II стадии	70 (59,3)	–
Хроническая болезнь почек IIIA стадии	17 (14,4)	–
Хроническая болезнь почек IIIB стадии	8 (6,8)	–
Хроническая болезнь почек IV стадии	1 (0,8)	–

\*Процентные значения указаны для когорты пациентов с АГ.

Таблица 2. Причины приема антиагрегантных препаратов согласно ответам пациентов (n=27)

Причина	Число пациентов, абс. (%)
Назначены врачом по соответствующим показаниям (инфаркт миокарда в анамнезе, другие состояния с высоким сердечно-сосудистым риском)	11 (40,7)
Назначены врачом без соответствующих показаний (отсутствие высокого сердечно-сосудистого риска)	3 (11,1)
Принимают по собственной инициативе, без назначения врачом	13 (48,1)

У 9 пациентов в общей выборке ранее верифицирована ишемия миокарда (3 человека ранее перенесли инфаркт миокарда, и у 6 диагностирована стенокардия I–III функционального класса на основании соответствующей клинической картины, подтвержденная с помощью нагрузочного теста). При этом только 4 человека со стенокардией и 2 с ранее перенесенным инфарктом миокарда получали β-адреноблокаторы, несмотря на отсутствие противопоказаний во всех случаях.

Оценка липидного профиля в рамках стандартного предоперационного амбулаторного обследования выполнена у 77 (65,3%) человек, при этом в большинстве случаев определяли только уровень общего холестерина (выше целевых значений – у 66 пациентов), уровень липидов низкой плотности определен только у 14 (11,9%), и у 9 он оказался выше целевых значений для соответствующей группы риска. Статины ранее назначались только 18 (15,3%) пациентам. При сборе анамнеза в отношении антиагрегантной терапии 22 (18,6%) человека сообщили, что принимают препараты ацетилсалициловой кислоты, при этом лишь 7 имели соответствующие показания; 5 (4,2%) принимали клопидогрел, из них 1 не имел для этого показаний. Причины приема антиагрегантных препаратов перечислены в табл. 2.

## Обсуждение

При анализе включенной в исследование популяции пациентов, госпитализированных для эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей, очевидно, что в

большинстве случаев указанное хирургическое вмешательство осуществляется у пожилых людей, многие из которых имеют сопутствующие заболевания (ожирение, АГ, дислипидемию, хроническую болезнь почек), являющиеся независимыми факторами риска развития периоперационных осложнений, что согласуется с данными литературы [2, 4, 9]. Это наблюдение также соответствует результатам эпидемиологических исследований, согласно которым основной причиной эндопротезирования крупных суставов является остеоартрит, так как многие из перечисленных состояний (пожилой возраст, избыточная масса тела, метаболические нарушения и другие) одновременно являются и факторами риска его развития [1].

В многочисленных публикациях показано, что нарушения сердечного ритма и колебания АД в периоперационном периоде, как и избыточная масса тела, связаны с повышенным риском периоперационного инсульта после тотального эндопротезирования суставов [10–12]. Таким образом, при анализе выборки из реальной клинической практики основным контингентом закономерно оказывается полиморбидная популяция высокого и очень высокого риска, которая требует модификации факторов риска и коррекции уже имеющихся нарушений с помощью немедикаментозных и медикаментозных методов для снижения риска развития осложнений.

Несомненно, что в описанной популяции большое значение имеет строгое соблюдение назначенной схемы лечения (приверженность терапии). Однако данный аспект ведения пациентов во всем мире характеризуется неоптимальными показателями, составляя от 50 до 70% как при отдельных заболеваниях [13], так и в медицинской практике в целом [14, 15]. Причинами низкой приверженности терапии оказываются многочисленные факторы – от недостаточной информированности врачей до нежелания пациентов регулярно принимать назначенные лекарства, что еще более усугубляется в условиях коморбидности [10, 14, 15]. Наш анализ согласуется с данными литературы: у многих людей при опросе выявлялась неоптимальная либо не соответствующая клиническим рекомендациям схема терапии, а в ряде случаев необходимые согласно клиническим рекомендациям препараты не были назначены, или пациенты самостоятельно прекращали их прием, либо по собственной инициативе принимали препараты без каких-либо показаний.

При анализе гиполипидемической терапии отмечено, что в большинстве случаев в рамках предоперационного обследования на амбулаторном этапе измеряли только уровень общего холестерина, без определения уровня липопротеинов низкой плотности, особенно в отдаленных регионах РФ, однако при коррекции дислипидемии их уровень необходимо учитывать в первую очередь, а также ряд других показателей липидного спектра [16, 17]. Это ограничивает возможность интерпретации и экстраполяции данных реальной клинической практики – для более точной оценки необходимы крупные популяционные исследования со стандартизированным измерением развернутого липидного профиля. Однако при анализе сердечно-сосудистого риска большинство включенных в исследование пациентов относились к группам высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистой смерти, что требует назначения соответствующей гиполипидемической терапии, тем не менее статины ранее назначали меньшинству пациентов (15,3%).

С другой стороны, значительное число лиц сообщили о приеме таких антиагрегантов, как ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, при этом в 1/2 случаев больные принимали указанные препараты по собственной инициативе, без назначения врачом. Это представляется достаточно важным аспектом для клинической практики и, вероятно, требует крупномасштабного исследования, по-

скольку прием данной категории лекарственных средств вне зарегистрированных показаний повышает риск кровотечений как в целом, так и в периоперационном периоде, когда пациентам показана антикоагулянтная терапия для профилактики тромботических и тромбоэмболических событий [4, 18].

Следует отметить, что опубликованные исследования в основном посвящены таким важным аспектам, как профилактика тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования и снижение риска кровотечений в периоперационном периоде, а информации о характеристиках сопутствующей терапии хронических соматических заболеваний крайне мало. Между тем это представляется достаточно важной областью для будущих исследований, так как хирургическое вмешательство становится значительным стрессовым фактором для организма, и плохой контроль сопутствующих заболеваний может увеличить риск осложнений, а прием антитромбоцитарных препаратов в отсутствие показаний повышает риск кровотечения как во время самой операции, так и в ближайшем послеоперационном периоде.

## Заключение

В популяции пациентов, госпитализированных для планового эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей в реальной клинической практике, большинство страдали АГ различной степени, при этом у ряда лиц антигипертензивная терапия была неоптимальной, а в некоторых случаях ранее были назначены не соответствующие клиническим рекомендациям комбинации антигипертензивных препаратов. Оценке и коррекции липидного профиля на амбулаторном этапе уделяется недостаточное внимание, при этом в изученной популяции распространен прием антитромбоцитарных препаратов без соответствующих показаний.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Середя А.П., Кочич А.А., Черный А.А., и др. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(3):84-93 [Sereda AP, Kochish AA, Cherny AA, et al. Epidemiology of Hip And Knee Arthroplasty and Periprosthetic Joint Infection in Russian Federation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(3):84-93 (in Russian)]. DOI:10.21823/2311-2905-2021-27-3-84-93
2. Ferguson RJ, Palmer AJ, Taylor A, et al. Hip replacement. *Lancet*. 2018;392(10158):1662-71. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31777-X
3. Лычагин А.В., Гаркави А.В., Мещеряков В.А., Кайков В.С. Остеоартроз коленного сустава у пожилых – всегда ли оправдано эндопротезирование? *Вестник Российского государственного*

- ного медицинского университета. 2019;2:77-82 [Lychagin AV, Garkavi AV, Meshcheryakov VA, Kaykov VS. Osteoarthritis of the knee in the elderly: is knee replacement always justified? *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2019;2:77-82 (in Russian)]. DOI:10.24075/vrgmu.2019.020
4. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Андрияшкин В.В., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(3):136-66 [Bozhkova SA, Tikhilov RM, Andriyashkin VV. Prevention, Diagnosis and Treatment of Thromboembolic Complications in Traumatology and Orthopedics: Methodological Guidelines. *Travmatologiya i ortopediya Rossii (Traumatology and Orthopedics of Russia)*. 2022;28(3):136-66 (in Russian)]. DOI:10.17816/2311-2905-1993
  5. Hazzi R, Mayock R. Perioperative management of hypertension. *J Xiangya Med*. 2018;3(6):25. DOI:10.21037/jxym.2018.05.01
  6. Li Q, Dai B, Yao Y, et al. Chronic Kidney Dysfunction Can Increase the Risk of Deep Vein Thrombosis after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8260487. DOI:10.1155/2017/8260487
  7. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826-924. DOI:10.1093/eurheartj/ehac270
  8. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
  9. Nwachukwu BU, Collins JE, Nelson EP, et al. Obesity & hypertension are determinants of poor hemodynamic control during total joint arthroplasty: a retrospective review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:20. DOI:10.1186/1471-2474-14-20
  10. Mortazavi SMJ, Kakli H, Bican O, et al. Perioperative stroke after total joint arthroplasty: prevalence, predictors, and outcome. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(11):2095-101. DOI:10.2106/jbjs.i.00940
  11. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol*. 2021;106(03):306-19. DOI:10.1111/ejh.13560
  12. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2105-12. DOI:10.1111/j.1538-7836.2010.03986.x
  13. Liu PH, Hu FC, Wang JD. Differential risks of stroke in pharmacotherapy on uncomplicated hypertensive patients? *J Hypertens*. 2009;27(1):174-80. DOI:10.1097/hjh.0b013e3283193a29
  14. Гогниева Д.Г., Щекочихин Д.Ю., Гаврилова Е.В., и др. Проблема приверженности к лечению в общей медицинской практике. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(6):510-5 [Gognieva DG, Shchekochikhin DYu, Gavrilova EV. The problem of adherence to treatment in general medical practice. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2019;12(6):510-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/kardio201912061510
  15. Deshpande S, Quek RG, Forbes CA, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):769-78. DOI:10.1080/03007995.2017.1281109
  16. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;2:6-29 [Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV. Eurasian Association of Cardiology (EAC)/ Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) Guidelines for the diagnosis and correction of dyslipidemia for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Heart Journal*. 2020;2:6-29 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2020-2-6-29
  17. Balling M, Afzal S, Davey Smith G, et al. Elevated LDL Triglycerides and Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(2):136-52. DOI:10.1016/j.jacc.2022.10.019
  18. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;327(16):1577-84. DOI:10.1001/jama.2022.4983

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Антикоагулянтная терапия у пациента на гемодиализе с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений (описание клинического случая)

С.А. Оруджева<sup>✉1</sup>, А.Н. Кудрявцев<sup>1</sup>, В.С. Демидова<sup>1</sup>, А.А. Ушаков<sup>1</sup>, С.Д. Магомедова<sup>1</sup>, В.А. Митиш<sup>1-3</sup>, А.В. Куприн<sup>1</sup>, Е.И. Божьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

Представлена попытка сохранения коленного сустава у пациента на гемодиализе с ишемией нижней конечности IV стадии с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений. Мультифокальный атеросклероз и протяженная окклюзия артерий голени исключали техническую возможность реваскуляризации. Пациент отказался от предложенной ампутации на уровне бедра. Предпринята попытка выполнения ампутации на уровне голени. Требовалась терапия, направленная на лечение, профилактику тромботических осложнений и оптимизацию микроциркуляции в ишемизированной конечности. С этой целью проводилась пролонгированная блокада седалищного и бедренного нервов, комбинированная антикоагулянтная терапия, лечение алпростадилем. Терапия антитромботическими и вазоактивными препаратами оказалась неэффективной, осложнилась состоянием стойкой гипокоагуляции с эпизодом кровотечения. Ампутация конечности на уровне бедра выполнена по жизненным показаниям после коррекции гипокоагуляции. Отсутствие клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии при критической ишемии нижних конечностей у пациентов с хронической болезнью почек стадии 5 требует индивидуального подхода к выбору антитромботических препаратов и их доз, мониторинга состояния свертывания крови с использованием интегрального метода оценки системы гемостаза – тромбозластографии.

**Ключевые слова:** гемодиализ, антикоагулянты, гипокоагуляция, тромбозластография, атеросклероз артерий нижних конечностей, пролонгированная блокада седалищного и бедренного нервов, ишемия конечности, ампутация конечности

**Для цитирования:** Оруджева С.А., Кудрявцев А.Н., Демидова В.С., Ушаков А.А., Магомедова С.Д., Митиш В.А., Куприн А.В., Божьева Е.И. Антикоагулянтная терапия у пациента на гемодиализе с высоким риском тромботических и геморрагических осложнений (описание клинического случая). *Consilium Medicum*. 2023;25(1):39–45. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.201951

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

# Anticoagulant therapy in a hemodialysis patient at high risk of thrombotic and hemorrhagic complications. Case report

Saida A. Orudzheva<sup>✉1</sup>, Anton N. Kudryavtsev<sup>1</sup>, Valentina S. Demidova<sup>1</sup>, Alexandr A. Ushakov<sup>1</sup>, Samera D. Magomedova<sup>1</sup>, Valery A. Mitish<sup>1-3</sup>, Alexey V. Kuprin<sup>1</sup>, Elena I. Bozheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

An attempt to preserve the knee joint in a patient on hemodialysis with stage IV lower limb ischemia with a high risk of thrombotic and hemorrhagic complications is presented. Multifocal atherosclerosis and extensive occlusion of the arteries of the lower leg ruled out the technical possibility of revascularization. The patient refused the proposed hip amputation. An attempt was made to perform amputation at the level of the lower leg. Required therapy aimed at the treatment and prevention of thrombotic complications, and optimization of microcirculation in the ischemic limb. For this purpose, a prolonged blockade of the sciatic and femoral nerves, combined anticoagulant therapy, and treatment with alprostadil were performed. Therapy with antithrombotic and vasoactive drugs was not effective and was complicated by the state of persistent hypocoagulation with an episode of bleeding. Amputation of the limb at the level of the thigh was performed according to vital indications after correction of hypocoagulation. The lack of clinical recommendations on anticoagulant therapy for critical lower limb ischemia in patients with stage 5 chronic kidney disease requires an individual approach to the choice of antithrombotic drugs and their doses, monitoring the state of blood coagulation using an integral method for assessing the hemostasis system – thromboelastography.

**Keywords:** hemodialysis and anticoagulants, hypocoagulation, thromboelastography, atherosclerosis of the arteries of the lower extremities, continuous blockade of the sciatic and femoral nerve, limb ischemia, limb amputation

**For citation:** Orudzheva SA, Kudryavtsev AN, Demidova VS, Ushakov AA, Magomedova SD, Mitish VA, Kuprin AV, Bozheva EI. Anticoagulant therapy in a hemodialysis patient at high risk of thrombotic and hemorrhagic complications. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):39–45. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.201951

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Оруджева Саида Алияровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ран и раневых инфекций ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». E-mail: Osaida@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0212-5742

<sup>✉</sup>Saida A. Orudzheva – D. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. E-mail: Osaida@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-0212-5742

Повышенный риск кровотечения отмечается у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и диализом [1], что объясняется нарушением адгезии и агрегации тромбоцитов, дисфункцией эндотелия [2], которые вызываются уремической интоксикацией. Клинические проявления кровотечений различны: от петехий и небольших носовых кровотечений до массивных желудочно-кишечных и генитальных кровотечений, субдуральных гематом, гемартрозов, кровоизлияний в сетчатку и гематурии. Как массивные, так и небольшие по объему кровотечения способны значительно ухудшить физический статус, качество жизни и привести к смертельным осложнениям.

С другой стороны, существует повышенный риск тромбообразования у больных на диализе. Тромбоз может происходить во всех отделах сосудистой системы, как венозной, так и артериальной, и усугубляется атеросклерозом [3]. Уремическая коагулопатия повышает риск венозного тромбоза в 5,5 раза [4], причем риск существенно увеличивается при наличии одного или нескольких факторов риска тромбоза (артериальный тромбоз, злокачественное новообразование, хирургическое вмешательство, иммобилизация или тромбофилия). У пациентов на диализе уровень смертности от тромбоэмболии легочной артерии – в 12,2 раза, от инфаркта миокарда – в 11 раз, а от инсульта – в 8,4 раза выше, чем в общей популяции [5]. Атеросклеротическое поражение периферических артерий в популяции с ХБП в 10 раз выше, чем в популяции с нормальной функцией почек [6]. Частота ампутаций вследствие плохих результатов реваскуляризации [6] у пациентов с ХБП и диализом выше, чем у пациентов без поражения функции почек. Прогрессирование атеросклероза ускоряется уремическим состоянием и может быть основной причиной плохого исхода у пациентов с ХБП. Показано, что один из уремических токсинов – индоксил сульфат – регулирует экспрессию молекул адгезии и усиливает взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, вызывая воспаление и эндотелиальную дисфункцию, таким образом, способствуя прогрессированию атеросклероза [7, 8]. Способность образования коллатеральных сосудов в ишемизированных тканях снижается у пациентов с ХБП [9, 10].

В большинстве случаев пациенты с терминальной стадией ХБП и диализом страдают сопутствующими заболеваниями, требующими применения антитромботических препаратов. Клинические рекомендации кардиологов, нефрологов разработаны на основе анализа рандомизи-

рованных контролируемых исследований, исключая именно пациентов с ХБП со стадией 3 и выше и диализом. В настоящее время рекомендации по антитромботической терапии у пациентов на диализе не разработаны.

**Цель представления клинического случая** – показать необходимость расширенного мониторинга системы гемостаза при проведении антикоагулянтной терапии у пациента с критической ишемией нижней конечности IV стадии и ХБП стадии 5 для оценки состояния гемостаза и предупреждения осложнений.

Пациент М., 73 года, поступил в сосудистое отделение ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» 19.07.2021 с жалобами на интенсивные боли в левой стопе и голени в покое, снижение чувствительности в пальцах левой стопы, похолодание левой стопы и нижней трети голени. Из анамнеза пациента: нефрэктомия в 2003 г. по поводу рака левой почки, сморщенная правая почка. ХБП стадии 5, на программном гемодиализе с 2016 г. Страдает облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей много лет, гипертонической болезнью, вторичным гиперпаратиреозом. Перенес COVID-19 (в ноябре 2020 г.).

Со слов пациента, заболел остро 10.07.2021, когда на фоне полного благополучия отметил резкую боль в левой нижней конечности, онемение, слабость в конечности. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи, но от предложенной госпитализации отказался. Лечился самостоятельно: принимал ацетилсалициловую кислоту 50 мг 3 раза в сутки, аписабан по 2,5 мг 2 раза в сутки per os. В связи с ухудшением состояния 12.07.2021 госпитализирован в отделение неотложной сосудистой хирургии госпиталя, где в экстренном порядке выполнены компьютерная томографическая ангиография (КТА) брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей и ультразвуковое исследование (УЗИ) артерий нижних конечностей.

По данным КТА: атеросклероз подвздошных артерий и артерий нижних конечностей. Аневризматическое расширение обеих подколенных артерий (ПА), окклюзия аневризмы левой ПА. Дилатация дистальных отделов правой общей бедренной артерии. Множественные стенозы и окклюзии артерий обеих голени и их ветвей. Справа: стеноз поверхностной бедренной артерии (ПБА) до 60%. Слева: стеноз ПБА до 75%, тibiоперонеального ствола до 85%.

По данным УЗИ артерий нижних конечностей: эхографические признаки атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Справа стеноз общей бедрен-

**Кудрявцев Антон Николаевич** – канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог ожогового центра ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-6149-189X

**Демидова Валентина Семеновна** – д-р биол. наук, зав. клин. лаб. ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0003-3187-4408

**Ушаков Александр Александрович** – врач-хирург, зав. отд-нием гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-1858-9744

**Магомедова Самера Джамалутдиновна** – врач-хирург отд-ния гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-7068-7421

**Митиш Валерий Афанасьевич** – канд. мед. наук, зав. отд. ран и раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского», дир. ГБУЗ НИИ НДХИТ, зав. каф. медицины катастроф ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0001-6411-0709

**Куприн Алексей Викторович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием переливания крови ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0002-5017-9745

**Божьева Елена Игоревна** – врач-хирург отд-ния гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского». ORCID: 0000-0003-2126-8885

**Anton N. Kudryavtsev** – Cand. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-6149-189X

**Valentina S. Demidova** – D. Sci. (Biol.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0003-3187-4408

**Alexandr A. Ushakov** – Surgeon, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-1858-9744

**Samera D. Magomedova** – Surgeon, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-7068-7421

**Valery A. Mitish** – Cand. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-6411-0709

**Alexey V. Kuprin** – Cand. Sci. (Med.), Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-5017-9745

**Elena I. Bozheva** – Surgeon, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0003-2126-8885

**Рис. 1. Левая стопа и голень в день госпитализации.****Рис. 2. Левая стопа и голень на 10-е сутки консервативной терапии.**

ной артерии до 40%, ПБА до 40–50%, по ПА магистральный измененный кровоток, просвет артерий голени сужен, магистрально измененный кровоток. Слева в дистальной трети ПБА, ПА кровоток не регистрируется, просвет заполнен массами гипозоженной плотности без регистрации кровотока (тромбоз?), по передней большеберцовой артерии и задней большеберцовой артерии кровоток не регистрируется. Окклюзия ПБА, ПА и артерий голени слева.

Результаты обследования свидетельствовали о тотальном поражении дистального русла левой нижней конечности и невозможности выполнения как открытой, так и эндоваскулярной реваскуляризации. От предложенной ампутации левой нижней конечности на уровне бедра пациент отказался. Выписан из госпиталя 19.07.2021 и госпитализирован в сосудистое отделение ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» с целью попытки выполнения ампутации на уровне голени (сохранение коленного сустава).

При осмотре в момент госпитализации – состояние средней тяжести. В ясном сознании, адекватен. Температура 37,0°C, масса тела 97 кг, рост 171 см. Индекс массы тела 33,2 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы обычной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту, SPO<sub>2</sub> 97%. Артериальное давление 150/80 мм рт. ст. На электрокардиограмме – синусовый ритм, 70 в минуту без признаков нарушения коронарного кровообращения. На левом предплечье – функционирующая артериовенозная фистула. Пульсация артерий нижних конечностей определяется справа до уровня ПА, слева – только на бедре. Единственная правая сморщенная почка. Самостоятельно мочится в объеме до 50–60 мл мочи в сутки.

Локальный статус: левая нижняя конечность с уровня средней трети голени прохладная. Тактильная чувствительность на стопе отсутствует. Активные и пассивные движения в голеностопном суставе и суставах стопы ограничены. Икроножная мышца мягкая, отечная, выражено болезненна при пальпации. На переднелатеральной поверхности голени имеются фликтены, заполненные серозной жидкостью (рис. 1).

С целью улучшения микроциркуляции, развития коллатерального кровообращения, улучшения реологических свойств крови начата терапия Вазaproстаном (алпроста-

дил) по 60 мкг на 200 мл физиологического раствора внутривенно, сулодексидом по 600 ЛЕ на 200 мл физиологического раствора внутривенно. С учетом тромбоза аневризмы ПА проводили антитромботическую терапию надропарин-кальция по 0,6 мл подкожно 2 раза в сутки. Гемодиализ выполняли через день с использованием в качестве антикоагулянта нефракционированного гепарина с целевыми значениями активированного времени свертывания (АВС) 150–170 с. В связи с наличием по данным эзофагогастродуоденоскопии от 22.07.2021 острых и хронических эрозий желудка в фазе обострения, а также острых эрозий луковицы двенадцатиперстной кишки проводили антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы – омепразол 80 мг внутривенно 2 раза в сутки, Алмагель по 15 мл per os 3 раза в день. С целью профилактики развития инфекции в ишемизированных тканях внутривенно вводили Сульперазон (1+1) 2 раза в сутки. Лечение болевого синдрома осуществляли непрерывной регионарной анальгезией ропивакаином через установленные перинеурально катетеры к седалищному и бедренному нервам + внутримышечно по требованию – трамадол 5% – 2,0 мл.

Состояние пациента на фоне проводимой терапии в течение 10 сут с отрицательной динамикой в виде прогрессирования ишемии нижней конечности, усиления интоксикации, угнетения сознания до умеренного оглушения – 14 баллов по шкале комы Глазго. Сформировалась гангрена III–IV пальцев левой стопы, переход зоны некроза от основания II–IV пальцев на тыл стопы. На голени по латеральной, передней и задней поверхностям – участки кожи с синюшным оттенком, размером 7×6, 10×15 см, также в средней трети голени по заднелатеральной поверхности появился некроз кожи 7×3 см, без четкой линии демаркации (рис. 2). При пальпации – болезненность задней группы мышц голени.

Выполнена повторная КТА нижних конечностей 29.07.2021 – состояние артерий без динамики.

По данным контрольной эзофагогастродуоденоскопии от 30.07.2021 – положительная динамика: эпителизация эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки.

Учитывая изменения мягких тканей стопы и голени, нарастание интоксикации, принято решение о выполнении гильотинно-лоскутной ампутации левой нижней конечности на уровне средней трети голени с ревизией мышц без формирования культи.

После планового сеанса продленной веновенозной гемодиализации 30.07.2021 выполнена операция в условиях проводниковой анестезии седалищного и бедренного нервов ропивакаином по 20 мл 0,5% раствора к каждому нерву с последующей пролонгированной послеоперационной анальгезией. Интраоперационная седация осуществлялась внутривенной инфузией пропофола. Кровоточивость тканей удовлетворительная. Кровопотеря 300 мл. Гемоглобин до ампутации – 88 г/л, после операции – 82 г/л. На фоне пролонгированной проводниковой анальгезии боль в послеоперационной ране отсутствует. С 30.07.2021 надропарин кальция отменен, назначен гепарин натрия внутривенно под контролем АВС (целевой уровень 80–100 с). Остальная терапия продолжена.

Отмечено 01.08.2021 появление свежей крови в стуле. По данным ректосигмоскопии – хронический наружно-внутренний геморрой, без признаков продолжающегося кровотечения. Гемоглобин 75 г/л. Во время сеанса цитратно-кальциевой продленной веновенозной гемодиализации (CI-Ca CVVHDF) выполнена трансфузия 303 мл одногруппной фенотипически подобранной эритроцитной взвеси. Сохраняется анемия – гемоглобин 76 г/л.

По данным коагулограммы от 02.08.2021 (табл. 1) – показатели коагулограммы существенно выше предшествующих значений, и тенденция к их увеличению сохраняется 03.08.2021 и 04.08.2021 в связи с эффектом антикоагулян-

Таблица 1. Показатели коагулограммы на этапах лечения

Показатели	Дата											
	12.07	21.07	02.08	03.08	04.08	05.08	09.08	10.08	12.08	13.08 в 10:22	13.08 в 14:56	16.08
Фибриноген, г/л (N 2–4)	3,08	6,4	6,4	7	6,5	7,8	7,5	7,2	8,88	6,9	7,9	4,7
ТВ, с (N 18–25)		25,2	25,8	27,8	38	21,4	23,2	22,7	25,4	23,5	100	25,1
АЧТВ, с (N 30–35)	44,5	41,2	59,1	58,6	68,5	69,1	58,5	56,6	30,3	30,8	281	31,7
ПВ, с (N 10–13)	19				120	54,2						
Тромбоциты	214	287	290			334	379		318			291

Таблица 2. Показатели ТЭГ на этапах лечения

Параметры	Дата						
	03.08	04.08	05.08	07.08 в 10:00	07.08 в 19:00	08.08	12.08
<i>Тест с каолином</i>							
R (ABC), мин, N (5–10 мин)	23,9	25,2	19,9	5		14,1	18,1
K (время формирования сгустка), мин, N (1–3)	7,8	4,6	2,8	1,0		2,6	2,5
Angle (активность фибриногена), N (55–78°)	48,5	37,1	60,3	78,2		59,1	61,2
MA (агрегация тромбоцитов), мм, N (50–70)	62,2	88,3	87,8	83,9		81,6	80,3
G d/sc (максимальная эластичность сгустка), N (4,6–10,9)	8,2	37,8	36,1	26,1		22,2	20,3
EPL/LY30 (фибринолиз), %, N (0–8)	0	0,3	0	0		0	8,8
CI (состояние свертывающей системы), N (-3–3)	-15	-12,3	-6,5	4,8		-3,5	-6,0
<i>Тест с гепариназой</i>							
R (ABC), мин, N (2–8)	17,2	17,4	9,3	4,9	7,1	10,0	11,1
K (время формирования сгустка), мин, N (1–3)	3,7	2,7	1,3	1,0	1,3	1,8	1,3
Angle (активность фибриногена), N (55–78°)	53,2	57,1	74,5	78,0	75,0	70,2	74,1
MA (агрегация тромбоцитов), мм, N (51–69)	85,3	82,1	87,2	83,8	85,8	86,9	87,7
G d/sc (максимальная эластичность сгустка), N (4,6–10,9)	29,1	22,9	34,0	25,9	30,2	33,3	35,8
EPL/LY30 (фибринолиз), % N (0–8)	0,6	0,3	0	0	0	0	12,0
CI (состояние свертывающей системы), N (-3–3)	-5,9	-5,8	2	4,8	3,3	1,0	0,8

тов на фоне дефицита факторов свертывания крови после кровотечения (общий белок до кровотечения 60 г/л, после – 48 г/л).

С целью интегральной оценки свертывающей системы крови [11] 03.08.2021 выполнена тромбоэластограмма (ТЭГ); табл. 2.

Оценка гемостаза свидетельствует о гипокоагуляции как результате применения антикоагулянтной терапии: увеличено время образования первичного сгустка, снижена активность преобразования фибриногена в фибрин при нормальной агрегации тромбоцитов и фибринолизе. В тесте с гепариназой получено укорочение R (ABC) и увеличение активности фибриногена при повышенной агрегации тромбоцитов и нормальном фибринолизе. Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ) свидетельствует о блокаде антикоагулянтной свертывающей системы по внутреннему и общему пути [12]. В связи с риском кровотечения нефракционированный гепарин отменен 03.08.2021. С целью стимуляции гемопозеза введен подкожно Эральфон 2500 МЕ. С целью увеличения кислородной емкости крови во время процедуры CI-Sa CVVHDF выполнена трансфузия эритроцитарной массы.

Состояние пациента 04.08.2021 – с ухудшением в виде прогрессирования энцефалопатии на фоне интоксикационного синдрома. Уровень сознания – умеренное оглушение, 14 баллов по шкале комы Глазго. Отрицательная динамика в локальном статусе: вторичные очаги некрозов, серые, не кровоточащие мышцы в ране культи левой голени (рис. 3), отмечено повышение миоглобина (844 нг/мл).

Учитывая риск прогрессирования органной дисфункции на фоне интоксикационного синдрома и развития кровотечения, сохранение культи голени являлось невозможным. По жизненным показаниям принято решение

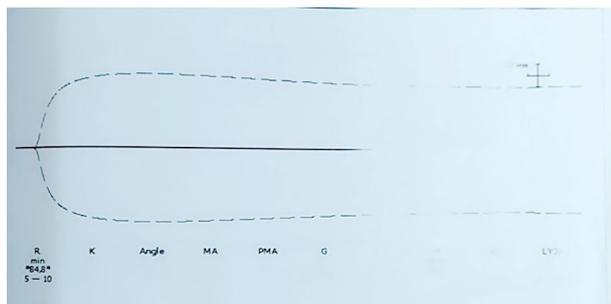
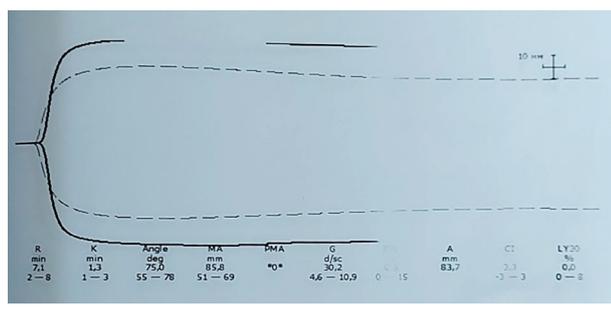
Рис. 3. Прогрессирование ишемии культи левой голени.



выполнить экзартикуляцию культи левой нижней конечности в коленном суставе.

Коагулограмма 04.08.2021 – возросли показатели АЧТВ и ТВ (см. табл. 1), определены протромбиновое время (ПВ) – 120 с, международное нормализованное отношение – 12, D-димер – 844 мкг/л (N 0–654). Выполнена ТЭГ (см. табл. 2).

Несмотря на отмену гепарина 03.08.2021, удлинлись АЧТВ и ТВ, т.е. имеет место блокада внутреннего и общего путей каскада свертывания крови. По данным ТЭГ имеет место значительное удлинение R (ABC) при нормальных показателях K (времени формирования сгустка), MA (агрегации тромбоцитов) и Angle (активности фибриногена), нормальном фибринолизе и высокой G (плотности сгустка). Состояние оценено как передозировка антикоагулянтами (накопительный эффект) на фоне терминальной почечной недостаточности. В связи с сохраняющимся риском

**Рис. 4. ТЭГ от 07.08.2021 в 19:00:46. Проба с каолином.****Рис. 5. ТЭГ от 07.08.2021 в 19:00. Проба с гепаринойзой.**

кровотечения с заместительной целью выполнена трансфузия плазменных факторов свертывания в виде 4 доз свежезамороженной плазмы 980 мл во время процедуры CI-Ca CVVHDF.

Показатели коагулограммы 05.08.2021: тромбоциты – 334 тыс., антитромбин III – 83% (N 81–120), фибриноген – 7,8 г/л, ПВ – 54,2 с, ТВ – 21,4 с, АЧТВ – 69,1 с, D-димер – 1743 мкг/л (N 0–654).

Несмотря на отмену гепарина, трансфузию свежезамороженной плазмы, 05.08.2021 сохраняются лабораторные признаки гипокоагуляции, предположительно в связи с продолжающейся терапией сулодексидом. Введение сулодексидом прекращено. Больному по жизненным показаниям необходимо выполнить хирургическое вмешательство. С целью восстановления коагуляционного потенциала крови перед операцией пациенту введен концентрат протромбинового комплекса Октаплекс 1000 мг. Через 30 мин после введения Октаплекса под комбинированной общей анестезией начата операция, во время которой отсутствовала повышенная кровоточивость тканей, что дало возможность вместо запланированной экзартикуляции в коленном суставе как наиболее щадящей и кровьсберегающей выполнить реампутацию нижней конечности на уровне средней трети бедра. Кровопотеря интраоперационно – 600 мл. Проведена трансфузия 2 доз эритроцитной взвеси (680 мл). Гемоглобин до операции – 79 г/л, после операции – 89,6 г/л.

Через 1 ч после операции выполнены ТЭГ с каолином и гепаринойзой (см. табл. 2).

Тест с гепаринойзой свидетельствует о благоприятном эффекте протромбинового комплекса.

Пациент 06.08.2021 в ясном сознании, контактен, адекватен, жалоб не предъявляет, боль в культе отрицает. Повязка сухая. По дренажам – умеренное количество геморрагического отделяемого. Продолжена терапия антибиотиками, антисекреторными препаратами, Вазaproстаном, мульти-модальное обезбоживание. На этом фоне 06.08.2021 сохраняется удлиненное АЧТВ – 53 с. Дополнительно выполнена трансфузия 2 доз криосупернатантной плазмы в соответствии со скоростью ультрафильтрации во время сеанса CI-Ca CVVHDF.

**Рис. 6. Культа левого бедра в день выписки.**

ТЭГ в 10:00 07.08.2021: с каолином R=5,0 мин и 4,9 мин с гепаринойзой (см. табл. 2). С целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначен гепарин 500 ед/ч под контролем АВС (120–150 с).

ТЭГ в 19:00: с каолином R не определяется (рис. 4). ТЭГ с гепаринойзой: R=7,1 мин (рис. 5).

Введение гепарина прекращено. Продолжена терапия Вазaproстаном, антибиотиками, гастропротекторами.

На 4-е сутки после отмены сулодексидом – 08.08.2021 – выполнены ТЭГ с каолином: R=14,1 мин, ТЭГ с гепаринойзой: R=10 мин (см. табл. 2). Сохраняется состояние гипокоагуляции. На фоне проводимой терапии состояние средней степени тяжести: не лихорадит, стабильная гемодинамика, повязка в области культы левого бедра сухая, по дренажам – скудное серозное отделяемое.

Показатели коагулограммы от 09.08.2021 свидетельствуют о сохранении состояния искусственной гипокоагуляции (см. табл. 1). В связи с сохранением угрозы кровотечения выполнена трансфузия криосупернатантной плазмы во время сеанса CI-Ca CVVHDF.

Коагулограмма от 10.08.2021: сохраняются признаки гипокоагуляции. Продолжается проводимая терапия, местное лечение: пассивное дренирование послеоперационной раны, этапное удаление дренажей. По дренажам за сутки – скудное сукровичное прозрачное отделяемое.

Показатели АЧТВ, ТВ 12.08.2021 нормализовались.

Начата 13.08.2021 внутривенно инфузия гепарина 125 ед/ч. Через 4 ч: АЧТВ – 281 с, ТВ – 100 с. Учитывая резкое удлинение АЧТВ и ТВ на фоне инфузии гепарина, риск геморрагических осложнений, гепарин отменен. Продолжена интенсивная терапия.

В связи с нормализацией показателей коагулограммы сеанс гемодиализа 17.08.2021 (всего 8 сеансов) выполнен с использованием гепарина.

Пациент в состоянии средней степени тяжести 18.08.2021 выписан из стационара с рекомендацией продолжить заместительную почечную терапию в условиях специализированного нефрологического стационара. Рана культы бедра зажила первичным натяжением (рис. 6). С учетом нормализации гемостазиограммы рекомендованы профилактические дозы далтепарина 2500 ед/сут.

## Обсуждение

Предпринята безуспешная попытка сохранения коленного сустава у пациента с ишемией нижней конечности IV стадии. Пациент отказывался от ампутации конечности на уровне бедра и настаивал на проведении консервативной терапии ишемии в качестве последней попытки улучшения кровообращения в верхней трети голени и коленного сустава.

Состояние пациента характеризовалось высоким риском тромботических и геморрагических осложнений.

Пролонгированная блокада седалищного и бедренного нервов купировала интенсивную ишемическую боль. По средством продленной симпатэтомии обеспечивались устранение сосудистого спазма и увеличение притока крови к пораженным тканям. Стремление оптимизировать микроциркуляцию в ишемизированных тканях и высокий риск тромбоза стали причиной назначения сочетания сулодексид с надропарином кальция и алпростадиллом, что не рекомендуется согласно инструкциям к этим препаратам. Риск кровотечения увеличивался из-за биоаккумуляции сулодексид и низкомолекулярного гепарина у пациента с ХБП стадии 5. Кроме того, этот риск усугублялся и вследствие межлекарственного взаимодействия, например при сочетании алпростадилла и цефоперазона.

С момента окклюзии артерий голени пациент дома принимал ацетилсалициловую кислоту и аписабан. Затем продолжил прием ацетилсалициловой кислоты и надропарина кальция в течение 7 дней. Согласно инструкции к препарату плазменный клиренс надропарина кальция у пациентов, находящихся на гемодиализе, снижен до 67% от нормальных значений и возможна его биоаккумуляция. На этом фоне антитромботическая цель достигнута: в показателях коагулограммы в момент поступления имеется удлинение ПВ и АЧТВ. Далее 10 сут пациент продолжал получать надропарин кальция в сочетании с сулодексидом. Сулодексид – антикоагулянт прямого действия, который в комплексе с антитромбином III последовательно через кофактор II гепарина ингибирует фактор Ха и тромбин [13], стимулирует фибринолиз благодаря снижению активности ингибитора тканевого активатора плазминогена и повышению высвобождения из эндотелия сосудов тканевого активатора плазминогена [14]. Сулодексид до 55,23% от введенной дозы при нормально функционирующих почках выделяется с мочой через 96 ч после введения. Замедленное выделение связано с широкой абсорбцией глюкозаминогликанов эндотелием всего сосудистого русла с восстановлением поврежденного гликокаликса и деградированного внутриклеточного матрикса [15, 16]. Глюкозаминогликаны, входящие в состав сулодексид, накапливаются в эндотелии и не выводятся диализом. Антитромботический эффект обеспечивается аккумуляцией низкомолекулярного гепарина и действием медленно элиминирующегося сулодексид. На 11-е сутки антитромботической терапии случился эпизод кровотечения из геморроидальных узлов, выполнен контроль коагулограммы и ТЭГ, выявлена передозировка антикоагуляции. ТЭГ в течение 30–40 мин информирует о состоянии плазменного, тромбоцитарного и сосудистого компонентов свертывания крови и фибринолизе, поэтому результаты тестов ТЭГ являются инструментом диагностики и коррекции коагулопатии.

Отменены все антикоагулянты, но гипокоагуляция сохранялась. Для выполнения ампутации конечности по жизненным показаниям проведена реверсия гипокоагуляции. Гипокоагуляция сохранялась весь послеоперационный период (13 сут). Показатели коагулограммы и ТЭГ начали нормализовываться на 8-е сутки, но попытка минимальной антикоагулянтной терапии усиливала гипокоагуляцию, свидетельствуя о наличии остаточного эффекта антикоагулянтов.

Терапия на фоне расширенного мониторинга системы гемостаза обеспечила гладкое течение послеоперационного периода без рецидива тромбоза или кровотечения.

## Заключение

Применение антитромботических препаратов у пациента с терминальной стадией ХБП и диализом должно быть основано на стратегии достижения антитромботического эффекта при отсутствии кровотечения. Нарушение функции системы гемостаза у пациента с ХБП стадии 5 и диализом формируется в условиях уремического метаболизма

и может проявиться повышенной кровоточивостью или, напротив, в виде гиперкоагуляции и тромбоза. Воздействие на изначально скомпрометированную систему гемостаза антикоагулянтами может усилить гипокоагуляцию с риском развития массивных кровотечений. Одновременное применение антикоагулянтов с различным механизмом действия при лечении критической ишемии конечности у пациентов с ХБП стадии 5 опасно из-за накопления эффекта антикоагуляции и угрозы геморрагических осложнений. Необходим расширенный мониторинг с использованием интегрального метода оценки системы гемостаза – тромбоэластографии, что позволяет оценивать все звенья системы гемостаза и своевременно корригировать нарушения.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

1. Si-Tong Li, Chao Jiang, Chao Jiang, et al. Chronic kidney disease and risks of adverse clinical events in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18(11):867-76. DOI:10.11909/j.jissn.1671-5411
2. Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al. Hemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:29-40. DOI:10.1093/ndt/gft209
3. Casserly LF, Laura M. Thrombosis in end-stage renal disease. *Demer Resources Review Semin Dial.* 2003;16(3):245-56. DOI:10.1046/j.1525-139x.2003.16048.x
4. Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M, et al. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: identification of high-risk groups. *Thromb Haemost.* 2013;11(4):627-33. DOI:10.1111/jth.12141
5. Ocak G, Jay van Stralen K, Roosendahl FR, et al. Mortality due to pulmonary embolism, myocardial infarction, and stroke among incident dialysis patients. *J Thromb Haemost.* 2012;10(12):2484-93. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04921.x
6. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, et al. Peripheral Artery Disease and CKD: A Focus on Peripheral Artery Disease as a Critical Component of CKD. *Care Practice.* 2012;60(4):641-54. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.02.340
7. Ito S, Osaka M, Higuchi Y, et al. Indoxyl sulfate induces leukocyte-endothelial interactions through up-regulation of E-selectin. *Biol Chem.* 2010;285(50):38869-75. DOI:10.1074/jbc.M110.166686
8. Pletinck A, Glorieux G, Schepers E, et al. Protein-bound uremic toxins stimulate crosstalk between leukocytes and vessel wall. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(12):1981-94. DOI:10.1681/ASN.2012030281
9. Jacobi J, Porst M, Cordasic N, et al. Subtotal nephrectomy impairs ischemia-induced angiogenesis and hindlimb re-perfusion in rats. *Kidney Int.* 2006;69(11):2013-21. DOI:10.1038/sj.ki.5000448
10. Lano G, Burtsey S, Sallée M, et al. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel).* 2020;12(4):229. DOI:10.3390/12040229

11. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А., и др. Современные методы распознавания тромботической готовности: монография. Барнаул: Изд-во Алтайского ун-та, 2011; с. 138 [Momot AP, Cuykina LP, Taranenko IA et al. *Sovremennyye metody raspoznavaniia tromboticheskoi gotovnosti: monografiia*. Barnaul: Izd-vo Altaiskogo un-ta, 2011; p. 138 (in Russian)].
12. Синьков С.В., Заболотских И.Б., Шапошников С.А. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины. *Общая реаниматология*. 2007;III(5-6):192-8 [Sinkov SV, Zabolotskikh IB, Shaposhnikov SA. *Acquired Coagulopathies: Current Approaches to Differential Diagnosis and Intensive Care in the Context of Evidence-Based Medicine*. *Obshchaya reanimatologiya*. 2007;III(5-6):192-8 (in Russian)].
13. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza M, et al. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med*. 2010;1:105-15. DOI:10.2147/JBM.S10558
14. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, et al. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*. 1996;24(5):389-406. DOI:10.1177/030006059602400501
15. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53:2646-55. DOI:10.1007/s00125-010-1910-x
16. Carroll BJ, Piazza G, Goldhaber SZ. Sulodexide in venous disease. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):31-8. DOI:10.1111/jth.14324

**Статья поступила в редакцию / The article received: 21.06.2022**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCTOR.RU

# Применение экзогенных кетонов для терапии сердечной недостаточности

Ю.О. Аксенова<sup>1</sup>, Ю.Ф. Осмоловская<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>✉1,2</sup>, А.Г. Бениашвили<sup>3</sup>, М.А. Морозова<sup>3</sup>, С.Н. Терещенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

## Аннотация

Сердечная недостаточность имеет важное клиническое и экономическое значение и остается серьезной проблемой для здравоохранения в мире. Несмотря на существующие подходы к лечению, уровень заболеваемости и смертности у данных пациентов остается высоким. Прогрессирование сердечной недостаточности сопровождается увеличением метаболизма кетоновых тел. Применение экзогенных кетонов может стать новым терапевтическим подходом к повышению эффективности работы сердца, уменьшению дефицита энергии и улучшению сердечной функции у пациентов с сердечной недостаточностью. В обзоре представлены имеющиеся данные о метаболизме кетоновых тел у пациентов с сердечной недостаточностью, доклинические и клинические исследования, демонстрирующие положительные эффекты терапии экзогенными кетонами в исследованиях на животных моделях и людях с сердечной недостаточностью, описаны потенциальные плюсы и минусы использования этого терапевтического подхода.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, метаболизм, кетоны, кетоновые тела, β-гидроксибутират

**Для цитирования:** Аксенова Ю.О., Осмоловская Ю.Ф., Жиров И.В., Бениашвили А.Г., Морозова М.А., Терещенко С.Н. Применение экзогенных кетонов для терапии сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):46–51. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202174

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

## Exogenous ketone therapy for heart failure: A review

Yulia O. Aksenova<sup>1</sup>, Yulia F. Osmolovskaya<sup>1</sup>, Igor V. Zhironov<sup>✉1,2</sup>, Allan G. Beniashvili<sup>3</sup>, Margarita A. Morozova<sup>3</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Mental Health Science Center, Moscow, Russia

## Abstract

Heart failure is of major clinical and economic importance and remains a major public health problem worldwide. Despite existing treatment approaches, morbidity and mortality in these patients remains high. The progression of heart failure is accompanied by an increase in the metabolism of ketone bodies. The use of exogenous ketones may become a new therapeutic approach to increase cardiac efficiency, reduce energy deficit and improve cardiac function in patients with heart failure. The review presents the available data on ketone body metabolism in patients with heart failure, preclinical and clinical studies demonstrating the beneficial effects of exogenous ketone therapy in animal models and human studies with heart failure, and describes the potential pros and cons of using this therapeutic approach.

**Keywords:** heart failure, metabolism, ketones, ketone bodies, β-hydroxybutyrate

**For citation:** Aksenova YuO, Osmolovskaya YuF, Zhironov IV, Beniashvili AG, Morozova MA, Tereshchenko SN. Exogenous ketone therapy for heart failure: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):46–51. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202174

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Аксенова Юлия Олеговна** – врач-ординатор отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: bonisana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6546-2535

**Осмоловская Юлия Фаильевна** – зав. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-7827-2618

**Бениашвили Аллан Герович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакологии ФГБНУ НЦПЗ. ORCID: 0000-0002-5149-3760

**Морозова Маргарита Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. психофармакологии ФГБНУ НЦПЗ. ORCID: 0000-0002-7847-2716

**Терещенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Igor V. Zhironov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhironov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Yulia O. Aksenova** – Medical Resident, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: bonisana@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6546-2535

**Yulia F. Osmolovskaya** – Department Head, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-7827-2618

**Allan G. Beniashvili** – Cand. Sci. (Med.), Mental Health Science Center. ORCID: 0000-0002-5149-3760

**Margarita A. Morozova** – D. Sci. (Med.), Prof., Mental Health Science Center. ORCID: 0000-0002-7847-2716

**Sergey N. Tereshchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

## Введение

Сердечная недостаточность имеет важное клиническое и экономическое значение и остается серьезной проблемой для здравоохранения в мире, являясь основной причиной госпитализации пациентов старше 65 лет. Несмотря на существующие подходы к лечению сердечной недостаточности, направленные на механизмы активации нейрогуморальных систем и процессы ремоделирования сердца, уровень заболеваемости и смертности у данных пациентов остается высоким, что подчеркивает необходимость воздействия на другие патофизиологические механизмы и выявления новых методов лечения [1]. В пораженном сердце возникает ряд патологических изменений, в том числе нарушения энергетического метаболизма, которые приводят к состоянию «энергетического голодания», усиливая тяжесть сократительной дисфункции миокарда [2]. Следовательно, оптимизация энергетического метаболизма сердца может стать потенциальным подходом к лечению сердечной недостаточности [3].

Сердце имеет очень высокую потребность в энергии и должно постоянно вырабатывать большое количество аденозинтрифосфата (АТФ) для поддержания сократительной функции [4]. Непрерывное производство АТФ достигается за счет метаболизма различных субстратов, включая жирные кислоты, глюкозу, лактат, кетоны, пируват и аминокислоты (рис. 1) [5]. В сердце здорового человека окисление жирных кислот вносит наибольший вклад в общее производство АТФ (более 95%), а остальная часть образуется в результате окисления глюкозы. Однако при сердечной недостаточности происходит снижение митохондриального окислительного фосфорилирования, а глюкоза утилизируется преимущественно за счет анаэробного гликолиза, что приводит к «энергетическому дефициту» [5]. Таким образом, биоэнергетически эффективное увеличение выработки сердечного АТФ представляет значительный интерес в области изучения сердечной недостаточности [6].

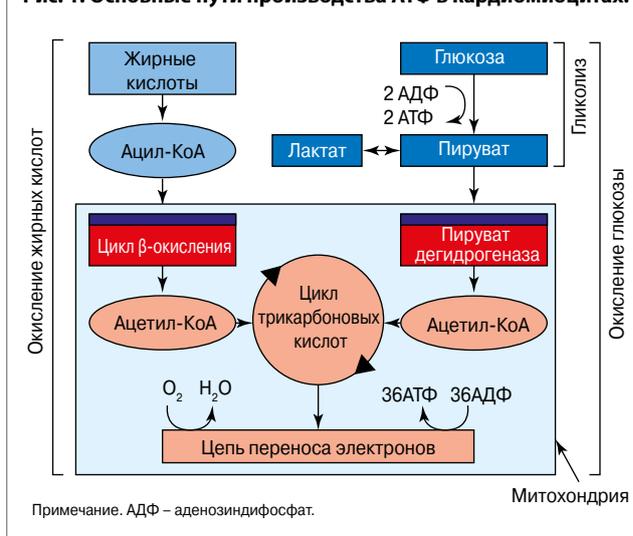
Кетоновые тела – эндогенные метаболиты, синтезирующиеся в печени в условиях длительного голодания, нехватки инсулина или при интенсивной физической нагрузке [7]. Наряду с жирными кислотами, глюкозой и лактатом в настоящее время очевидно, что кетоновые тела являются важным источником АТФ для сердца [8]. Недавние исследования показывают, что прогрессирование сердечной недостаточности сопровождается увеличением метаболизма кетоновых тел, а также демонстрируют положительные эффекты терапии экзогенными кетонами в исследованиях на животных моделях и людях с сердечной недостаточностью [9]. Экзогенная доставка кетонов может улучшать сердечно-сосудистую функцию, а также предотвращать развитие патологического ремоделирования [10]. Кроме того, изучается потенциальное значение кетоза, связанного с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), который может внести существенный вклад в улучшение состояния сердца за счет повышения уровня циркулирующих кетонов [11, 12].

**Целью данного обзора** является представление имеющихся данных о метаболизме кетоновых тел в здоровом миокарде и у пациентов с сердечной недостаточностью, обсуждение доклинических и клинических исследований, в которых использовались экзогенные кетоны для лечения сердечной недостаточности, описание потенциальных плюсов и минусов использования этого терапевтического подхода, а также потенциальное значение кетоза, связанного с ингибиторами SGLT2.

## Энергетический обмен в здоровом миокарде

Взрослое сердце человека вырабатывает АТФ преимущественно за счет митохондриального окислительного фосфорилирования (95%) и гликолиза (5%). Большая часть продукции митохондриального АТФ (~40–60%) происхо-

Рис. 1. Основные пути производства АТФ в кардиомиоцитах.



дит в результате окисления жирных кислот, а остальная часть – вследствие окисления пирувата, получаемого из глюкозы и лактата, кетоновых тел и аминокислот [5]. После поглощения кардиомиоцитами жирные кислоты этерифицируются с образованием жирного ацил-КоА, который затем переносится на карнитин с помощью карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (СРТ-1) и транспортируется в митохондрии. Жирный ацил-КоА подвергается β-окислению с образованием ацетил-КоА, который вступает в цикл трикарбоновых кислот с образованием АТФ [13].

Глюкоза может генерировать АТФ как в результате цитоплазматического гликолиза, так и в результате митохондриального окисления пирувата. Глюкоза транспортируется в кардиомиоциты переносчиками GLUT1 и GLUT4, где затем подвергается гликолизу с образованием пирувата. Пируват, образующийся в результате гликолиза, транспортируется в митохондрии через митохондриальный переносчик пирувата (MPC1 и MPC2). Большая часть пирувата превращается в ацетил-КоА, который также подвергается дальнейшему метаболизму в цикле трикарбоновых кислот [14].

В норме миокард при отсутствии энергетического голодания минимально использует кетоновые тела, однако при повышении их уровня в крови легко метаболизируются сердцем и могут стать основным источником энергии [15].

## Метаболизм кетонов

Кетоновые тела, а именно ацетоацетат и β-гидроксибутират (βГБ), представляют собой водорастворимые органические соединения липидного происхождения [16]. Кетогенез в основном происходит в митохондриях печени из неэтерифицированных жирных кислот плазмы и в меньшей степени в почечном эпителии, астроцитах и энтероцитах. Процесс окисления кетоновых тел, или кетолит, может происходить почти в каждой клетке [17]. Кетогенез усиливается во время физиологических состояний, характеризующихся низкой доступностью углеводов, например при длительном голодании, стрессе, тренировке или соблюдении кетогенных диет [18]. Падение соотношения инсулина к глюкозе повышает активность гормон-чувствительной липазы, увеличивая доставку «свободных» жирных кислот из плазмы в печень и другие ткани [19]. Липолиз жировой ткани также происходит при повышенной активности симпатической нервной системы, опосредованной катехоламинами, адреналином и норэпинефрином, что часто наблюдается при сердечно-сосудистых заболеваниях [20].

Процесс образования кетонов из жирных кислот в печени (рис. 2) начинается с катаболизма жирных кислот в ацетил-КоА посредством β-окисления в митохондриальном матриксе. После этого две молекулы ацетил-КоА

объединяются  $\beta$ -кетотиолазой с образованием ацетоацетил-КоА, который в конечном итоге превращается в ацетоацетат. Ацетоацетат может быть восстановлен в  $\beta$ ГБ благодаря митохондриальной  $\beta$ -гидроксибутиратдегидрогеназе 1 (BDH1). Затем кетоновые тела (преимущественно  $\beta$ ГБ) высвобождаются из печени в кровоток через переносчик растворенных веществ 16А (SLC16А). Печень не может использовать кетоновые тела в качестве источника энергии из-за отсутствия сукцинил-КоА-3-оксалоацетил-КоА-трансферазы (SCoT), фермента, необходимого для катаболизма кетонов [7, 21]. Таким образом, кетоновые тела представляют собой транспортную форму ацетил-КоА, которая может быть использована любой клеткой, например кардиомиоцитом, имеющей механизм кетолитиза (превращение кетоновых тел обратно в ацетил-КоА) и способность окислять ацетил-КоА в цикле Кребса [19, 21].

Как только кетоны оказываются в митохондриальном матриксе клеток с высокой потребностью в энергии,  $\beta$ ГБ окисляется BDH1 с образованием ацетоацетата, который превращается в ацетоацетил-КоА с помощью SCoT, и затем под действием ацетил-КоА-ацетилтрансферазы гидролизуется в две молекулы ацетил-КоА, входящие в цикл трикарбоновых кислот с образованием АТФ [22].

Миокард имеет один из самых высоких уровней активности кетолитических ферментов в организме. Скорость сердечного кетолитиза увеличивается пропорционально концентрации кетонов в кровотоке без ограничений в транспортных или ферментативных процессах, что подтверждает их потенциальную способность быть важными энергетическими субстратами в миокарде [23].

### Изменения метаболизма в сердце при развитии сердечной недостаточности

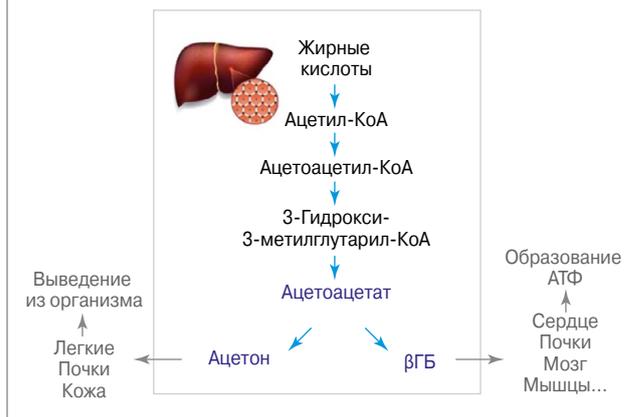
Патологическое ремоделирование миокарда вследствие прогрессирования сердечной недостаточности приводит к метаболическим изменениям, характеризующимся снижением способности окислять жирные кислоты и пируват в митохондриях [24]. Снижение способности митохондрий к окислению жирных кислот происходит по ряду причин. Сердечная недостаточность характеризуется развитием окислительного стресса, что приводит к повышению активных форм кислорода у людей и животных [25]. Активные формы кислорода повреждают митохондриальную ДНК, истощают запасы антиоксидантов и снижают продукцию митохондриальной АТФ [26]. Кроме того, нарушение регуляции гомеостаза ионов кальция, наблюдаемое при сердечной недостаточности, вносит важный вклад в развитие митохондриальной дисфункции [27].

Недавние исследования показали, что у людей с терминальной стадией сердечной недостаточности наблюдается снижение экспрессии белков митохондриального переносчика пирувата MPC1 и MPC2 [28]. Образцы тканей миокарда, полученные во время имплантации вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) или трансплантации сердца, сравнены с образцами тканей неповрежденных, но непригодных для трансплантации донорских сердец. В образцах тканей миокарда пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалось снижение экспрессии белков MPC1 и MPC2 как на уровне мРНК, так и на уровне белка [29].

По мере прогрессирования сердечной недостаточности и потери способности митохондрий эффективно окислять жирные кислоты и глюкозу циркулирующие в крови кетоновые тела становятся альтернативным субстратом, обходя нарушения регуляции  $\beta$ -окисления жирных кислот и окисления глюкозы.

Недавнее исследование пациентов в терминальной стадии сердечной недостаточности подтвердило повышение утилизации  $\beta$ ГБ миокардом. Наряду с увеличением циркулирующего в крови  $\beta$ ГБ выявлено снижение его концентрации в миокарде в связи с повышением экспрессии

Рис. 2. Образование кетоновых тел в печени.



ферментов, участвующих в окислении  $\beta$ ГБ, таких как BDH1 и SCoT [30].

Также проведено исследование на мышах, которым искусственно индуцировали развитие сердечной недостаточности, выполнив операцию по поперечному сужению аорты, что привело к перегрузке сердца давлением. Кроме того, им выполнено дистальное лигирование коронарных артерий, приводящее к развитию апикального инфаркта миокарда, что в свою очередь вело к прогрессированию патологической дилатации левого желудочка и снижению сократительной функции миокарда. В исследовании также продемонстрировано повышение экспрессии BDH1 наряду с повышением экспрессии генов, кодирующих транспортеры кетоновых тел – монокарбоксилатный транспортер 1 и 2 (MPC1 и MPC2) [29, 31].

Таким образом, данные исследования показывают, что при развитии сердечной недостаточности повышается способность миокарда к утилизации кетоновых тел в качестве источника энергии. Хотя до сих пор до конца не ясно, является ли повышенный метаболизм кетоновых тел в пораженном сердце адаптивным ответом, данные результаты показывают, что усиленный метаболизм кетоновых тел является ключевым событием сердечной недостаточности и патологического ремоделирования [5].

### Терапевтический потенциал экзогенных кетонов в лечении сердечной недостаточности

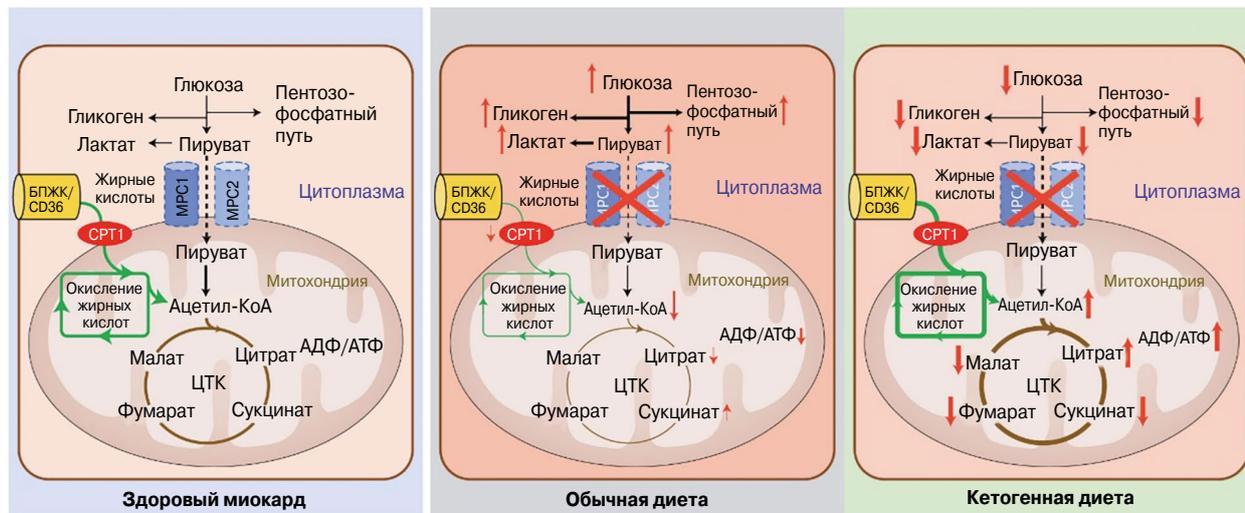
Недавние исследования демонстрируют многообещающие результаты терапевтического кетоза в исследованиях на животных и людях с сердечной недостаточностью.

В ходе исследования Р. Сох и соавт. выяснено, что спортсмены после приема напитка, содержащего моноэфир кетона, проехали в среднем 411 м дальше за 30 мин. Это исследование подтверждает, что пищевой кетоз может помочь раскрыть больший метаболический потенциал человека [32].

L. Gormsen и соавт. показано, что инфузия  $\beta$ ГБ пациентам с гиперинсулинемией значительно снижала поглощение глюкозы миокардом и увеличивала миокардиальный кровоток на 75%. Полученные данные демонстрируют высокий потенциал кетоновых тел повышать эффективность использования кислорода в миокарде у пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, в ходе этого исследования выявлено снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гиперкетонемией при лечении ингибиторами SGLT-2 [33].

Также R. Nielsen и соавт. продемонстрированы дозозависимые благоприятные эффекты от инфузии  $\beta$ ГБ у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. В ходе исследования наблюдались увеличение сердечного выброса, снижение системного и легочного сосудистого сопротивления [34].

Рис. 3. Изменения энергетического обмена в миокарде при сердечной недостаточности.



Примечание. БПЖК – белок, переносящий жирные кислоты.

Миокард при сердечной недостаточности

Таким образом, добавление экзогенных кетонов может быть перспективным направлением в лечении сердечной недостаточности (рис. 3).

Концентрация циркулирующих кетоновых тел у здоровых людей колеблется от 0,1 до 0,25 ммоль/л. Продолжительные физические нагрузки или голодание >24 ч могут повысить уровень кетонов выше 1 ммоль/л. В организме концентрации циркулирующих кетоновых тел регулируются балансом между производством (кетогенез), использованием (кетолиз) и выведением кетонов почками. Хотя оптимальная концентрация кетонов в крови в настоящее время неизвестна, исследование *in vitro* с использованием первичных кардиомиоцитов крысы показало, что 0,5 мМ βГБ достаточно для увеличения сократительной способности саркомеров. Исследования также показали, что в то время как 3–5 мМ βГБ повышали сердечную сократимость и выброс, 15 мМ βГБ ухудшали сердечную функцию. В совокупности эти исследования показывают, что устойчивое повышение уровня кетонов в диапазоне 0,5–5 мМ может быть полезным при сердечной недостаточности, тогда как более высокие концентрации кетонов могут оказывать вредное воздействие [35].

Кетоз также может быть достигнут с помощью кетогенной диеты или путем приема внутрь предшественников кетонов, таких как 1,3-бутандиол или триглицерид со средней длиной цепи (МСТ). В качестве альтернативы можно принимать внутрь экзогенные источники кетонов, такие как кетоновые соли или кетоновые эфиры [36].

Предшественник βГБ 1,3-бутандиол представляет собой широкодоступный нетоксичный спирт, и показано, что он увеличивает концентрацию βГБ в крови на 0,3–0,8 ммоль/л у здоровых людей. Побочные эффекты включают неприятный вкус, тошноту и желудочно-кишечные расстройства. Кроме того, сообщалось, что 1,3-бутандиол вызывает эйфорию и головокружение, что может быть связано с алкогольной интоксикацией [37].

Триглицериды со средней длиной цепи (МСТ) также считаются предшественниками кетонов, поскольку добавка МСТ повышает уровень кетонов в крови до 0,3–1,0 ммоль/л, а побочные эффекты обычно ограничиваются легким расстройством желудочно-кишечного тракта при высоких дозах [38, 39].

Из экзогенных кетонов кетоновые соли или кетоновые эфиры протестированы в клинических испытаниях, в которых показано, что они вызывают устойчивое повышение концентрации циркулирующего βГБ. Кетогенные эффекты

кетоновых эфиров более выражены, чем у кетоновых солей (1–3 ммоль/л против 2–6 ммоль/л соответственно). Хотя кетоновые соли более приятны на вкус, чем кетоновые эфиры, дозы, необходимые для достижения кетоза, связаны со значительной нагрузкой натрия на организм, что может ограничивать их использование у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако кетоновые эфиры дороже и имеют горький вкус в отличие от кетоновых солей. Желудочно-кишечные расстройства после приема кетоновых эфиров или кетоновых солей обычно легкие, нечастые и зависят от дозы [40].

Ингибиторы SGLT2 демонстрируют поразительное снижение госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смертности от всех причин. Механизмы действия ингибиторов SGLT2 при сердечной недостаточности на данный момент времени мало изучены. Интересно, что ингибиторы SGLT2 вызывают системный кетоз, снижают соотношение инсулина и глюкагона и усиливают липолиз, что способствует образованию кетонов. Лечение эмпаглифлозином незначительно повышает уровень βГБ (0,56 ммоль/л у пациентов с диабетом, 0,27 ммоль/л у пациентов без диабета) при длительном приеме (28 дней) [41, 42]. Авторы предполагают, что снижение госпитализации по поводу сердечной недостаточности и смертности на фоне приема ингибиторов SGLT2 может опосредованно достигаться за счет увеличения циркулирующих кетоновых тел в крови [43, 44].

### Когнитивные нарушения, ассоциированные с сердечной недостаточностью

Когнитивные нарушения и деменция связаны с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца и мерцательную аритмию. Пациенты с сердечной недостаточностью хуже выполняют все когнитивные тесты и имеют повышенный риск когнитивных нарушений. Как показало недавно опубликованное международное исследование, клинически значимые когнитивные нарушения у пациентов с сердечной недостаточностью приводят к более длительному пребыванию в стационаре, более высокой частоте повторных госпитализаций и увеличению смертности [45, 46].

Кетоны служат единственным существенным альтернативным топливом для мозга и даже могут стать основным топливом в условиях ограниченной доступности глюкозы. Таким образом, пищевые добавки с экзогенными кетонами представляют собой многообещающую новую терапевтическую стратегию, помогающую удовлетворить энергетические

ческие потребности мозга в условиях энергетического кризиса. Предварительные данные свидетельствуют о том, что кетоз, вызванный экзогенными кетонами, может ослаблять повреждения или улучшать когнитивные и двигательные функции при неврологических состояниях, таких как судорожные расстройства, легкие когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера и нейротравмы. Таким образом, пищевые добавки с экзогенными кетонами представляют собой многообещающую новую терапевтическую стратегию, помогающую удовлетворить энергетические потребности мозга в условиях энергетического кризиса и облегчить бремя когнитивных нарушений для течения сердечной недостаточности [47].

### Заключение

При сердечной недостаточности в миокарде развивается дефицит энергии, в первую очередь из-за снижения способности митохондрий к окислению жирных кислот, увеличения анаэробного гликолиза. Изменения митохондриального окислительного метаболизма в пораженном миокарде обусловлены как транскрипционными изменениями ключевых ферментов, участвующих в метаболических путях, так и посттрансляционными эпигенетическими изменениями в контроле экспрессии генов, кодирующих ферменты энергетического метаболизма. Применение экзогенных кетонов может стать новым терапевтическим подходом к повышению эффективности работы сердца, уменьшению дефицита энергии и улучшению сердечной функции у пациентов с сердечной недостаточностью. Интерес к использованию метаболических эффектов кетонов растет, однако требуются более глубокое изучение и понимание механизмов влияния кетонов на функцию миокарда. Будущие исследования должны быть направлены на выяснение эффективности и безопасности длительного применения кетонов, оптимальных методов достижения кетоза при сердечной недостаточности (пероральное или внутривенное введение), влияния на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-60. DOI:10.1161/CIR.0000000000000350
- Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356:1140-151. DOI:10.1056/NEJMr063052
- Selvaraj S, Kelly DP, Kenneth B. Margulies Implications of Altered Ketone Metabolism and Therapeutic Ketosis in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(22):1800-12. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045033
- Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation*. 2016;133:706-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545
- Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circ Res*. 2021;128(10):1487-513. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.318241
- Takahara S, Soni S, Maayah ZH, et al. Ketone therapy for heart failure: Current evidence for clinical use. *Cardiovasc Res*. 2022;118:97-87. DOI:10.1093/cvr/cvab0068
- Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab*. 2017;25:262-84. DOI:10.1016/j.cmet.2016.12.022
- Karwi QG, Uddin GM, Ho KL, Lopaschuk GD. Loss of metabolic flexibility in the failing heart. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:68. DOI:10.3389/fcvm.2018.00068
- Nielsen R, Moller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation*. 2019;139:2129-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459
- Horton JL, Davidson MT, Kurishima C, et al. The failing heart utilizes 3-hydroxybutyrate as a metabolic stress defense. *JCI Insight*. 2019;4:e124079. DOI:10.1172/jci.insight.124079
- Pietschner R, Kolwelter J, Bosch A, et al. Effect of empagliflozin on ketone bodies in patients with stable chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:219. DOI:10.1186/s12933-021-01410-7
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303
- Murthy MS, Pande SV. Malonyl-CoA binding site and the overt carnitine palmitoyltransferase activity reside on the opposite sides of the outer mitochondrial membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(2):378-82. DOI:10.1073/pnas.84.2.378
- Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, et al. Glucose feeds the tca cycle via circulating lactate. *Nature*. 2017;551:115-8. DOI:10.1038/nature24057
- Ho KL, Karwi QG, Wagg C, et al. Ketones can become the major fuel source for the heart but do not increase cardiac efficiency. *Cardiovasc Res*. 2020. DOI:10.1093/cvr/cvaa143
- Evans M, McClure TS, Koutnik AP, Egan B. Exogenous Ketone Supplements in Athletic Contexts: Past, Present, and Future. *Sports Med*. 2022;52(Suppl. 1):25-67. DOI:10.1007/s40279-022-01756-2
- Balasse EO, Féry F. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5:247-70. DOI:10.1002/dmr.5610050304
- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:412-26. DOI:10.1002/(SICI)1520-7560(199911/12)15:6<412::AID-DMRR72>3.0.CO;2-8
- Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA, et al. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids*. 2004;70:243-51. DOI:10.1016/j.plefa.2003.11.001
- Halestrap AP, Wilson MC. The monocarboxylate transporter family – role and regulation. *IUBMB Life*. 2012;64(2):109-19. DOI:10.1002/iub.572
- Fukao T, Song XQ, Mitchell GA, et al. Enzymes of ketone body utilization in human tissues: protein and messenger RNA levels of succinyl-coenzyme A (CoA)-3-ketoacid CoA transferase and mitochondrial and cytosolic acetoacetyl-CoA thiolases. *Pediatr Res*. 1997;42(4):498-502. DOI:10.1203/00006450-199710000-00013
- Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell Metab*. 2016;24:256-68. DOI:10.1016/j.cmet.2016.07.010
- Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1140-51. DOI:10.1056/NEJMr063052
- Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3716-26. DOI:10.1172/JCI120849
- Shanmugam G, Wang D, Gounder SS, et al. Reductive stress causes pathological cardiac remodeling and diastolic dysfunction. *Antioxid Redox Signal*. 2020;32:1293-312. DOI:10.1089/ars.2019.7808
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H2181-90. DOI:10.1152/ajpheart.00554.2011
- O'Rourke B, Ashok D, Liu T. Mitochondrial Ca(2+) in heart failure: Not enough or too much? *J Mol Cell Cardiol*. 2020;151:126-34. DOI:10.1016/j.yjmc.2020.11.014
- Sheeran FL, Angerosa J, Liaw NY, et al. Adaptations in Protein Expression and Regulated Activity of Pyruvate Dehydrogenase Multienzyme Complex in Human Systolic Heart Failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4532592. DOI:10.1155/2019/4532592
- McCommis KS, Kovacs A, Weinheimer CJ, et al. Nutritional Modulation of Heart Failure in Mitochondrial Pyruvate Carrier-Deficient Mice. *Nat Metab*. 2020;2(11):1232-47. DOI:10.1038/s42255-020-00296-1
- Bedi KC Jr, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for intramyocardial disruption of lipid metabolism and increased myocardial ketone utilization in advanced human heart failure. *Circulation*. 2016;133:706-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017545
- Aubert G, Martin OJ, Horton JL, et al. The failing heart relies on ketone bodies as a fuel. *Circulation*. 2016;133:698-705. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017355

32. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell Metab.* 2016;24:256-68. DOI:10.1016/j.cmet.2016.07.010
33. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, et al. Ketone body infusion with 3-hydroxybutyrate reduces myocardial glucose uptake and increases blood flow in humans: A positron emission tomography study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e005066. DOI:10.1161/JAHA.116.005066
34. Nielsen R, Moller N, Gormsen LC, et al. Cardiovascular effects of treatment with the ketone body 3-hydroxybutyrate in chronic heart failure patients. *Circulation.* 2019;139:2129-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036459
35. Volek JS, Phinney SD. *The Art and Science of Low Carbohydrate Performance: A Revolutionary Program to Extend Your Physical and Mental Performance Envelope.* Miami, FL: Beyond Obesity LLC, 2012.
36. Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, et al. The effect of 1,3-butanediol on cycling time-trial performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019;29:466-73. DOI:10.1123/ijsnem.2018-0284
37. Scott BE, Laursen PB, James LJ, et al. The effect of 1,3-butanediol and carbohydrate supplementation on running performance. *J Sci Med Sport.* 2019;22:702-6. DOI:10.1016/j.jsams.2018.11.027
38. Cunnane SC, Courchesne-Loyer A, Vandenberghe C, et al. Can ketones help rescue brain fuel supply in later life? Implications for cognitive health during aging and the treatment of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:53. DOI:10.3389/fnmol.2016.00053
39. Harvey CJ, Schofield GM, Williden M, McQuillan JA. The effect of medium chain triglycerides on time to nutritional ketosis and symptoms of keto-induction in healthy adults: a randomised controlled clinical trial. *J Nutr Metab.* 2018;2018:2630565. DOI:10.1155/2018/2630565
40. Stubbs BJ, Cox PJ, Kirk T, et al. Gastrointestinal effects of exogenous ketone drinks are infrequent, mild, and vary according to ketone compound and dose. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019;29:596-603. DOI:10.1123/ijsnem.2019-0014
41. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24. DOI:10.1056/NEJMoa2022190
42. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015;21:512-7. DOI:10.1038/nm.3828
43. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(5):1190-5. DOI:10.2337/db15-1356
44. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Coll Cardiol Basic Transl Sci.* 2020;5:632-44. DOI:10.1016/j.jacbts.2020.02.004
45. Vishwanath S, Qaderi V, Steves CJ, et al. Cognitive Decline and Risk of Dementia in Individuals With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Card Fail.* 2022;28(8):1337-48. DOI:10.1016/j.cardfail.2021.12.014
46. Yap NLX, Kor Q, Teo YN, et al. Prevalence and incidence of cognitive impairment and dementia in heart failure – A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Hellenic J Cardiol.* 2022;67:48-58. DOI:10.1016/j.hjc.2022.07.005
47. Poff AM, Moss S, Soliven M, D'Agostino DP. Ketone Supplementation: Meeting the Needs of the Brain in an Energy Crisis. *Front Nutr.* 2021;8:783659. DOI:10.3389/fnut.2021.783659

---

**Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**

# Состояние систолической и диастолической функций миокарда у больных с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени и их динамика при проведении СИПАП-терапии

А.Н. Кучмин, В.В. Екимов, А.А. Казаченко✉, М.Б. Нагорный, Е.П. Галова, К.Б. Евсюков, У.Д. Пухова

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить изменение показателей систолической и диастолической функций миокарда у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) тяжелой степени до и после СИПАП-терапии (от англ. Continuous Positive Airway Pressure).

**Материалы и методы.** Проведено обследование 48 пациентов с тяжелой степенью СОАС в возрасте 45–74 лет. Всем пациентам выполнялись анкетирование, эхокардиография с тканевой доплерографией, спекл-трекинг эхокардиография. По окончании трехмесячного курса СИПАП-терапии пациентам проводили повторное обследование с последующим сравнительным анализом полученных данных.

**Результаты.** У пациентов с СОАС тяжелой степени после проведения СИПАП-терапии достоверно возросли фракция выброса левого желудочка, амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), что свидетельствовало о повышении сократительной способности миокарда желудочков. Проводимая СИПАП-терапия оказывала положительное влияние на состояние диастолической функции миокарда обоих желудочков, что проявлялось в увеличении соотношения пиковых скоростей раннего и позднего трансмитрального и транстрикуспидального диастолического потоков. В динамике снизились скорость транстрикуспидальной регургитации и систолическое давление в легочной артерии.

**Заключение.** Применение СИПАП-терапии улучшает систолическую и диастолическую функцию сердца, приводит к снижению систолического давления в легочной артерии у пациентов с СОАС тяжелой степени. Полученные результаты обосновывают важность раннего начала СИПАП-терапии в комплексном лечении больных с СОАС.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ сна, кардиореспираторное мониторирование, эхокардиография, спекл-трекинг, продольная деформация, сегменты миокарда, СИПАП-терапия

**Для цитирования:** Кучмин А.Н., Екимов В.В., Казаченко А.А., Нагорный М.Б., Галова Е.П., Евсюков К.Б., Пухова У.Д. Состояние систолической и диастолической функций миокарда у больных с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени и их динамика при проведении СИПАП-терапии. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):52–56. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202163

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## The state of systolic and diastolic myocardial functions in patients with severe obstructive sleep apnea and their dynamics during CPAP therapy

Alexey N. Kuchmin, Vitaliy V. Ekimov, Alexandr A. Kazachenko✉, Mikhail B. Nagorny, Elena P. Galova,

Konstantin B. Evsyukov, Uliana D. Pukhova

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the change in the parameters of systolic and diastolic myocardial functions in patients with severe obstructive sleep apnea (OSA) syndrome before and after CPAP therapy.

**Materials and methods.** Forty eight patients with severe OSA aged 45–74 years were examined. All patients underwent questionnaires, echocardiography with tissue Dopplerography, speckle-tracking echocardiography. At the end of the three-month course of CPAP therapy, the patients were re-examined, followed by a comparative analysis of the data obtained.

**Results.** In patients with severe OSA after CPAP therapy, the ejection fraction of the left ventricle and the amplitude of systolic displacement of the fibrous ring of the tricuspid valve significantly increased, which indicated an increase in the relative capacity of the ventricular myocardium. The performed CPAP therapy had a positive effect on the diastolic function of the myocardium of both ventricles, which was manifested in an increase in the ratio of peak rates of early and late transmitral and transtricuspidal diastolic flows. The rate of transtricuspidal regurgitation and systolic pressure in the pulmonary artery decreased in dynamics.

**Conclusion.** The use of CPAP therapy improves systolic and diastolic heart function, leads to a decrease in systolic pressure in the pulmonary artery in patients with severe OSA. The results obtained substantiate the importance of early initiation of CPAP therapy in the complex treatment of patients with OSA.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, cardiorespiratory monitoring, echocardiography, speckle tracking, longitudinal deformation, myocardial segments, CPAP therapy

**For citation:** Kuchmin AN, Ekimov VV, Kazachenko AA, Nagorny MB, Galova EP, Evsyukov KB, Pukhova UD. The state of systolic and diastolic myocardial functions in patients with severe obstructive sleep apnea and their dynamics during CPAP therapy. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):52–56. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202163

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Казаченко Александр Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: kazachenko.alex@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4578-7893

**Кучмин Алексей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», засл. врач РФ. E-mail: kuchmin.63@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2888-9625

✉ **Alexandr A. Kazachenko** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: kazachenko.alex@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4578-7893

**Alexey N. Kuchmin** – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: kuchmin.63@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2888-9625

## Введение

На сегодняшний день накоплено большое количество доказательств, подтверждающих связь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Повышенный риск развития ССЗ при СОАС сохраняется после коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, ожирение и др. [1, 2]. СОАС неблагоприятно влияет на структуру и функцию сердечно-сосудистой системы посредством различных механизмов, таких как прерывистая гипоксия, фрагментация сна и выраженные колебания внутригрудного давления. Эти механизмы приводят к симпатической активации, воспалению и окислительному стрессу, что может вызвать клинические последствия СОАС, такие как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность (СН) и цереброваскулярные заболевания [3, 4].

Одним из патофизиологических механизмов, связывающих СОАС и ССЗ, является внутригрудное давление, в результате изменения которого увеличиваются венозный возврат и объем правых камер сердца. Изменение внутрижелудочкового давления увеличивает нагрузку на сердечную стенку (постнагрузку) и предсердия, что приводит к ремоделированию камер сердца [5, 6].

Трансторакальная эхокардиография является широко распространенным неинвазивным методом визуализации структурно-функционального состояния миокарда. Он помогает в диагностике, стратификации риска и прогнозировании множества сердечных заболеваний [7, 8]. Но, несмотря на все достоинства, данный метод обладает низкой информативностью для диагностики ранних нарушений как систолической, так и диастолической функций сердца.

Появившийся в последние годы метод анализа деформации миокарда с отслеживанием спектров позволяет выявить на ранней стадии малозаметные функциональные изменения миокарда. Глобальная продольная деформация (ГПД) представляет собой анализ деформации миокарда, который преимущественно отражает сократимость субэндокардиальных продольно ориентированных волокон, наиболее подверженных ишемическому повреждению и напряжению стенки. Следовательно, данный метод может демонстрировать аномальные паттерны сокращений при нормальных показателях фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [9, 10]. В клинических исследованиях достоверно изучено, что оценка ЛЖ с помощью ГПД позволяет выявлять лиц с высоким риском будущих сердечно-сосудистых событий и что ее прогностическое значение не зависит от ФВ ЛЖ, а дополняет ее [11–13].

Эхокардиография с дополнительной оценкой деформации миокарда у пациентов с СОАС тяжелой степени до и после применения СИПАП-терапии до настоящего времени широко не использовалась. В нашей работе мы изучили современные возможности ультразвуковых методов исследования сердца у пациентов с СОАС тяжелой степени, в том числе влияние СИПАП-терапии на показатели систолической и диастолической функций обоих желудочков.

**Целью исследования** явилась оценка показателей систолической и диастолической функций желудочков у больных с СОАС тяжелого течения и их динамики при проведении СИПАП-терапии.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в клинике пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». В начале обследования все пациенты дали добровольное подписанное информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании участвовали 48 пациентов с тяжелой формой СОАС (индекс апноэ/гипопноэ – ИАГ более 30 в час) в возрасте от 45 до 74 лет, которым проведена СИПАП-терапия.

Диагноз СОАС устанавливался методом кардиореспираторного мониторинга. Критериями исключения являлись: тяжелая сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, хроническая СН с низкой ФВ ЛЖ), заболевание легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, отказ от участия в исследовании.

Кардиореспираторное мониторирование проводилось с помощью комбинированного монитора фирмы «Кардиотехника-07-3/12Р» («Инкарт», Санкт-Петербург). Устройство регистрировало следующие показатели: носовой поток воздуха, насыщение крови кислородом, ЭКГ, экскурсии груди и живота, что необходимо для дифференциации обструктивного и центрального апноэ. Исследования сна продолжительностью менее 3 ч с удовлетворительной записью сигнала считались недействительными и исключались из анализа.

Апноэ определяли как полное прекращение воздушно-го потока на  $\geq 10$  с (обструктивное, если присутствовало торакоабдоминальное движение, и центральное, если торакоабдоминальное движение отсутствовало). Гипноэ определяли как снижение воздушно-го потока или дыхательных усилий до  $< 50\%$  от исходного уровня в течение не менее 10 с, связанное с десатурацией кислорода. Кислородная десатурация рассматривалась как снижение  $SpO_2 > 4\%$ .

**Екимов Виталий Викторович** – майор мед. службы, адъюнкт каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: v.ekimov2012@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3750-4301

**Нагорный Михаил Борисович** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: ilikedm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5542-0948

**Галова Елена Петровна** – врач кабинета функциональной диагностики каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: galova.elena@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7820-0481

**Евсюков Константин Борисович** – канд. мед. наук, зав. клиникой пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: konsta54@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7362-7539

**Пухова Ульяна Дмитриевна** – клин. ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: uliana.dw@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9952-3981

**Vitaliy V. Ekimov** – Major of Medical Service, Kirov Military Medical Academy. E-mail: v.ekimov2012@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3750-4301

**Mikhail B. Nagornyy** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: ilikedm@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5542-0948

**Elena P. Galova** – Functional Diagnostics Doctor, Kirov Military Medical Academy. E-mail: galova.elena@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7820-0481

**Konstantin B. Evsyukov** – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: konsta54@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7362-7539

**Uliana D. Pukhova** – Clinical Resident, Kirov Military Medical Academy. E-mail: uliana.dw@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9952-3981

ИАГ рассчитывали на основе количества эпизодов апноэ и гипопноэ в час сна. ИАГ $\geq$ 30 событий в час свидетельствует о наличии у обследуемого тяжелого СОАС. Данной категории больных предлагалось проведение СИПАП-терапии. Эффективность лечения методом СИПАП оценивали через 3 мес, в качестве критерия эффективности рассматривали снижение показателя ИАГ $<$ 5 событий в час, а условием приверженности лечению считалось время использования аппарата не менее 5 раз в неделю и не менее 4 ч каждую ночь [14].

Трансторакальную эхокардиографию с доплеровским исследованием проводили с использованием ультразвукового оборудования GE Vivid E95 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Норвегия) в соответствии с протоколом, рекомендованным Американским обществом эхокардиографии [15]. Для оценки ФВ ЛЖ использовался метод Симпсона. Для измерения объема левого предсердия (ЛП) использовали метод площадь-длина, а индекс объема ЛП получали путем деления полученного объема на значение площади поверхности тела, рассчитанное по формуле Дюбуа.

Трансмитральный кровоток измеряли с помощью импульсно-волновой доплерографии в апикальной четырехкамерной проекции с измерением пиковых скоростей раннего (Емк) и позднего (Амк) диастолического наполнения ЛЖ. Исходя из этого рассчитывали отношение Емк/Амк и измеряли время замедления Емк-волны.

В апикальной четырехкамерной проекции с использованием доплеровской визуализации в постоянно волновом режиме определяли скорость трикуспидальной регургитации. С учетом показателей нижней полой вены рассчитывали систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Пиковые скорости раннего и позднего движения септальной ( $e_c'$  и  $a_c'$ ) и латеральной ( $e_n'$  и  $a_n'$ ) частей митрального фиброзного кольца во время диастолы определялись с помощью импульсно-волновой тканевой доплерографии из апикальной четырехкамерной проекции.

Для оценки диастолической функции ЛЖ рассчитывали отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу ( $E/e_{cp}'$ ), где  $e_{cp}' = (e_c' + e_n')/2$  [16].

Систолическую функцию правого желудочка (ПЖ) оценивали по амплитуде движения фиброзного кольца трикуспидального кольца (TAPSE), измеренную в м-режиме из четырехкамерной проекции.

Для оценки диастолической функции ПЖ в доплеровском режиме изучали параметры транстрикуспидального кровотока: пиковую скорость раннего (Етк) и позднего (Атк) диастолического потоков, а также их отношение (Етк/Атк).

Также обследуемым выполняли импульсно-волновую тканевую доплерографию, при которой измеряли скорости раннего ( $e_{тк}'$ ) и позднего ( $a_{тк}'$ ) диастолического движения стенки ПЖ в районе кольца трикуспидального клапана. Измеряли также соотношение  $e_{тк}'/a_{тк}'$ .

Двухмерный анализ отслеживания спеклов выполнен в апикальной двухкамерной, четырехкамерной проекциях, а также вдоль длинной оси ЛЖ со средней частотой 74 кадра в секунду (стандартное отклонение: 18 кадров в секунду).

ГПД оценивали в соответствии с предложенными рекомендациями по анализу спекл-трекинга ЛЖ. Отслеживание спеклов выполнялось в трех проекциях. Анализировались только изображения с адекватной частотой кадров ( $>$ 60 кадров в секунду). Трассировку проводили полуавтоматическим способом с автоматическим определением границ эндокарда либо размещая по два образца у основания стенок ЛЖ и одному у верхушки в каждой проекции, тем самым создавая условия для охватывания всей сердечной стенки от эндокарда до миоэпикардиальной границы. Отдельные сегменты исключались из-за наличия артефактов или выпадения сегментов. Однако в каждой проекции

Таблица 1. Показатели систолической и диастолической функций левого и правого желудочков у больных с тяжелым СОАС до и после СИПАП-терапии

№ п/п	Показатели	До начала лечения (n=48)	После начала лечения (n=48)
1	ФВ ЛЖ, %	53,1 $\pm$ 3,16	58,9 $\pm$ 2,26*
2	Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	35,6 $\pm$ 1,9	33,9 $\pm$ 2,1
3	TAPSE, мм	19,9 $\pm$ 1,18	23,7 $\pm$ 1,02*
4	Емк, м/с	0,67 $\pm$ 0,09	0,75 $\pm$ 0,08
5	Амк, м/с	0,92 $\pm$ 0,12	0,85 $\pm$ 0,1
6	Емк/Амк	0,71 $\pm$ 0,13	0,89 $\pm$ 0,09**
7	Время замедления Емк, мс	177,8 $\pm$ 13,8	164,8 $\pm$ 12,59
8	Соотношение $E/e_{cp}'$	7,3 $\pm$ 1,4	4,8 $\pm$ 1,1***
9	$e_c'$ , м/с	0,08 $\pm$ 0,03	0,16 $\pm$ 0,08
10	$a_c'$ , м/с	0,13 $\pm$ 0,06	0,11 $\pm$ 0,04
11	$e_n'$ , м/с	0,11 $\pm$ 0,08	0,16 $\pm$ 0,07
12	$a_n'$ , м/с	0,17 $\pm$ 0,07	0,11 $\pm$ 0,03
13	Етк, м/с	0,39 $\pm$ 0,05	0,47 $\pm$ 0,06
14	Атк, м/с	0,46 $\pm$ 0,04	0,5 $\pm$ 0,05
15	Етк/Атк	0,84 $\pm$ 0,06	0,94 $\pm$ 0,04*
16	$e_{тк}'$ , м/с	0,11 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,01
17	$a_{тк}'$ , м/с	0,15 $\pm$ 0,01	0,16 $\pm$ 0,01
18	$e_{тк}'/a_{тк}'$	0,75 $\pm$ 0,11	0,78 $\pm$ 0,10
19	Етк/ $e_{тк}'$	3,5 $\pm$ 0,1	3,9 $\pm$ 0,1**
20	Скорость транстрикуспидальной регургитации, м/с	3,8 $\pm$ 0,52	2,08 $\pm$ 0,26**
21	СДЛА, мм рт. ст.	42,6 $\pm$ 5,2	32,3 $\pm$ 3,9**

Примечание. E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ; здесь и далее в табл. 2: \* $p$ <0,05, \*\* $p$ <0,01, \*\*\* $p$ <0,001, достоверность различий между 1 и 2-й группами.

оказалось возможным исключить только 1 сегмент, в противном случае качество изображения считалось слишком низким, а отслеживание спеклов рассматривалось невозможным.

Из 48 обследуемых больных с СОАС качественный анализ продольной деформации миокарда ЛЖ выполнен только у 38 пациентов.

Статистический анализ результатов проводили с помощью Statistica for Windows 10.0. Оценку полученных данных до и после лечения проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты исследования представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение, с уровнем значимости  $p$ <0,05.

## Результаты

В табл. 1 представлены эхокардиографические показатели, характеризующие систолическую и диастолическую функции левого и правого желудочков у больных с СОАС тяжелой степени до и после трехмесячного курса СИПАП-терапии. Из таблицы видно, что ФВ ЛЖ у пациентов после лечения достоверно возросла (53,1 $\pm$ 3,16 и 58,9 $\pm$ 2,26%;  $p$ <0,05).

Также нами установлено статистически значимое увеличение значений TAPSE в группе больных с СОАС, приверженных лечению (19,9 $\pm$ 1,18 и 23,7 $\pm$ 1,02 мм;  $p$ <0,05).

Проводимая терапия привела к достоверному улучшению показателей диастолической функции ЛЖ (наблюдалось увеличение отношения Емк/Амк – 0,71 $\pm$ 0,13 и 0,89 $\pm$ 0,09;  $p$ <0,05).

На фоне проведения СИПАП-терапии возросло соотношение Етк/Атк (0,84 $\pm$ 0,06 и 0,94 $\pm$ 0,04 м/с;  $p$ <0,05), также

**Таблица 2. Показатели глобальной и сегментарной продольной деформации миокарда ЛЖ у больных с тяжелым СОАС до и после СИПАП-терапии**

Сегмент ЛЖ, %	Продольная деформация	
	до лечения (n=38)	после лечения (n=38)
ГПД ЛЖ	-13,6±1,8*	-16,5±1,68
Сегмент		
1-й	-13,8±1,84*	-16,3±1,58
2-й	-12,7±1,64*	-15,5±1,35
3-й	-12,6±1,29*	-15,3±1,43
4-й	-13,0±1,5*	-16,2±1,37
5-й	-13,2±1,41**	-17,1±1,42
6-й	-12,4±1,65*	-15,3±1,49
7-й	-13,7±1,21*	-16,1±1,82
8-й	-14,3±1,68*	-17,2±1,71
9-й	-13,8±1,53*	-16,3±1,89
10-й	-14,0±1,88**	-17,4±1,81
11-й	-13,1±1,84*	-15,2±1,56
12-й	-12,8±1,74*	-16,5±1,77
13-й	-15,1±1,32*	-17,6±1,31
14-й	-15,2±1,47*	-17,8±1,17
15-й	-14,6±1,68*	-17,1±1,89
16-й	-13,7±1,59*	-15,3±1,52
17-й	-15,0±1,46*	-17,2±1,73

достоверно возросло соотношение  $E_{тк}/e_{к'}$  (с  $3,5±0,1$  до  $3,9±0,1$ ;  $p<0,05$ ). Скорость транстрикуспидальной регургитации в динамике снизилась с  $3,8±0,52$  и  $2,08±0,26$  м/с ( $p<0,01$ ). На фоне вентиляции легких в режиме СИПАП отмечалось статистически значимое снижение СДЛА ( $42,6±5,2$  и  $32,3±3,9$  мм рт. ст.;  $p<0,05$ ).

Из сказанного следует, что проводимая СИПАП-терапия положительно влияет на систолическую и диастолическую функции обоих желудочков. Это выражалось в увеличении ФВ ЛЖ, показателя TAPSE, а также изменении соотношения пиковых скоростей трансмитрального и транстрикуспидального потоков. СИПАП-терапия также приводила к снижению СДЛА.

Показатели продольной деформации миокарда ЛЖ у больных с тяжелым СОАС до и после СИПАП-терапии представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что проводимое лечение продемонстрировало статистически значимое увеличение ГПД, а также продольной деформации в отдельных сегментах ЛЖ.

## Обсуждение

В последние годы возросло внимание врачей к СОАС как серьезной медицинской проблеме, часто ассоциирующейся с различными кардиальными осложнениями [13, 17, 18]. Одним из них является СН – жизнеугрожающее состояние, характеризующееся высокой летальностью и снижением качества жизни пациентов. Течение тяжелого СОАС, особенно без адекватного патогенетического лечения, может негативно сказываться на состоянии систолической и диастолической функций сердца, а также резко снижать качество жизни пациентов [18]. Крайне важным является выявление ранних нарушений сократимости миокарда, что стало возможным с внедрением в клиническую практику метода спекл-трекинг эхокардиографии. В нашей работе выявлено улучшение показателей, характеризующих систолическую и диастолическую функции сердца, при проведении СИПАП-терапии у больных с СОАС тяжелой степени, что выразилось в увеличении ФВ ЛЖ, показателя TAPSE, а также изменении соотношения пиковых скоростей трансмитрального и транстрикуспидального потоков

в диастолу. Лечение также сопровождалось снижением СДЛА, что приводило к снижению постнагрузки на ПЖ.

Это согласуется с результатами, полученными другими исследователями [12, 19]. Еще раз показана значимость оценки продольной деформации миокарда как раннего признака формирующейся СН. Несмотря на нормальные значения ФВ у данной категории пациентов, полученные в нашей работе, мы отметили снижение как глобальной, так и сегментарной продольной деформации миокарда ЛЖ в сравнении с нормальными значениями этих показателей, представленных в более ранних исследованиях [12, 19, 20].

## Заключение

У больных с СОАС тяжелой степени проведение СИПАП-терапии приводило к изменению эхокардиографических показателей, свидетельствующему об улучшении систолической и диастолической функций ЛЖ и ПЖ.

При лечении пациентов в динамике наблюдалось достоверное увеличение глобальной продольной и сегментарной деформации миокарда ЛЖ. Неинвазивная вентиляция легких постоянным положительным давлением также снижала СДЛА.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (протокол №271 от 22.11.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Kirov Military Medical Academy №271 of 22.11.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- Sarkar P, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, McEvoy RD. The epidemiology of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl. 34):S4189-200. DOI:10.21037/jtd.2018.12.56
- Azarbarzin A, Sands SA, Younes M, et al. The Sleep Apnea-Specific Pulse-Rate Response Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1546-55. DOI:10.1164/rccm.202010-3900OC

3. Качнов В.А., Тыренко В.В., Колюбаева С.Н., и др. Второстепенные факторы риска внезапной сердечной смерти и гены артериальной гипертензии. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020;12(3):27-34 [Kachnov VA, Tyrenko VV, Kolyubaeva SN, et al. Secondary risk factors of sudden cardiac death and genes of arterial hypertension. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2020;12(3):27-34 (in Russian)]. DOI:10.17816/mechnikov34642
4. Дубинина Е.А., Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., и др. Взаимосвязь риска нарушений дыхания во сне и сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(6):46-52 [Dubinina EA, Korostovtseva LS, Rotar' OP, et al. The relation of sleep respiration disorders and cardiovascular risk. *Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika*. 2016;15(6):46-52 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2016-6-46-52
5. Kjaeboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr*. 2019;17(1):10-6. DOI:10.1007/s12574-018-0405-5
6. O'Donnell C, O'Mahony AM, McNicholas WT, Ryan S. Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea: current evidence and potential mechanisms. *Pol Arch Intern Med*. 2021;131(6):550-60. DOI:10.20452/pamw.16041
7. Hansen S, Brainin P, Sengeløv M, et al. Prognostic utility of diastolic dysfunction and speckle tracking echocardiography in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7(1):147-57. DOI:10.1002/ehf2.12532
8. Medvedofsky D, Kebed K, Laffin L, et al. Reproducibility and experience dependence of echocardiographic indices of left ventricular function: Side-by-side comparison of global longitudinal strain and ejection fraction. *Echocardiography*. 2017;34(3):365-70. DOI:10.1111/echo.13446
9. Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):489-92. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.06.013
10. Singh A, Voss WB, Lentz RW, et al. The Diagnostic and Prognostic Value of Echocardiographic Strain. *JAMA Cardiol*. 2019;4(6):580-8. DOI:10.1001/jamacardio.2019.1152
11. Russo C, Jin Z, Elkind MS, et al. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(12):1301-9. DOI:10.1002/ehf.154
12. Кучмин А.Н., Казаченко А.А., Куликов А.Н., и др. CPAP-терапия – фактор защиты сердечно-сосудистой системы у пациентов с тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во сне. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(4):313-24 [Kuchmin AN, Kazachenko AA, Kulikov AN, et al. CPAP-therapy is a protective cardiovascular factor in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2017;23(4):313-24 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2017-23-4-313-324
13. Faria A, Macedo A, Castro C, et al. Impact of sleep apnea and treatments on cardiovascular disease. *Sleep Sci*. 2022;15(2):250-8. DOI:10.5935/1984-0063.20220047
14. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-71.
15. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. DOI:10.1016/j.echo.2018.06.004
16. Othman F, Abushahba G, Salustri A. Adherence to the American Society of Echocardiography and European Association of Cardiovascular Imaging Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: A Quality Improvement Project. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(12):1619-21. DOI:10.1016/j.echo.2019.09.005
17. Myslinski W, Rekas-Wojcik A, Dybala A, et al. Clinical Characteristics of Hypertensive Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Developing Different Types of Left Ventricular Geometry. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6631500. DOI:10.1155/2021/6631500
18. Thomas L, Muraru D, Popescu BA, et al. Evaluation of Left Atrial Size and Function: Relevance for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):934-52. DOI:10.1016/j.echo.2020.03.021
19. Bittencourt HS, Reis HF, Lima MS, Gomes M Neto. Non-Invasive Ventilation in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(2):161-8. DOI:10.5935/abc.20170001
20. Kato T, Suda S, Kasai T. Positive airway pressure therapy for heart failure. *World J Cardiol*. 2014;6(11):1175-91. DOI:10.4330/wjc.v6.i11.1175

**Статья поступила в редакцию / The article received: 21.12.2022**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**

# Коагулопатия при кардиохирургических вмешательствах в контексте пандемии COVID-19: мнение о проблеме

А.В. Басанец<sup>✉</sup>, А.З. Рахимов, Р.М. Ибрагимов, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, Ю.И. Бузиашвили

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и традиционными кардиоваскулярными факторами риска (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение) относятся к особо уязвимой когорте, отличающейся прогрессирующим тяжелым течением COVID-19 и высокой госпитальной летальностью. Тщательные стратегии скрининга, стандартные рекомендации и протоколы на уровне центров необходимы для выявления пациентов, которые подвергаются большему риску послеоперационных осложнений и летальности. В связи с высокой актуальностью проблемы мы рассматриваем возможное влияние COVID-19 на проходимость шунтированных сосудов коронарных артерий, в основном применительно к венозным шунтам. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении и дальнейшем изучении в рамках клинических рандомизированных исследований.

**Ключевые слова:** коагулопатия, COVID-19, D-димер

**Для цитирования:** Басанец А.В., Рахимов А.З., Ибрагимов Р.М., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Бузиашвили Ю.И. Коагулопатия при кардиохирургических вмешательствах в контексте пандемии COVID-19: мнение о проблеме. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):58–62. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202175

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Coagulopathy in cardiac surgery in the context of the COVID-19 pandemic: A review

Anna V. Basanets<sup>✉</sup>, Akmal Z. Rakhimov, Rustam M. Ibrahimov, Elmira U. Asymbekova, Elvina F. Tugeeva, Yuri I. Buziashvili

Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

## Abstract

Patients with concomitant cardiovascular diseases and traditional cardiovascular risk factors (age, male gender, arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity) belong to a particularly vulnerable cohort characterized by progressive severe COVID-19 and high hospital mortality. Thorough screening strategies, standardized guidelines, and center-level protocols are needed to identify patients who are at greater risk of postoperative complications and mortality. Therefore, in this review, we consider the possible impact of COVID-19 on the patency of bypass vessels in the coronary arteries, mainly in relation to venous shunts. However, this hypothesis needs to be confirmed and further studied in the framework of clinical randomized trials.

**Keywords:** coagulopathy, COVID-19, D-dimer

**For citation:** Basanets AV, Rakhimov AZ, Ibrahimov RM, Asymbekova EU, Tugeeva EF, Buziashvili Yul. Coagulopathy in cardiac surgery in the context of the COVID-19 pandemic: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):58–62. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202175

Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и традиционными кардиоваскулярными факторами риска (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение)

относятся к особо уязвимой когорте, отличающейся прогрессирующим тяжелым течением COVID-19 и высокой госпитальной летальностью. Большинство пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеют нарушения в системе

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Басанец Анна Викторовна** – ординатор клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». E-mail: anna.basanets1000@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1093-9834

**Рахимов Акмал Закрияевич** – канд. мед. наук, науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-9370-9419

**Ибрагимов Рустам Маратович** – канд. мед. наук, науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0003-4164-5051

**Асымбекова Эльмира Уметовна** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0002-5422-2069

**Тугеева Эльвина Фаатовна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0003-1751-4924

**Бузиашвили Юрий Иосифович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. клинко-диагностическим отд-нием ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7016-7541

<sup>✉</sup>**Anna V. Basanets** – Resident, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. E-mail: anna.basanets1000@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1093-9834

**Akmal Z. Rakhimov** – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-9370-9419

**Rustam M. Ibrahimov** – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-4164-5051

**Elmira U. Asymbekova** – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0002-5422-2069

**Elvina F. Tugeeva** – D. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0003-1751-4924

**Yuri I. Buziashvili** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-7016-7541

гемостаза, которые имитируют системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) или развитие тромботической микро- и макроангиопатии [1]. Впервые о роли нарушений в системе гемостаза при COVID-19 сообщили G. Landoni и соавт. (2020 г.), предположив, что у пациентов в основе патогенеза острого повреждения легких лежат воспалительная реакция (цитокиновый шторм) и микрососудистый тромбоз. И даже предложили понятие MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) в качестве нового термина этого состояния. Коагулопатия у пациентов с COVID-19 связана с повышенным риском смертности [2]. Кроме того, значимость аномалий в системе гемостаза при COVID-19 становится все более очевидной по мере того, как у значительной части пациентов с тяжелой формой развиваются нераспознанные венозные и артериальные тромбоемболические осложнения. F. Doglietto и соавт. (2020 г.) в своем исследовании сообщили о более высоких рисках тромбоемболических осложнений у пациентов с COVID-19 после кардиохирургических операций по сравнению с контрольной группой [3]. Сообщений о случаях заболевания пациентов, перенесших операцию на сердце и у которых диагностирован COVID-19, немного. В литературе не представлены клинические данные для оценки риска и прогноза в отношении пациентов с COVID-19 и планируемым кардиохирургическим вмешательством. В международных руководствах отсутствуют стандартные протоколы и алгоритмы для пациентов с COVID-19, которым требуются кардиохирургические вмешательства.

**Целью данного наблюдения** является акцентирование внимания практикующих кардиохирургов и кардиологов на ведении пациентов, которым предстоит кардиохирургическое оперативное вмешательство в контексте текущей пандемии COVID-19.

Появляется все больше клинических исследований, демонстрирующих влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую функцию у пациентов с ранее существовавшим ССЗ. Кроме того, многочисленные исследования выявили артериальную гипертензию и сахарный диабет как одни из наиболее частых сопутствующих заболеваний среди пациентов с COVID-19, а зарегистрированный уровень летальности среди пациентов с ССЗ составил 10,5% по сравнению с 0,9% у пациентов без сопутствующих заболеваний [4]. Недавно M. Mehra и соавт. (2020 г.) продемонстрировали и подтвердили предыдущие отчеты, доказывающие, что наличие у пациента в анамнезе ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и нарушения ритма сердца связаны с повышенным риском госпитальной смертности среди пациентов с COVID-19 [5]. Кроме того, продемонстрированы доказательства прямого вирусного поражения эндотелиальных клеток с развитием диффузного эндотелиального воспаления, что свидетельствует о тяжелых нарушениях в системе гемостаза [6]. Эндотелий наряду с его ключевыми иммунорегуляторными функциями также играет важную роль в поддержании динамического баланса между прокоагулянтными и фибринолитическими факторами в сосудистом русле. В состоянии покоя эндотелий образует барьер между протромботическим субэндотелиальным слоем и прокоагулянтными факторами свертывающей системы крови. Во время воздействия провоцирующего фактора активированные эндотелиоциты экспрессируют большое количество ингибиторов активатора плазминогена-1 (ключевого ингибитора эндогенного фибринолиза), тканевого фактора (мощного прокоагулянта) и высвобождают фактор фон Виллебранда (белок, способствующий росту тромба). Активированные эндотелиоциты снижают активность тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена, способствуя прогрессированию тромбоза в сосудистой стенке [7]. Кроме того, иммунные

воспалительные цитокины усиливают тромботический ответ, включая образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, и, таким образом, способствуют прогрессированию тромбоза. Данный воспалительный каскад приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, активации каскада коагуляции и подавлению фибринолитических механизмов, что способствует увеличению протромботического потенциала. Подобные нарушения тонкого баланса эндотелия, свертывающей и фибринолитической системы приводят как к макрососудистым, так и к диффузным микрососудистым тромботическим осложнениям у пациентов с COVID-19 [8, 9].

Венозный тромбоз классически связывают с компонентами триады Вирхова, состоящей из застоя крови, активации эндотелия и гиперкоагуляции, что позволяет идентифицировать предрасположенную подгруппу пациентов с идентифицированным онкологическим заболеванием, недавним перенесенным оперативным вмешательством и длительной иммобилизацией [10]. Однако артериальный тромбоз чаще связан с повреждением эндотелия сосуда и повышенной реактивностью тромбоцитов, затрагивая в основном пациентов с модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как курение, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия и сахарный диабет [11]. Тем не менее в последние годы описаны общие пути развития как венозного, так и артериального тромбоза, при этом воспаление и гиперкоагуляция являются ключевыми факторами в механизме обоих типов тромботических событий. Несмотря на то, что механизмы, лежащие в основе тромбоза сосудов при COVID-19, еще четко не определены, некоторые из них постулированы. Тропизм, который вирус проявляет к рецептору ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 эндотелиальных клеток, приводит к эндотелиопатии и апоптозу эндотелиальных клеток. Соответствующее воспаление включает в себя высвобождение цитокинов с дальнейшим развитием эндотелиальной дисфункции и активации системы гемостаза. Кроме того, нарушение функции печени может привести к нарушению активации как внутреннего, так и внешнего пути свертывания крови и снижению образования антитромбина – противосвертывающей системы крови [12]. Диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (ДВС-синдром), ассоциированная с COVID-19, также может вызывать протромботическое состояние, которое способствует венозному и артериальному тромбозу, включая развитие макро- и микрососудистых осложнений. Однако коагулопатия при COVID-19 отличается от классической, связанной с сепсисом ДВС-синдром с более высокими уровнями D-димера и относительно нормальными уровнями протромбинового времени (ПВ), фибриногена и тромбоцитов [13]. Кроме того, наличие антифосфолипидных антител связано с микротромбозом у пациентов с COVID-19 [14]. Доказательства эндотелиального повреждения также поступают из отчетов о вскрытии, которые дополнительно подтверждают сосудистое вовлечение COVID-19 с рядом убедительных доказательств высокой частоты как тромбоза глубоких вен, так и тромбоза легочной артерии *in situ*. Основные результаты этих вскрытий включали микрососудистый тромбоз в малом круге кровообращения [15]. Многочисленные анализы и систематические обзоры показали существенное бремя венозной тромбоемболии у пациентов с COVID-19, с частотой до 25% случаев венозной тромбоемболии и 20% случаев тромбоемболии легочной артерии у госпитализированных пациентов, особенно с более тяжелым течением, требующих неотложной госпитализации [16]. Одновременно растущее количество клинических, лабораторных и данных при аутопсии указывает на то, что COVID-19 может вызывать синдром полиорганной недостаточности, связанной с дисфункцией эндотелия сосудов в результате микровас-

кулярного тромбоза и иммунного дисбаланса [17]. Кроме того, клеточное повреждение и воспалительная реакция могут быть вызваны взаимодействием между вирусом и рецептором АПФ 2 – рецептором клеточной поверхности, экспрессируемым на поверхности эпителиальных клеток легких (альвеолоцитов 2-го типа), энтероцитов тонкой кишки и эндотелиальных клеток сосудов. Этот механизм может быть вовлечен в повреждение других жизненно важных органов, включая почки и головной мозг, на более поздних стадиях заболевания. Глубокая системная воспалительная реакция ответственна за коагулопатию, связанную с COVID-19 [18]. Пример таких морфологических изменений, показывающих накопление воспалительных клеток, приводящих к эндотелиальной дисфункции, представлен в гистологическом исследовании сосудистой ткани почки, кишечника и легких после аутопсии у пациентов с COVID-19 [19]. Более того, недавнее сообщение M. Sollini и соавт. (2020 г.) описывает морфологическую картину сосудов у пациентов с COVID-19 как «утолщение сосудов – thickening» [20]. В совокупности эти данные позволяют предположить, что COVID-19 влияет на эндотелиальную функцию сосудов, и, следовательно, прямая вирусная инвазия играет важную роль в сосудистой дисфункции и воспалении у пациентов с COVID-19. Фактически из-за комплексного воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему основные кардиологические сообщества, включая Европейское общество кардиологов и Американский колледж кардиологов, выпустили руководства для диагностики и лечения ССЗ в контексте текущей пандемии COVID-19 [21, 22]. Поскольку все большее количество исследований подтверждает, что тяжелая форма COVID-19 подразумевает повышенную частоту опасных для жизни тромботических осложнений, необходимо проводить тщательный мониторинг показателей гемостаза: D-димера, фибриногена, ПВ, частичного тромбопластинового времени и количества тромбоцитов.

Хотя роль антикоагулянтов все еще изучается, в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России, которые находятся в общемировом тренде по вопросам профилактики и лечения COVID-19 и регулярно пересматриваются в связи с новыми данными об эффективности различных препаратов, в том числе и антикоагулянтов, всем пациентам, госпитализированным в стационар с COVID-19, рекомендовано назначение парентеральных антикоагулянтов [23]. Также согласно клиническим рекомендациям International Society on Thrombosis and Haemostasis профилактический прием низкомолекулярного гепарина следует рассматривать у всех пациентов, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19, включая пациентов, не находящихся в критическом состоянии [24]. Роль профилактических и терапевтических доз антикоагулянтов по-прежнему является предметом дискуссий в научном сообществе.

В настоящее время данные о COVID-19 и результатах кардиохирургических операций практически отсутствуют. Пациенты, которым требуются неотложные кардиохирургические вмешательства в контексте текущей пандемии, составляют важную и критическую категорию, поскольку данные вмешательства сопровождаются длительным сроком пребывания в стационаре, что повышает риск госпитального инфицирования. На сегодняшний день нет достаточных данных о влиянии COVID-19 на шунтированные сосуды коронарной артерии, в частности на проходимость трансплантата. У пациентов после перенесенного аортокоронарного шунтирования SARS-CoV-2 может связывать рецепторы АПФ 2 в шунтированных сосудах и, следовательно, влиять на частоту несостоятельности трансплантата за счет увеличения воспаления и дисфункции эндотелия сосудов и развития так называемого «тромбовоспаления». Более того, воспалительные эффекты цитокинов также

приводят к активации эндотелиальных клеток сосудов и повреждению эндотелия с увеличением протромботического потенциала. Также показано, что повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин (ИЛ)-6, предполагает возможное взаимодействие «тромбовоспаления», эндотелиальной дисфункции и риска тромбоза, которое может привести к несостоятельности трансплантата шунтированных артерий [25]. S. Lei и соавт. (2020 г.) сообщили данные 34 пациентов, перенесших различные хирургические операции в течение инкубационного периода COVID-19, и отмечено, что операция может усугубить прогрессирование течения заболевания, поскольку уровень госпитальной летальности в его когорте – 20,6% – выше, чем у хирургических пациентов без COVID-19 [26]. Кардиохирургические операции часто сопровождаются тяжелым системным воспалительным ответом, известным как синдром системного воспалительного ответа. Контакт крови с соединениями неэндотелиального контура способствует активации путей коагуляции, факторов комплемента калликреин-кининовой системы и клеточного иммунного ответа, ведущего к развитию цитокинового шторма. Кроме того, ответ усугубляется синергической ролью хирургической травмы и реперфузионного повреждения миокарда левого желудочка после восстановления коронарного кровотока. Синдром системного воспалительного ответа может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в котором фактор некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$  играют ключевую роль [27]. Z. Liu и соавт. (2020 г.) продемонстрировали, что повышенные уровни ИЛ-6 коррелируют с развитием ранних и поздних послеоперационных осложнений, таких как окклюзия шунтов и развитие ОРДС [28]. На основании исследований пациентов с ОРДС последовательно описывается сосуществование ДВС с последующим потреблением прокоагуляционных факторов свертывания крови. Это в свою очередь приводит к образованию микротромбов в сосудистом русле в результате избытка побочных продуктов свертывания крови и подавления эндогенных факторов антикоагуляции. В данном контексте особенности коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, могут быть не уникальными, однако величина тромботического ответа и его влияние на госпитальную летальность предполагают наличие дополнительных механизмов, которые остаются до конца не изученными [29].

Особое значение для сердечно-сосудистого хирурга имеет протромботическое состояние, описанное при COVID-19. При анализе 1099 пациентов из 550 больниц по всему Китаю уровень D-димера оказался повышен у 46,4% протестированных (260–560 нг/мл), и данное отклонение напрямую коррелировало с повышенной госпитальной летальностью [30]. S. Biswas и соавт. (2021 г.) отмечено, что микроваскулярный тромбоз и эндотелиальное повреждение легочной сосудистой сети могут опосредовать глубокую гипоксемию, наблюдаемую при тяжелом течении коронавирусной инфекции [31]. Также известно, что пациенты с COVID-19 подвержены более высокому риску тромбоэмболии легочной артерии. В группе пациентов с COVID-19 с ассоциированным диагнозом тромбоэмболии легочной артерии, о котором сообщили J. Chen и соавт. (2020 г.), наблюдались эмболы, расположенные в небольших долевых ветвях, что указывает на то, что тромбоэмболия легочной артерии, вероятно, являлась не основным фактором, а способствующим гипоксемии и ухудшению состояния [32]. Кроме того, в данном исследовании показано, что повышенные уровни D-димера при поступлении являются предиктором неблагоприятных исходов для пациентов с COVID-19 и должны предупреждать практикующих врачей о возможных рисках развития тромбоэмболических осложнений. В исследовании, в котором оценивали 449 пациентов с тяжелым течением COVID-19, N. Tang и

соавт. (2020 г.) сообщили о положительной корреляции 28-дневной смертности с D-димером и ПВ, а также об отрицательной корреляции с количеством тромбоцитов [33]. В своем исследовании М. Nayiroğlu и соавт. (2020 г.) сообщили о более низких уровнях антитромбина и более высоких уровнях D-димера и фибриногена по сравнению с контрольной группой [34]. Также в исследовании F. Zhou и соавт. (2020 г.) сообщили о связи повышенного содержания D-димера с увеличением госпитальной летальности в исследовании, включающем 191 пациента [35]. Риск тромбоза необходимо учитывать при всех сердечно-сосудистых вмешательствах, включая механическую поддержку кровообращения и стандартные катетеры для мониторинга и инфузионной терапии.

В целом предполагается, что сосудистое воспаление, эндотелиальная дисфункция и тромбоз могут быть одними из важных ключевых факторов в патофизиологии неблагоприятных сердечно-сосудистых эффектов, вызванных COVID-19. Также воздействие на один из ключевых факторов патогенеза медикаментозной терапией способно улучшить прогноз у данных пациентов. Кроме того, в недавнем наблюдении и дискуссии относительно дисбаланса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызванного COVID-19, который может быть защищен применением ингибиторов АПФ, Z. Varga и соавт. (2020 г.) предполагают, что ингибиторы АПФ и статины могут иметь положительный эффект в предотвращении эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19. Антитромботические стратегии, включая раннее использование антикоагулянтов в дополнение к ингибиторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также могут оказывать положительное влияние на сердечно-сосудистые осложнения, вызванные COVID-19 [36, 37]. Однако окончательные выводы об их эффективности делать рано и необходимо изучить в дальнейших клинических рандомизированных исследованиях.

## Заключение

Пациенты, которым требуется кардиохирургическое вмешательство, вероятно, будут иметь более тяжелые проявления COVID-19 из-за основного ССЗ, которое связано с высокой госпитальной летальностью. Хотя плановые операции на сердце отложены для предотвращения передачи коронавирусной инфекции и сокращения использования ресурсов, пациенты с неотложными показаниями, требующими хирургического вмешательства, могут по-прежнему подвергаться риску инфицирования на протяжении всего периода послеоперационного восстановления.

Тщательные стратегии скрининга, стандартные рекомендации и протоколы на уровне центров необходимы для выявления пациентов, которые подвергаются большому риску послеоперационных осложнений и летальности. Поэтому в данном обзоре мы рассматриваем возможное влияние COVID-19 на проходимость шунтированных сосудов коронарных артерий, в основном применительно к венозным шунтам. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении и в дальнейшем изучении в рамках клинических рандомизированных исследований.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Iba T, Levy JH, Connors JM. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24(1):360. DOI:10.1186/s13054-020-03077-0
- Самородов А.В., Золотухин К.Н. Профилактика COVID-19-ассоциированного нарушения гемостаза у пациента со стентированными коронарными артериями. Клинический случай. *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(2):137-42 [Samorodov AV, Zolotukhin KN. Prevention of COVID-19-associated Haemostasis Failure in Patient with Stented Coronary Arteries: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):137-42 (in Russian)]. DOI:10.24060/2076-3093-2020-10-2-137-142
- Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F. Factors Associated with Surgical Mortality and Complications Among Patients with and Without Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*. 2020;155(8):1-14. DOI:10.1001/jamasurg.2020.2713
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-50. DOI:10.1016/j.dsx.2020.03.013
- Mehra M, Desai S, Kuy S, et al. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2582. DOI:10.1056/NEJMc2021225
- Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, et al. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):63. DOI:10.1007/s11906-020-01078-6
- Siddiqi H, Libby P, Ridker P. COVID-19 – A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(1):1-5. DOI:10.1016/j.tcm.2020.10.005
- Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):353. DOI:10.1186/s13054-020-03062-7
- Pourafkari L, Mirza-Aghzadeh-Attari M, Zarrintan A, Mousavi-Aghdhas SA. Clinical Experience, Pathophysiology, and Considerations in the Prophylaxis and Treatment of Hypercoagulopathy of COVID-19: A Review Study. *Iran J Med Sci*. 2021;46(1):1-14. DOI:10.30476/ijms.2020.87233.1730
- Ahmed S, Zimba O, Gasparian A. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-43. DOI:10.1007/s10067-020-05275-1
- Kashi M, Jacquin A, Dakhil B. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb Res*. 2020;192:75-7. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.025
- Maiuolo J, Mollace R, Gliozzi M. The Contribution of Endothelial Dysfunction in Systemic Injury Subsequent to SARS-CoV-2 Infection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9309. DOI:10.3390/ijms21239309
- Colling M, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25(5):471-8. DOI:10.1177/1358863X20932640
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. DOI:10.1056/NEJMc2007575
- Lax S, Skok K, Zechner P. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results from a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350-61. DOI:10.7326/M20-2566
- Nopp S, Moik F, Jilma B, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(7):1178-91. DOI:10.1002/rth2.12439
- Wichmann D, Sperhake J, Lütgehetmann M. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-77. DOI:10.7326/M20-2003
- Iwasaki M, Saito J, Zhao H, et al. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. 2021;44(1):13-34. DOI:10.1007/s10753-020-01337-3
- Huertas A, Montani D, Savale L. Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001634. DOI:10.1183/13993003.01634-2020
- Sollini M, Ciccarelli M, Ceconi M. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]-FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;1-7. DOI:10.1007/s00259-020-05084-3
- Fulchand S. Covid-19 and cardiovascular disease. *BMJ*. 2020;369:m1997. DOI:10.1136/bmj.m1997
- Shah P, Welt F, Mahmud E. Triage Considerations for Patients Referred for Structural Heart Disease Intervention During the COVID-19 Pandemic: An ACC/SCAI Position Statement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(12):1484-8. DOI:10.1016/j.jcin.2020.04.001
- Авдеев С.Н., Адамьян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV): Временные методические рекомендации. М., 2020.

- Версия 8.2020 [Avdeev SN, Adamian LV, Alekseeva EI, et al. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (2019-nCoV): Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Moscow, 2020. Versiya 8.2020 (in Russian)].
24. Thachil J, Tang N, Gando S. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-6. DOI:10.1111/jth.14810
  25. Topal G, Loesch A, Dashwood M. COVID-19 – Endothelial Axis and Coronary Artery Bypass Graft Patency: A Target for Therapeutic Intervention? *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35(5):757-63. DOI:10.21470/1678-9741-2020-0303
  26. Lei S, Jiang F, Su W. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine.* 2020;21:100331. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100331
  27. Jin Y, Ji W, Yang H, et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):293. DOI:10.1038/s41392-020-00454-7
  28. Liu Z, Li J, Chen D. Dynamic Interleukin-6 Level Changes as a Prognostic Indicator in Patients With COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020;11:1093. DOI:10.3389/fphar.2020.01093
  29. Gando S, Fujishima S, Saitoh D. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thromb Res.* 2020;191:15-21. DOI:10.1016/j.thromres.2020.03.023
  30. Li J, Liu Z, Wu G. D-Dimer as a Prognostic Indicator in Critically Ill Patients Hospitalized With COVID-19 in Leishenshan Hospital, Wuhan, China. *Front Pharmacol.* 2020;11:600592. DOI:10.3389/fphar.2020.600592
  31. Biswas S, Thakur V, Kaur P, et al. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. *Med Hypotheses.* 2021;146:110371. DOI:10.1016/j.mehy.2020.110371
  32. Chen J, Wang X, Zhang S. Characteristics of Acute Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19 Associated Pneumonia From the City of Wuhan. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620936772. DOI:10.1177/1076029620936772
  33. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. DOI:10.1111/jth.14817
  34. Hayroğlu M, Çınar T, Tekkeşin A. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(6):842-8. DOI:10.1590/1806-9282.66.6.842
  35. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
  36. Ingraham N, Barakat A, Reilkoff R. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: a comprehensive review. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2000912. DOI:10.1183/13993003.00912-2020
  37. Varga Z, Flammer A, Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

**Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCTOR.RU

# Влияние секса на нормальное функционирование предстательной железы

А.В. Ершов<sup>✉1,2</sup>, Е.Н. Саверская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

## Аннотация

В обзорной статье анализировалась взаимосвязь сексуальной активности и структурно-функционального состояния предстательной железы (ПЖ). Оценен биомеханизм гормонального воздействия сексуальной активности на ПЖ. Проведен анализ влияния гормонов на функционирование ПЖ. По данным многочисленных исследований установлено, что постоянная сексуальная активность в умеренном количестве снижает риск развития заболеваний ПЖ и является важным методом профилактики органоспецифической патологии. Для коррекции нарушений копулятивной функции при заболеваниях ПЖ целесообразно применение простатических пептидов, обладающих органотропным действием.

**Ключевые слова:** секс, предстательная железа, андрогены, простатические пептиды

**Для цитирования:** Ершов А.В., Саверская Е.Н. Влияние секса на нормальное функционирование предстательной железы. Consilium Medicum. 2023;25(1):63–68. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202181

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# The effect of sex on the normal functioning of the prostate gland: A review

Anton V. Ershov<sup>✉1,2</sup>, Elena N. Saverskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), Moscow, Russia

## Abstract

This article analyzed the relationship between sexual activity and the structural and functional state of the prostate gland. The biomechanism of hormonal effects during sexual activity was evaluated. The influence of hormones on the functioning of the prostate gland was analyzed. It has been established that constant sexual activity in moderate amounts reduces the risk of developing prostate diseases and is an important method of prevention. To correct copulative function disorders in diseases of the prostate gland, it is advisable to use prostatic peptides that have an organotropic effect.

**Keywords:** sex, prostate, androgens, prostatic peptides

**For citation:** Ershov AV, Saverskaya EN. The effect of sex on the normal functioning of the prostate gland: A review. Consilium Medicum. 2023;25(1):63–68. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202181

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения еще в 2008 г. доля рака предстательной железы (ПЖ) в структуре онкозаболеваемости составила 14% и с того времени практически не меняется [1]. Профилактика данного заболевания включает поддержание гормонального баланса андрогенов, гестагенов, эстрогенов. У здорового человека данные гормоны выделяются во время сексуальной активности. В 18-летнем исследовании изучали связь частоты эякуляции и риска развития патологий ПЖ в молодом возрасте и более позднем. По результатам данного исследования те лица, которые в 20–29 лет и 40–49 лет имели большее количество эякуля-

ций, впоследствии в меньшей степени были подвержены заболеваниям ПЖ [2]. Анализ влияния взаимосвязи сексуальной активности и структурно-функционального состояния ПЖ позволит лучше изучить патогенетические факторы ПЖ.

Сексуальная активность как сложная интегративная функция координируется на разных уровнях с вовлечением нейрогормональных структур и эндокринных желез. Основными регуляторами полового поведения являются андрогены, эстрогены и пролактин. Под половым поведением принято считать все реакции, направленные на осуществление оплодотворения. Гонадно-гипофизар-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Ершов Антон Валерьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. Научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ ФНКЦ РР. E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552; SCOPUS ID: 55682513700; SPIN-код: 2059-3248

**Саверская Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». E-mail: l.saverskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2954-8996

<sup>✉</sup>**Anton V. Ershov** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology. E-mail: salavatprof@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5758-8552; SCOPUS ID: 55682513700; SPIN code: 2059-3248

**Elena N. Saverskaya** – D. Sci. (Med.), Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH). E-mail: l.saverskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2954-8996

но-гипоталамическая ось должна рассматриваться при этом как единый комплекс регуляции полового поведения [3].

Непосредственными физиологическими регуляторами половой активности мужчины являются андрогены, которые, хотя и в разной степени, но стимулируют все элементы его сексуальной жизни – либидо, эрекцию, эякуляцию и оргазм, а также оказывают влияние на физиологическое функционирование ПЖ. Накопленный к настоящему времени клинический и экспериментальный материал позволяет отметить некоторые закономерности, способствующие определению места гормонов в регуляции мужского полового поведения [4].

Уровень андрогенов в крови молодых здоровых мужчин значительно колеблется в течение суток. Так, тестостерон, отвечающий за сексуальное желание, чувствительность эrogenных зон и эрекцию, имеет максимальную концентрацию в ранние утренние часы и минимальную – к часу ночи. Аналогичные колебания претерпевает и уровень свободного, не связанного с белками крови тестостерона, который и определяет мотивацию и другие формы полового поведения [5–7]. Ночные поллюции, утренние и ночные эрекции подтверждают зависимость различных элементов половой активности от уровня тестостерона [8]. Приуроченность сексуальности к ночным и ранним утренним часам у молодых мужчин исчезает к старости, когда циркадные ритмы уровня тестостерона выражены очень слабо [5].

Существует два основных пути метаболизма тестостерона: с образованием эстрадиола – E2 (и, как следствие, утратой андрогенных свойств) или 5- $\alpha$ -восстановленных метаболитов. Эстрадиол усиливает прилив крови к половым органам и эrogenным зонам. В частности, 5- $\alpha$ -дигидротестостерон (5- $\alpha$ -ДГТ) при биологическом тестировании на семенных пузырьках в 2 раза более эффективен по сравнению с тестостероном. Продукты дальнейшего превращения ДГТ (3 $\alpha$ , 17 $\beta$ -андростендиол и 3 $\beta$ , 17 $\beta$ -андростендиол) менее активны, чем тестостерон и ДГТ. Превращение тестостерона в E2 осуществляется при участии ароматаз, в ДГТ – 5- $\alpha$ -редуктазы [9].

С возрастом уровень тестостерона в плазме крови снижается, что приводит к повышению активности эстрогена. Подобные изменения могут становиться предикторами гиперплазии клеток ПЖ. Другая теория фокусируется на ДГТ и активности фермента 5- $\alpha$ -редуктазы, который преобразует тестостерон в ДГТ. У пожилых мужчин активность этого фермента повышается, что приводит к снижению соотношения ДГТ и тестостерона в пользу первого. ДГТ может способствовать росту клеток ПЖ, следствием чего является ее гиперплазия, нарушение оттока секрета, воспалительные явления, дисфункция [10].

Известно, что 5- $\alpha$ -ДГТ – основной регулятор роста и индуктор гиперплазии простаты за счет прямой и косвенной модуляции пролиферации, клеточной дифференцировки и апоптоза (железистая гиперплазия), в отличие от действия эстрогенов, стимулирующих стромальную гиперплазию простаты [11–13]. В большинстве случаев повышение активности 5- $\alpha$ -редуктазы – это компенсаторная реакция простаты, направленная поддержать физиологический уровень 5- $\alpha$ -ДГТ, при снижении уровня тестостерона [12]. При физиологическом уровне тестостерона в крови, в пределах 5–10 нг/мл, стимуляции роста простаты не происходит [12]. Ввиду того, что активность ферментов зависит от уровня тестостерона (исходного субстрата), который остается низким, образование 5- $\alpha$ -ДГТ и эстрадиола из него оказывается значительно превосходящим норму [12]. Это способствует развитию железистой и стромальной гиперплазии железы [11, 12].

Следовательно, низкий уровень плазменного тестостерона является для простаты существенным триггером, неотвратимым возрастным фактором, запускающим ме-

ханизмы 5- $\alpha$ -редуктазной активности и эпителиальной (меньше – стромальной) пролиферации. В связи с избыточным расходом основного субстрата – тестостерона по механизму 5- $\alpha$ -редуктазной трансформации уменьшается образование других побочных продуктов метаболизма тестостерона в простате, в частности образование андростендиола [13]. Возникающий дефицит андростендиола в ПЖ сопровождается активацией  $\alpha$ -адренорецепторов шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, так как андростендиол является природным блокатором этого типа  $\alpha$ -рецепторов [13]. Это клинически манифестирует различными симптомами нижних мочевых путей даже в отсутствие какого-либо заболевания ПЖ [13, 14]. При восполнении уровня тестостерона в крови (например, при лечении андрогенного дефицита) до физиологических показателей происходит нормализация активности 5- $\alpha$ -редуктазы и ароматазы ПЖ. Таким же эффектом, но уже локальным, обладает Простатекс, который препятствует чрезмерной гибели клеток железистой ткани, ингибируя апоптотическую активность и профилактинируя отек органа [15, 16]. Однако согласно фундаментальным исследованиям, проведенным на животных, нормальный рост ПЖ у мышей зависит от влияния тестостеронового (TES) и 5-гидрокситриптаминового (5-НТ) рецепторов и не зависит от андрогенов, в частности от тестостерона. Концентрация 5-НТ достаточна высока в простате и положительно коррелирует с 5-НТ плазмы, а также с TES. На основании связи роста ПЖ и концентрации TES и 5-НТ плазмы следует предположить, что патологический рост простаты (например, развитие аденомы) может являться следствием нарушения влияния TES и 5-НТ на ткани ПЖ. Этот механизм лежит в основе теории серотонинергического ингибирующего пути как потенциального нового медицинского терапевтического подхода к лечению аденомы простаты [17].

Обработка клеток LNCaP (Lymph Node Carcinoma of the Prostate) тестостероном или пролактином увеличивает активность м-аконитазы, окисление цитрата, потребление кислорода и снижает выработку цитрата [18]. Эти эффекты согласуются с наблюдениями о том, что оба гормона стимулируют экспрессию гена м-аконитазы. Результаты исследования показывают, что ген м-аконитазы гормонально (тестостероном и пролактином) регулируется специфически в эпителиальных клетках ПЖ человека и животных. Ген м-аконитазы в любых клетках млекопитающих регулируется гормонально в дополнение к его конститутивной экспрессии [19]. Активность фермента рассматривается в качестве дополнительного подтверждающего доказательства того, что гормональная регуляция транскрипции м-аконитазы функционально изменяет метаболизм цитрата в клетках LNCaP. Более того, клетки LNCaP проявляют низкую опухолевую активность, что согласуется с их метаболической характеристикой как клеток, продуцирующих цитрат. В культуральной среде Matrigel дыхание клеток увеличивается на 125% [19], что свидетельствует об изменении метаболизма, и клетки становятся агрессивно опухолеобразующими. Эти взаимосвязи обеспечивают модель, которая имитирует метаболическую трансформацию, связанную с развитием цитрат-окисляющих истинных злокачественных клеток ПЖ при раке ПЖ из низкокачественных цитрат-продуцирующих клеток самой железы [19].

Эстрогены также участвуют в развитии ПЖ в отношении программирования стромальных клеток и направления ранних морфогенных событий. Однако если эстрогенные воздействия аномально высоки в течение критического периода развития, это приведет к необратимым изменениям в морфогенезе ветвления ПЖ и клеточной дифференцировке, что называется неонатальным импринтингом, или эстрогенизацией развития. Эти нарушения связаны с уве-

---

личением частоты поражений ПЖ с возрастом, которые включают гиперплазию, воспаление и дисплазию [20].

Чтобы понять, как раннее эстрогенное воздействие может навсегда изменить простату и предрасполагать ее к неоплазии, гиперплазии и воспалительным явлениям, проанализировано влияние эстрогенов на стероидные рецепторы ПЖ и ключевые гены развития. Наблюдаются переменные и постоянные изменения в ПЖ: AR (androgen receptor), ERalpha (estrogen receptor-alpha), ERbeta (estrogen receptor-beta) и RARs (retinoic acid receptors). Вызванные эстрогеном изменения в этих критических факторах транскрипции играют фундаментальную роль в иницировании дефектов роста и дифференцировки ПЖ. Ее развитие начинает регулироваться не андрогенами, а эстрогенами и ретиноидами [21]. Это, в свою очередь, приводит к специфическим нарушениям в паттернах экспрессии ключевых генов развития ПЖ, которые обычно определяют морфогенез и дифференцировку. В частности, отмечается временное снижение белка Nkx3.1 и постоянное снижение HoxB-13, что приводит к дефектам дифференцировки, особенно в пределах вентральной доли. Длительная экспрессия Bmp-4 (bone morphogenetic protein 4) в процессе развития способствует гипоморфному росту во всем комплексе ПЖ. Снижение экспрессии Fgf10 (fibroblast growth factor 10) и Shh (sonic hedgehog) и их родственных рецепторов в дорсолатеральных долях приводит к дефектам ветвления в этих специфических областях в ответ на неонатальные эстрогены. Предположительно эти молекулярные изменения, инициированные в раннем возрасте, предрасполагают ПЖ к гиперплазии, воспалению, опухолевому состоянию при недостаточной сексуальной активности и/или старении [22].

Прямое и косвенное воздействие на функционирование ПЖ оказывают такие гормоны, как окситоцин, норадреналин, серотонин, вазопрессин, оксид азота и пролактин, отвечающие за ощущения расслабления и удовольствия, вырабатываемые организмом мужчины в момент эякуляции.

При изменении уровня этих гормонов происходит варьирование сексуального настроения и, как следствие, поведения. Недостаток серотонина ведет к повышению уровня кортизола, тем самым увеличивается стрессовое состояние организма и ухудшается резистентность мозга к стрессовым раздражителям. Стресс, в свою очередь, выражается активизацией пищевого поведения и ведет к ожирению, снижению выработки мелатонина [23]. Увеличение жировой ткани активирует инсулиноподобный фактор роста 1, который потенциально оказывает окислительное и пронеопластическое действие, что на фоне сниженного мелатонина может приводить к гиперплазии, воспалению ПЖ [4, 24]. В ряде исследований сообщается, что железистые области ПЖ иммунореактивны в отношении окситоцина, а экспрессия рецептора окситоцина (OXTR) с возрастом увеличивается.

Чтобы прояснить роль окситоцина в функционировании ПЖ, ученые из Австралии использовали когорту первичных образцов ПЖ человека для исследования влияния экзогенного окситоцина на пролиферацию и сократительную способность железы. Результаты показывают, что OXTR широко экспрессируется в ПЖ человека и совмещается с сократительными клетками в строге органа [25]. Экзогенный окситоцин не модулировал пролиферацию фибробластов, но значительно увеличивал частоту спонтанных сокращений в ткани ПЖ, что указывает на его роль в генерации тонуса гладких мышц. Кроме того, применение антагониста OXTR значительно уменьшало спонтанные сокращения. Индивидуальная чувствительность тканей как к экзогенному окситоцину, так и к антагонисту OXTR была выше в тканях, взятых у пожилых мужчин, а также у мужчин с низкой сексуальной активностью, что отражает компенсаторное увеличение плотности рецепторов к данной молекуле.

Данный анализ подчеркивает важность окситоцина как паракринного регулятора динамического компонента хронического воспаления и/или доброкачественной гиперплазии ПЖ, особенно в повышении частоты спонтанных сокращений простаты человека. Это дает обоснование для дальнейшего изучения использования антагонистов OXTR для клинического лечения доброкачественной гиперплазии ПЖ как фактора риска развития патологии простаты [26].

Значительным фактором развития простатита также является снижение локального иммунитета, связанное с длительным половым воздержанием или, наоборот, нефизиологично частой половой активностью.

Длительное половое воздержание, как и избыточная сексуальная активность, приводит к застойным явлениям в мочеполовом венозном сплетении, что является причиной нарушения гемодинамики. При этом образуется отек, сдавливающий окружающие артерии. Возникает ишемия в ПЖ, где из-за недостатка кислорода фибробластами активно продуцируется соединительная ткань и активируется свободнорадикальное окисление, что в конечном итоге приводит к манифестации хронического воспаления даже на фоне отсутствия классического агрессивного этиологического фактора [27–29].

В исследовании V. Comag и соавт. пришли к выводу, что длительное воздержание, как и частая эякуляция, влияют на концентрацию лейкоцитов, количество спермы и сперматозоидов. Данные факторы имеют ключевое значение в оплодотворении и функционировании ПЖ как органа репродуктивной системы. После анализа исследования определена необходимая частота эякуляций не менее 1 раза в 5 дней для снижения вероятности рака простаты и повышения фертильности [30].

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что сбалансированная сексуальная активность имеет тесную связь с физиологическим функционированием ПЖ и является важной составляющей в профилактике воспалительных, пролиферативных и онкологических заболеваний простаты. В связи с этим недостаток сексуальной активности может усугубить и пополнить количество этиологических факторов, которые негативно повлияют на риск развития аденомы ПЖ и простатита.

С терапевтической точки зрения представляется целесообразным применение для коррекции нарушений копулятивной функции, развивающейся при заболеваниях ПЖ, препаратов пептидной природы.

В последние годы короткие пептиды, как уникальный класс биомолекул со специфическими биохимическими и терапевтическими свойствами, все более активно применяются в различных областях медицины. Структурное разнообразие коротких пептидов и их конформационная гибкость способствуют контролю взаимодействия с конкретными рецепторными сайтами в живой клетке, а специфическое воздействие с конкретными мишенями наделяет их высокой селективностью и тканеспецифичностью. Благодаря своей малой молекулярной массе пептидные препараты занимают срединное положение между химическими молекулами и биологическими препаратами, что наделяет их преимуществами лучшей проницаемости и целевой эффективности, нивелируя такие недостатки, как нежелательные лекарственные взаимодействия и побочные реакции. Биорегуляторные пептиды эффективны даже при низких концентрациях, они не накапливаются в организме, легко выводятся и разрушаются, что особенно актуально при лечении хронических заболеваний [31, 32].

Биорегуляторные пептиды представляют собой селективные сигнальные молекулы-эффекторы, взаимодействующие со специфическими рецепторами клеточной поверхности, ионными каналами, промоторными участками генов, через которые они запускают различные вну-

триклеточные процессы, направленные на восстановление физиологических функций органов, к которым они имеют высокое сродство и тканеспецифичность. Эта особенность позволяет использовать пептиды для заместительной терапии, восстанавливая или дополняя функции клеток, которые в связи с патологическим процессом недостаточны или отсутствуют [33, 34].

Пептиды, выделенные из желез животных, рассматриваются как уникальный класс фармацевтических соединений, которые, с одной стороны, молекулярно сбалансированы между небольшими молекулами и белками, с другой – биохимически и терапевтически отличаются от тех и других.

Простатические биорегуляторные пептиды представляют собой экстракт из ПЖ половозрелых животных в форме порошка с содержанием водорастворимых пептидов, освобожденный методами очистки от андрогенных и эстрогенных гормонов и белков. Они обладают органо-тропным действием и довольно широко применяются в урологической практике для лечения заболеваний ПЖ с сопутствующими нарушениями половой и репродуктивной функции.

Положительное влияние простатических пептидов на регуляцию половой и репродуктивной активности показано в исследовании с участием 36 мужчин в возрасте от 26 до 40 лет с бесплодием в браке. В анамнезе 90% из них имели хронический простатит и 80% страдали эректильной дисфункцией. В составе комплексной терапии пациенты получали простатические пептиды в виде ректальных свечей курсом 10 дней. У пациентов оценивалась динамика андрогенного статуса (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, общий тестостерон и его свободная фракция), проводилось транскутанное ультразвуковое исследование ПЖ, исследование эякулята и оценка эректильной функции по комплексной шкале МИЭФ. Включение простатических пептидов в комплексную терапию показало увеличение концентрации в крови тестостерона и его свободной фракции на 90% от исходного уровня, снижение фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в 1,8–3,2 раза, полную нормализацию экзогенной структуры и уменьшение объема ПЖ более чем в 2 раза, достоверное повышение концентрации сперматозоидов в спермограмме от 28 до 45%, повышение в эякуляте нормальных сперматозоидов на 31–37% от исходного, снижение аномальных сперматозоидов на 48–74%, а также уменьшение или полное (при легкой степени) нивелирование проявлений эректильной дисфункции [35].

Эффективность в отношении коррекции половой функции при хроническом абактериальном простатите показана у 76 пациентов в возрасте от 19 до 45 лет, получавших простатические пептиды ректально курсом 25–30 дней. На фоне терапии достоверно улучшились показатели эректильной функции, такие как ослабление или отсутствие адекватных эрекции (до лечения – 77,5% пациентов, после – 6,1%;  $p < 0,001$ ), преждевременная эякуляция (64,3 и 18,4% соответственно;  $p < 0,01$ ), снижение либидо (56,1 и 9,3%;  $p < 0,001$ ), стертый оргазм (50 и 15,3%;  $p < 0,01$ ), болезненный оргазм (16,3 и 2%) [36].

Применение курсовой терапии простатическими пептидами ректально и перорально длительностью по 30 дней с целью коррекции сексуальной дисфункции у 244 пациентов с хроническим простатитом позволило увеличить продолжительность полового акта с  $1,1 \pm 0,4$  до  $4,1 \pm 0,4$  мин ( $p < 0,001$ ) с устранением преждевременной эякуляции у 81,6% пациентов, яркость оргазма возросла с  $3,8 \pm 0,4$  до  $8,0 \pm 0,5$  балла ( $p < 0,001$ ), число пациентов с интенсивным оргазмом увеличилось на 95,1% от исходного [37].

Одним из представителей класса простатических пептидов является лекарственный препарат Простатекс (ООО «ГЕРОФАРМ», Россия), выпускающийся в лекар-

твенной форме суппозитории ректальные. Фармакологические свойства препарата направлены на уменьшение степени отека и лейкоцитарной инфильтрации ПЖ, нормализацию секреторной функции эпителиальных клеток, увеличение числа лецитиновых зерен в секрете ацинусов, стимуляцию мышечного тонуса мочевого пузыря, которые могут встречаться и усиливаться на фоне отсутствия сбалансированной сексуальной активности. Применение препарата способствует улучшению микроциркуляции в ПЖ за счет снижения тромбообразования, антиагрегантной активности, препятствия развитию тромбоза венул простаты, а также уменьшению болевого синдрома и дискомфорта, устранению дизурических явлений и улучшению копулятивной функции. Согласно последним данным Простатекс, помимо оптимизации кровоснабжения, способствует значимому снижению апоптотической активности клеток ПЖ, вызывает пролиферацию и дифференцировку полипотентных клеток, что способствует нормализации и поддержанию клеточного резерва органа даже на фоне низкой сексуальной активности [4, 10, 17, 21]. Препарат производится в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики на современных производственных площадках, имеющих сертификат GMP. В настоящее время компания-производитель препарата Простатекс обладает самым современным оборудованием и мощностями производства, а также многолетней экспертизой в области пептидных препаратов в России.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):149-55 [Somov AN, Suslin SA. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;23(3):149-55 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed202023031149
2. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016;70(6):974-82. DOI:10.1016/j.eururo.2016.03.027
3. Имшинецкая Л.П. Сексология и андрология. Киев, 1997 [Imshinetskaia LP. Seksologija i andrologija. Kiev, 1997 (in Russian)].
4. Тюзиков И.А. Клинико-экспериментальные параллели в патогенезе заболеваний предстательной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2012;1:114. Режим доступа: www.science-education.ru/101-5476. Ссылка активна на 01.03.2023 [Tyuzikov IA. Clinical and experimental parallels in the pathogenesis of prostate diseases. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;1:114. Available at: www.science-education.ru/101-5476. Accessed: 01.03.2023 (in Russian)].

5. Nankin HR, Calkins JH. Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men. *Clin Endocr Metab*. 1986;63:14.
6. Skakkebaek NE, Bancroft J, Davidson DW, Warner P. Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men: a double blind controlled study. *Clin Endocr*. 1981;4:49-61. DOI:10.1111/j.1365-2265.1981.tb00364.x
7. Udry JR, Billy JO, Morris NM, et al. Serum androgenic hormones motivate sexual behavior in adolescent boys. *Fertil Steril*. 1985;43(1):90-4.
8. Cunningham GR, Hirshkowitz M, Korenman SG, Karacan I. Testosterone replacement therapy and sleep-related erections in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(3):792-7. DOI:10.1210/jcem-70-3-792
9. Тюзиков И.А., Мартов А.Г., Греков Е.А. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома и гормональных нарушений в патогенезе заболеваний предстательной железы (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012;3:39-46 [Tyuzikov IA. Clinical and experimental parallels in the pathogenesis of prostate diseases. *Modern Problems of Science and Education*. 2012;3:39-46 (in Russian)].
10. Csikós E, Horváth A, Ács K, et al. Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs. *Molecules*. 2021;26(23):7141. DOI:10.3390/molecules26237141
11. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A. Guideline on the Management of Male Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. *Benign Prostatic Obstruction (BPO)*. 2012;74.
12. El-Alfy M, Luu-The V, Huang XF, et al. Localization of type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and androgen receptor in the human prostate by in situ hybridization and immunocytochemistry. *Endocrinology*. 1999;140(3):1481-91. DOI:10.1210/endo.140.3.6585
13. Medina JJ, Parra RO, Moore RG. Benign prostatic hyperplasia (the aging prostate). *Med Clin North Am*. 1999;83(5):1213-29. DOI:10.1016/s0025-7125(05)70159-0
14. Park II, Zhang Q, Liu V, et al. 17Beta-estradiol at low concentrations acts through distinct pathways in normal versus benign prostatic hyperplasia-derived prostate stromal cells. *Endocrinology*. 2009;150(10):4594-605. DOI:10.1210/en.2008-1591
15. Kester RR, Mooppan UM, Gousse AE, et al. Pharmacological characterization of isolated human prostate [published correction appears in *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2394]. *J Urol*. 2003;170(3):1032-8. DOI:10.1097/01.ju.0000080440.74266.b1
16. Li MK, Garcia LA, Rosen R. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction in Asia: a survey of ageing men from five Asian countries. *BJU Int*. 2005;96(9):1339-54. DOI:10.1111/j.1464-410X.2005.05831.x
17. Del Bello F, Bonifazi A, Giorgioni G, et al. Chemical manipulations on the 1,4-dioxane ring of 5-HT1A receptor agonists lead to antagonists endowed with antitumor activity in prostate cancer cells. *Eur J Med Chem*. 2019;168:461-73. DOI:10.1016/j.ejmech.2019.02.056
18. Franklin RB, Juang HH, Zou J, Costello LC. Regulation of citrate metabolism by androgen in human prostate carcinoma cells. *Endocrine*. 1995;3(8):603-7.
19. Costello LC, Liu Y, Zou J, Franklin RB. Mitochondrial aconitase gene expression is regulated by testosterone and prolactin in prostate epithelial cells. *Prostate*. 2000;42(3):196-202. DOI:10.1002/(sici)1097-0045(20000215)42:3<196::aid-pros5>3.0.co;2-8
20. Zhang J, Zhang M, Tang J, et al. Animal models of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(1):49-57. DOI:10.1038/s41391-020-00277-1
21. Silva RS, Lombardi APG, de Souza DS, et al. Activation of estrogen receptor beta (ERβ) regulates the expression of N-cadherin, E-cadherin and β-catenin in androgen-independent prostate cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;96:40-50. DOI:10.1016/j.biocel.2018.01.008
22. Prins GS, Huang L, Birch L, Pu Y. The role of estrogens in normal and abnormal development of the prostate gland. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1089:1-13. DOI:10.1196/annals.1386.009
23. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011;8(1):272-83. DOI:10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x
24. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol*. 2010;12(4):157-80.
25. Lee SN, Kraska J, Papargiris M, et al. Oxytocin receptor antagonists as a novel pharmacological agent for reducing smooth muscle tone in the human prostate. *Sci Rep*. 2021;11(1):6352. DOI:10.1038/s41598-021-85439-4
26. Corona G, Jannini EA, Mannucci E, et al. Different testosterone levels are associated with ejaculatory dysfunction. *J Sex Med*. 2008;5(8):1991-8. DOI:10.1111/j.1743-6109.2008.00803.x
27. Godoy A, Montecinos VP, Gray DR, et al. Androgen deprivation induces rapid involution and recovery of human prostate vasculature. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;300(2):E263-75. DOI:10.1152/ajpendo.00210.2010
28. Kozłowski R, Kersten RT, Siroky MB, et al. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J Urol*. 2001;165(3):1019-26.
29. Uckert S, Kuczuk MA. Cyclic nucleotide metabolism including nitric oxide and phosphodiesterase-related targets in the lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;202:527-42. DOI:10.1007/978-3-642-16499-6\_23
30. Comar VA, Petersen CG, Mauri AL, et al. Influence of the abstinence period on human sperm quality: analysis of 2,458 semen samples. *JBR Assis Reprod*. 2017;21(4):306-12. DOI:10.5935/1518-0557.20170052

31. Apostolopoulos V, Bojarska J, Chai TT, et al. A Global Review on Short Peptides: Frontiers and Perspectives. *Molecules*. 2021;26(2):430. DOI:10.3390/molecules26020430
32. Akbarian M, Khani A, Eghbalpour S, Uversky VN. Bioactive Peptides: Synthesis, Sources, Applications, and Proposed Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1445. DOI:10.3390/ijms23031445
33. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*. 2015;20(1):122-8. DOI:10.1016/j.drudis.2014.10.003
34. Lau JL, Dunn MK. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. *Bioorg Med Chem*. 2018;26:2700-7. DOI:10.1016/j.bmc.2017.06.052
35. Сельков С.А., Петленко С.В., Селькова М.С. Применение препарата простатилена в комплексной терапии хронического простатита, ассоциированного с половыми и репродуктивными нарушениями. *Андрология и генитальная хирургия*. 2012;3:97-100 [Selkov SA, Petlenko SV, Selkova MS. Use of prostatilene in the combination therapy of chronic prostatitis associated with sexual and reproductive disorders. *Andrology and Genital Surgery*. 2012;3:97-100 (in Russian)].
36. Ткачук В.Н., Альшукри С., Лотстан-Медведев А.К. Наш опыт применения витапроста у больных хроническим простатитом. *Нефрология*. 2005;9(4):84-8 [Tkachuk VN, Al-Shukri A, Lotstan-Medvedev AK. Our experiences with application of vitaprost in chronic prostatitis patients. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2005;9(4):84-8 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2005-9-4-84-88
37. Давидов М.И. Сексуальная дисфункция у больных хроническим простатитом и ее коррекция. *Урология*. 2020;1:51-8 [Davidov MI. Sexual dysfunction in patients with chronic prostatitis and its correction. *Urology*. 2020;1:51-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2020.1.51-58

**Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCTOR.RU

# Редкий вариант р.Y89F в гене *TTR* у пациента с транстретиновой амилоидной кардиомиопатией

А.А. Шошина<sup>1</sup>, С.Н. Насонова<sup>1</sup>, И.В. Жиров<sup>✉1,2</sup>, М.А. Саидова<sup>1</sup>, А.А. Аншелес<sup>1</sup>, А.Н. Мешков<sup>1,3,4</sup>, С.Н. Терещенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

## Аннотация

В течение нескольких лет наблюдается значительный рост числа пациентов с диагнозом амилоидоза сердца. Однако все еще сохраняются трудности, связанные с постановкой диагноза, его типированием и дальнейшим лечением заболевания. Обширность клинической картины, отсутствие патогномичных симптомов затрудняют диагностику, что приводит к прогрессированию заболевания. Именно поражение сердца является основной причиной заболеваемости и смертности при системном амилоидозе, независимо от основного патогенеза продукции амилоида, причем в большинстве случаев манифестация амилоидной кардиомиопатии клинически проявляется быстро прогрессирующими явлениями сердечной недостаточности. В статье представлен клинический случай пациента с наследственным типом транстретинового амилоидоза с поражением сердца, почек, печени и нервной системы, причем выявленный вариант р.Y89F в гене *TTR* ранее не описан в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** амилоидная кардиомиопатия, транстретиновый амилоидоз, хроническая сердечная недостаточность

**Для цитирования:** Шошина А.А., Насонова С.Н., Жиров И.В., Саидова М.А., Аншелес А.А., Мешков А.Н., Терещенко С.Н. Редкий вариант р.Y89F в гене *TTR* у пациента с транстретиновой амилоидной кардиомиопатией. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):69–73. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202172

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

## A clinical case of hereditary transthyretin amyloidosis. Case report

Anastasia A. Shoshina<sup>1</sup>, Svetlana N. Nasonova<sup>1</sup>, Igor V. Zhironov<sup>✉1,2</sup>, Marina A. Saidova<sup>1</sup>, Alexey A. Ansheles<sup>1</sup>, Aleksei N. Meshkov<sup>1,3,4</sup>, Sergey N. Tereshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

## Abstract

For several years, there has been a significant increase in the number of patients diagnosed with cardiac amyloidosis. However, there are still difficulties associated with the diagnosis, identifying its type and further treatment of the disease. The diversity of the clinical symptoms, the absence of pathognomonic symptoms make it difficult to diagnose, which leads to the progression of the disease. Heart involvement is the main cause of morbidity and mortality in systemic amyloidosis, regardless of the underlying pathogenesis of amyloid production, and in most cases amyloid cardiomyopathy is clinically manifested by rapidly progressive symptoms of heart failure. The article presents a clinical case of a patient with a hereditary type of systemic transthyretin amyloidosis with the involvement of heart, kidneys, liver, nervous system, and the identified mutation in the *TTR* gene (p.Y89F) has not been previously described in the Russian Federation.

**Keywords:** amyloid cardiomyopathy, transthyretin amyloidosis, chronic heart failure

**For citation:** Shoshina AA, Nasonova SN, Zhironov IV, Saidova MA, Ansheles AA, Meshkov AN, Tereshchenko SN. A clinical case of hereditary transthyretin amyloidosis. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(1):69–73. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202172

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Шошина Анастасия Александровна** – врач-ординатор отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: Nastiatriff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9519-7373

**Насонова Светлана Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

**Саидова Марина Абдулатиповна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-3233-1862

✉ **Igor V. Zhironov** – D. (Sci.) Med., Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

**Anastasia A. Shoshina** – Medical Resident, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: Nastiatriff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9519-7373

**Svetlana N. Nasonova** – Cand. (Sci.) Med., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: dr.nasonova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0920-7417

**Marina A. Saidova** – D. (Sci.) Med., Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3233-1862

В течение нескольких лет наблюдается значительный рост числа пациентов с диагнозом амилоидоз сердца, обусловленный, в том числе, совершенствованием методов диагностики. Но, несмотря на значительный прогресс в этой области, все еще сохраняются трудности, связанные с постановкой диагноза, его типированием и дальнейшим лечением заболевания. Обширность клинической картины, отсутствие патогномичных симптомов затрудняют диагностику [1], что приводит к прогрессированию заболевания. Стоит отметить, что амилоидная кардиомиопатия (АК) остается недооцененной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), в особенности среди населения пожилого возраста. Примерно у 10% пациентов с ХСН с сохранной фракцией выброса ЛЖ в возрасте 75 лет и старше выявляется TTR-амилоидоз, количество случаев, выявленных в ходе аутопсического исследования, остается неизвестным [2].

На сегодняшний день известно более 30 типов амилоидоза, однако с поражением сердца в подавляющем большинстве протекает 2 типа амилоидоза: амилоидоз легких цепей (AL) и транстретиновый амилоидоз (ATTR) [3, 4]. ATTR-амилоидоз можно разделить на наследственную форму из-за мутации в молекуле транстретина (ATTR-m) и дикий тип (ATTR-wt), в котором мутация не идентифицирована и отложение амилоида происходит ввиду возрастных нарушений секреции тетрамеров транстретина печенью [5].

Именно поражение сердца является основной причиной заболеваемости и смертности при системном амилоидозе, независимо от основного патогенеза продукции амилоида [4], причем в большинстве случаев манифестация АК клинически проявляется быстро прогрессирующими явлениями СН. Заболевание может быть ассоциировано с различными типами ремоделирования сердца: по типу гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) или смешанному типу (ГКМП+РКМП) [6].

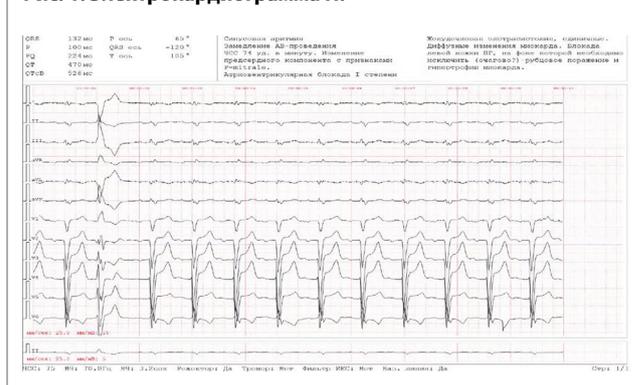
Нам видится интересным представить клинический случай пациента с наследственным типом транстретинового амилоидоза с поражением сердца, почек, печени, нервной системы, с выявленным редким вариантом p.Y89F в гене *TTR*, который ранее не описан в России.

### Клинический случай

Пациент П., 46 лет, впервые был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках (ходьбе до 50 м), отеки нижних конечностей, эпизоды учащенного сердцебиения и эпизоды пресинкопальных и синкопальных состояний. Семейный анамнез по кардиомиопатиям, ХСН у пациента не отягощен.

Из анамнеза известно, что впервые одышка стала беспокоить в 2018 г., с того же времени отмечал появление перебоев в работе сердца. Состояние постепенно ухудшалось, одышка

Рис. 1. Электрокардиограмма П.



прогрессировала, появились отеки нижних конечностей, и летом 2020 г. был госпитализирован в стационар по месту жительства с явлениями декомпенсации СН по обоим кругам кровообращения. Концентрация натрийуретического пептида NT-proBNP 3296,2 пг/мл. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) выявлено расширение предсердий, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выносящего тракта, снижение фракции выброса ЛЖ до 32%. В декабре 2020 г. госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» с направительным диагнозом ГКМП без обструкции выносящего тракта для решения вопроса о целесообразности имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

При поступлении состояние пациента средней тяжести. При объективном осмотре: кожные покровы обычной окраски, наблюдается цианоз губ. Вены шеи не набухшие. Обращает на себя внимание отечность голеностопных суставов, стоп с обеих сторон. Перкуторный звук над легочными полями ясный легочный, при аускультации дыхание жесткое, ослаблено в заднебоковых отделах, хрипов нет. Тоны сердца ясные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 68 уд/мин, патологических шумов не выявлено, акцент II тона над легочной артерией. Артериальное давление на обеих руках 110/60 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень увеличена, выступает на 2 см из-под реберной дуги, при пальпации безболезненная, гладкая.

По данным лабораторных исследований обращает на себя внимание повышение концентрации NT-proBNP до 360,3 пг/мл, гипербилирубинемия 39,3 мкмоль/л.

Пациенту выполнены стандартные рутинные исследования. Данные электрокардиограммы представлены на рис. 1. Для оценки нарушений ритма и проводимости сердца, а также учитывая указания в анамнезе на пробежки желудочковой тахикардии, выполнено суточное мониторирование электрокардиограммы. Ритм синусовый с ЧСС 48–60–71 уд/мин. Одиночных желудочковых экстрасистол – 5849 (морфологических типов 3), по типу бигеминии 68 желудочковых экстрасистол, парных – 5.

**Аншелес Алексей Аркадьевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-2675-3276

**Мешков Алексей Николаевич** – д-р мед. наук, помощник ген. дир. по научной и клинической работе ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова»; рук. лаб. молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины»; проф. каф. наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0001-5989-6233

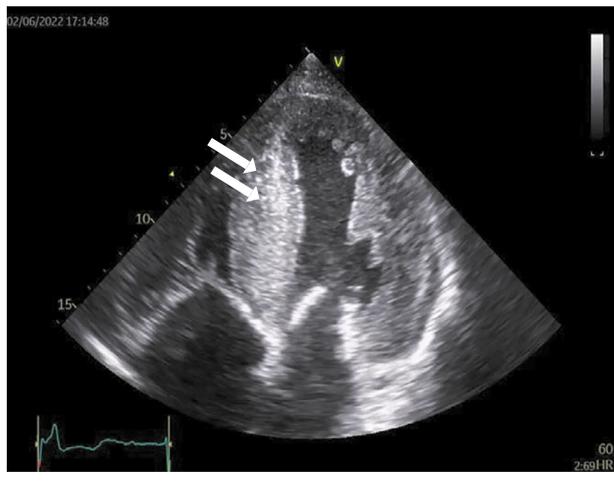
**Терещенко Сергей Николаевич** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-9234-6129

**Alexey A. Ansheles** – D. (Sci.) Med., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-2675-3276

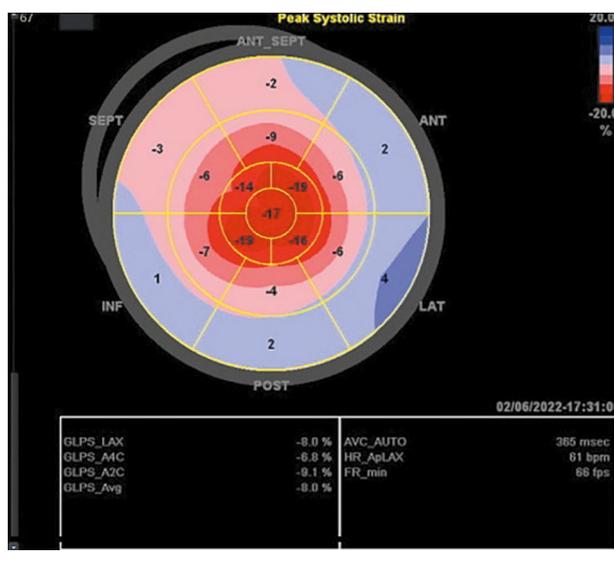
**Aleksei N. Meshkov** – D. (Sci.) Med., Chazov National Medical Research Center of Cardiology, National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Bochkov Research Centre for Medical Genetics. ORCID: 0000-0001-5989-6233

**Sergey N. Tereshchenko** – D. (Sci.) Med., Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

**Рис. 2. Двухмерная (В-режим) ЭхоКГ пациента П. Апикальное четырехкамерное сечение. Наблюдается значительное утолщение стенок ЛЖ с наличием мелких включений в межжелудочковой перегородке (указаны стрелками).**



**Рис. 3. Спекл-трекинг ЭхоКГ пациента П.**



Одиночных наджелудочковых экстрасистол – 453, парных – 2, 3 пробежки наджелудочковой тахикардии (макс. 5 комплексов, макс. ЧСС до 88 уд/мин). Зарегистрировано 16 пауз, максимально до 2092 мс. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени, блокада левой ножки пучка Гиса.

При ЭхоКГ (табл. 1) выявлено расширение полостей обоих предсердий, уменьшение полости ЛЖ, умеренное снижение глобальной сократимости ЛЖ, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, нарушение диастолической функции по рестриктивному типу с повышением давления наполнения 3-й степени. Выраженная «зернистость» миокарда (рис. 2). На основании совокупности таких признаков, как утолщение миокарда при отсутствии анамнеза артериальной гипертензии, рестриктивный тип нарушения диастолической функции, умеренное снижение глобальной сократимости сердца с незначительным уменьшением полости ЛЖ, «зернистости» миокарда, а также снижение вольтажа от стандартных отведений по данным электрокардиографии, была вынесена гипотеза о наличии АК.

Для подтверждения гипотезы выполнена спекл-трекинг ЭхоКГ (Speckle Tracking Imaging) с целью оценки деформации миокарда. Выявлено выраженное снижение деформации миокарда базальных и средних сегментов ЛЖ с отно-

**Таблица 1. Данные ЭхоКГ-исследования П.**

Показатель	Значение
ЛП	5,0 см, объем 98 мл
ПП	25 см <sup>2</sup>
КДР ЛЖ	4,6 см
КСР ЛЖ	3,7 см
ФВ ЛЖ	40–42%
МЖП	3,0–3,2 см (базальные сегменты), до 2,5 см (средние сегменты)
ЗСЛЖ	2,0–2,2 см
Диастолическая функция	Диастолическая дисфункция 3-й степени (E 73 см/с, E/A МК 2,6, Em I=5, Ems=3)

Примечание. ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ.

сительно сохраненной деформацией миокарда в области верхушки (рис. 3) – характерная картина для амилоидоза сердца (индекс GLS aver=-6,5%, N<-20%).

Согласно современным рекомендациям по диагностике АК «золотым стандартом» является проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием гадолинием, особенно при изолированном поражении сердца [7]. Однако у данного пациента имелись абсолютные противопоказания – ранее ему был выполнен внутрикостный остеосинтез костей предплечья металлическим стержнем, вследствие чего проведение исследования не представлялось возможным.

Следующей целью после подтверждения диагноза амилоидоза является его типирование. От этого зависит дальнейшее назначение специфической терапии, схемы которой кардинально различаются у AL- (химиотерапия) и TTR-амилоидоза (селективный стабилизатор транстиретины). Одним из важных исследований, позволяющих типировать амилоидоз, является скинтиграфия миокарда с <sup>99m</sup>Tc – пирофосфатом технеция. В рамках исследования оценивается накопление радиоизотопов (РФИ) в миокарде относительно костной ткани, на основании чего оценивается степень накопления РФИ: 2 и 3-я степени (grade 2, grade 3) с высокой вероятностью указывают на TTR-амилоидоз [8].

По результатам исследования данного пациента: на скинтиграммах, выполненных в 3 стандартных проекциях, костные структуры не визуализируются. Определяется интенсивное тотальное накопление РФИ в миокарде ЛЖ и правого желудочка. Соотношение накопления РФИ в миокарде относительно накопления в контрлатеральной зоне 2,5 (соотношение больше, чем 1,5, характерно для ATTR-амилоидоза); рис. 4. При оценке скинтиграмм в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) визуализируется интенсивное накопление РФИ во всем миокарде ЛЖ, в том числе в проекции папиллярных мышц (признак гипертрофии ЛЖ), grade 3 (рис. 5).

С целью исключения AL-амилоидоза исследована сыворотка и моча пациента на наличие легких цепей иммуноглобулинов. Результат был отрицательный.

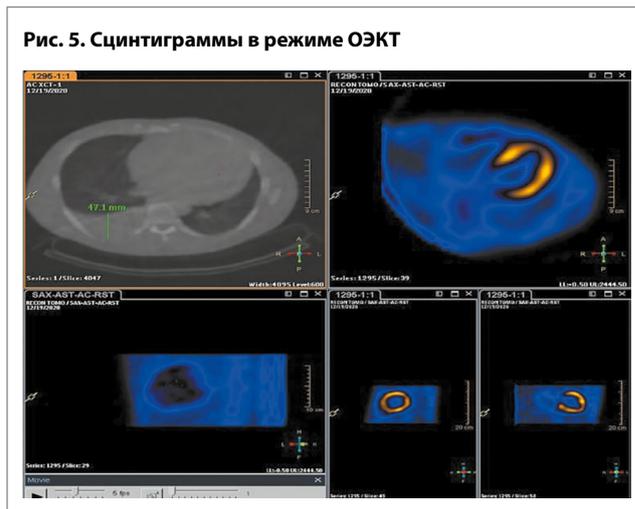
С целью морфологического уточнения диагноза проведена биопсия двенадцатиперстной кишки, которая подтвердила наличие депозитов амилоида. Согласно консенсусному алгоритму неинвазивной диагностики амилоидоза сердца [9] у пациентов с характерными признаками амилоидоза по данным ЭхоКГ/МРТ, Grade 2/3 по данным ОЭКТ и без клональных аномалий диагноз ATTR-амилоидоза может считаться установленным без проведения эндомикардиальной биопсии миокарда.

Таким образом, был сформулирован диагноз: транстиретиновая АК. Нарушения ритма и проводимости сердца: пароксизмальная форма фибрилляции-трепетания

Рис. 4. Планарная сцинтиграмма П.



Рис. 5. Сцинтиграммы в режиме ОЭКТ



предсердий, частая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, блокада левой ножки пучка Гиса, атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени. ХСН IIБ стадии, III функционального класса.

Несмотря на отсутствие отягощенного семейного анамнеза пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования всей кодирующей последовательности и областей экзон-интронных соединений гена *TTR*. В результате анализа выявлен один вероятно-патогенный вариант нуклеотидной последовательности chr18:29175148 \_A/T (GRCh37 - hg19) [NM\_000371.4:c.266A>T; NP\_000362.1:p.Tyr89Phe(p.Y89F, устаревшее название p.Y69F)] в гетерозиготном состоянии.

Учитывая наличие у пациента подтвержденного варианта *TTR*-амилоидоза, ему назначен тафамидис в дозе 61 мг по жизненным показаниям для замедления дальнейшего прогрессирования заболевания. Было рекомендовано дальнейшее диспансерное наблюдение и проведение генетического исследования членов семьи для выявления или исключения у них данного варианта в гене транстиретина.

## Заключение

Данный клинический пример демонстрирует трудности диагностики АК, длительный период между появлением первых симптомов заболевания до постановки диагноза, поскольку заболевание может протекать под масками различных патологий. Выявление амилоидоза на ранней стадии позволяет как можно раньше начать специфическую терапию, что дает возможность существенно замедлить процесс отложения депозитов амилоида в органах-мишенях и улучшает прогноз пациентов [1].

В представленном клиническом случае с момента клинической манифестации заболевания до верификации диагноза прошло 2 года, что демонстрирует быстроту течения и прогрессирования АК. Осведомленность и настойчивость врачей первичного звена относительно амилоидоза сердца, направление в экспертные и многопрофильные центры [2] – важные критерии своевременной диагностики.

Молекулярно-генетическое исследование является важным этапом типирования амилоидоза сердца. В представленном клиническом случае у пациента с подтвержденным системным амилоидозом с поражением сердца выявлен вероятно-патогенный вариант (по классификации ACMG2015) p.Y89F в гене *TTR*. Данный вариант не зарегистрирован в выборке регистра пациентов с наслед-

ственными формами амилоидоза (информация доступна на сайте <http://www.amyloidosismutations.com/attr.html>). По данным литературных источников отсутствует описание пациентов с амилоидозом с этим вариантом на территории Российской Федерации. Однако имеются данные о двух подтвержденных случаях выявления варианта p.Y89F в гене *TTR* у больных амилоидозом на территории Соединенных Штатов Америки и Великобритании [10, 11], и это подтверждает каузальность данного варианта.

При выявлении наследственных форм амилоидоза следует проводить молекулярно-генетическое исследование не только у пациента (с целью подтверждения диагноза *ATTR*), но и, при выявлении причинного варианта у пробаанда, – у всех членов его семьи для разработки дальнейшего диспансерного наблюдения для родственников с подтвержденным вариантом.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и фотографий.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

- Насонова С.Н., Жиров И.В., Магомедов М.М., и др. Опыт применения тафамидиса у пациентки с транстиретиновым амилоидозом. *Кардиология*. 2020;60(3):155-60 [Nasonova SN, Zhirov IV, Magomedov MM, et al. Experience with tafamidis in a patient with transthyretin amyloidosis. *Kardiologiya*. 2020;60(3):155-60 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2020.3.n824

2. Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, et al. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J.* 2019;27:525-36. DOI:10.1007/s12471-019-1299-1
3. de Marneffe N, Dulgheru R, Ancion A, et al. Cardiac amyloidosis: a review of the literature. *Acta Cardiol.* 2022;77(8):683-92. DOI:10.1080/00015385.2021.1992990
4. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond).* 2018;18(Suppl. 2):s30-5. DOI:10.7861/clinmedicine.18-2-s30
5. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012;126(10):1286-300. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915
6. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Моисеева О.М., и др. Практические рекомендации по диагностике транстиретиновой амилоидной кардиомиопатии (ATTR-КМП или транстиретинового амилоидоза сердца). *Терапевтический архив.* 2022;94(4):584-95 [Tereshchenko SN, Zhirov IV, Moiseeva OM, et al. Practical guidelines for the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM or transthyretin cardiac amyloidosis). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(4):584-95 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201465
7. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2020;6(4):351-61. DOI:10.1016/j.jacep.2020.01.004
8. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Therapy.* 2020;29(1):13-24 (in Russian)]. DOI:10.32756/0869-5490-2020-1-13-24
9. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol.* 2019;26(6):2065-123. DOI:10.1007/s12350-019-01760-6. Erratum in: *J Nucl Cardiol.* 2021;28(4):1761-62. PMID: 31468376.
10. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2799-806. DOI:10.1093/eurheartj/ehx589
11. Fontana M, Martinez-Naharro A, Chacko L, et al. Reduction in CMR Derived Extracellular Volume With Patisiran Indicates Cardiac Amyloid Regression. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2021;14(1):189-99. DOI:10.1016/j.jcmg.2020.07.043

**Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.03.2023**



OMNIDOCTOR.RU