

CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №10, 2023

VOL. 25, No. 10, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И СОСУДОВ

CARDIOVASCULAR DISEASES

Клинический случай синдрома такоцубо

■ Предикторы эффективности антиаритмиков IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий

■ Полиморфизм гена фактора некроза опухоли у пациентов с атеросклерозом

■ Молекулярные механизмы воспаления при развитии сердечной недостаточности

■ Эндоваскулярное лечение аневризм брюшной аорты с применением фенестрированных эндографтов

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 25, №10, 2023

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, №10

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

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

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

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

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

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. 10, 2023

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. 10

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

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

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)
a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:
subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Yulia Astrakhantseva

Design and Layout:
Sergey Sirotnin

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.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)
 Косяков 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)
 Свистушкин 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)
 Ушкалова 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)
 Щербakov 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)
 Сеницын 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)
 Семилгазова 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)
 Забилов 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. Likhterman, 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

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай классического верифицированного синдрома такоцубо

С.П. Семитко, И.Е. Чернышева, А.Н. Рогатова, Е.И. Василенко, О.Б. Лапочкина, И.М. Курочкина, Н.В. Кучкина, Н.Л. Баяндин, Н.В. Церетели, Д.Г. Иоселиани, В.В. Фомин

655

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий

М.А. Халикова, Д.А. Царегородцев, М.М. Берая, А.В. Седов

661

ОБЗОР

Роль интерлейкина-27 при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях

А.М. Алиева, Н.В. Теплова, Е.В. Резник, Л.Р. Саракеева, А.М. Рахаев, Д.А. Эльмурзаева, М.И. Аккиев, М.Я. Шаваева, М.А. Аккиева, И.Г. Никитин

668

ОБЗОР

Полиморфизм гена фактора некроза опухоли rs1800629 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: обзор литературы

Е.В. Хазова, О.В. Булашова, Е.В. Валеева

674

ОБЗОР

Молекулярные механизмы воспаления при развитии сердечной недостаточности

Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, А.З. Рахимов, Л.С. Шахназарян, Ф.Р. Акилджонов

679

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Коморбидные состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра хронической сердечной недостаточности в Тюменской области)

А.А. Айрапетян, Н.В. Лазарева, О.М. Рейтблат, Е.М. Межионов, Е.В. Сорокин, Ю.Ш. Принтс, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко, С.А. Бойцов

685

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Различие генетических полиморфизмов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием или наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Т.С. Свёклина, С.Б. Шустов, С.Н. Колюбаева, А.Н. Кучмин, В.А. Козлов, Ю.Ш. Халимов, В.В. Коняев

693

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Эндоваскулярное лечение аневризм брюшной аорты с применением фенестрированных эндографтов, изготовленных под заказ компанией-производителем

С.А. Абугов, Г.С. Власко, Р.С. Поляков, М.В. Пурецкий, Г.В. Марданян, А.А. Пиркова, Д.А. Карамян, Ш.Г. Чаргазия, К.А. Кур-ипа

698

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности нефрэктомии гемодиализ-зависимых пациентов. Опыт регионального центра

М.А. Фирсов, П.А. Симонов, С.В. Сорсунов, С.В. Ивлиев, Т.А. Гаркуша, Е.А. Безруков

703

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эффективность и переносимость фиксированных комбинаций телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и без метаболических нарушений

Д.А. Напалков от имени участников исследования SMAR

709

Contents

CASE REPORT

Verified case of classical takotsubo syndrome

Sergey P. Semitko, Irina E. Chernysheva, Anna N. Rogatova, Elena I. Vasilenko, Olga B. Lapochkina, Irina M. Kurochkina, Natalia V. Kuchkina, Nikolay L. Bayandin, Nino V. Tsereteli, David G. Ioseliani, Victor V. Fomin 655

ORIGINAL ARTICLE

Predictors of class IC antiarrhythmic drugs efficacy in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation

Manizha A. Khalikova, Dmitrii A. Tsaregorodtsev, Maka M. Beraya, Alexey V. Sedov 661

REVIEW

The role of interleukin-27 in atherosclerotic cardiovascular diseases

Amina M. Alieva, Natalya V. Teplova, Elena V. Reznik, Leyla R. Sarakaeva, Alik M. Rahaev, Dzhannet A. Elmurzaeva, Makhty I. Akkiev, Madina Ya. Shavaeva, Maryana A. Akkieva, Igor G. Nikitin 668

REVIEW

Tumor necrosis factor gene polymorphism rs1800629 in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases

Elena V. Khazova, Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva 674

REVIEW

Molecular mechanisms of inflammation in the development of heart failure

Yuri I. Buziashvili, Elmira U. Asymbekova, Elvina F. Tugeeva, Akmal Z. Rakhimov, Lusine S. Shahnazaryan, Firdavsdzhon R. Akildzhonov 679

ORIGINAL ARTICLE

Comorbid conditions in patients with chronic heart failure (according to the registry of chronic heart failure in the Tyumen region)

Anna A. Airapetian, Natalia V. Lazareva, Oleg M. Reitblat, Evgeny M. Mezhonov, Evgeny V. Sorokin, Yulia Sh. Prints, Igor V. Zhirov, Sergey N. Tereshchenko, Sergey A. Boytsov 685

ORIGINAL ARTICLE

Difference of genetic polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus with absence or presence of chronic heart failure with preserved ejection fraction

Tatiana S. Sveklina, Sergei B. Shustov, Svetlana N. Kolyubaeva, Alexei N. Kuchmin, Vadim A. Kozlov, Yuri Sh. Khalimov, Vladislav V. Konyaev 693

CASE REPORT

Endovascular aneurysm repair using fenestrated endoprostheses made to order from the manufacturer

Sergey A. Abugov, Gordey S. Vlasko, Roman S. Polyakov, Mikhail V. Puretskiy, Gayk V. Mardanyan, Aleksandra A. Pirkova, Dzhul'etta A. Karamyan, Shota G. Chargaziya, Kiazim A. Kur-ipa 698

ORIGINAL ARTICLE

Features of nephrectomy hemodialysis dependent patients. Experience of the regional center

Mikhail A. Firsov, Pavel A. Simonov, Sergey V. Sorsunov, Sergei V. Ivliev, Tatyana A. Garkusha, Eugene A. Bezrukov 703

ORIGINAL ARTICLE

Effectiveness and tolerability of fixed-dose combinations of telmisartan in patients with hypertension with metabolic syndrome and without metabolic changes

Dmitry A. Napalkov on behalf of the SMART study participants 709

Клинический случай классического верифицированного синдрома такоцубо

С.П. Семитко^{✉1}, И.Е. Чернышева¹, А.Н. Рогатова¹, Е.И. Василенко¹, О.Б. Лапочкина¹, И.М. Курочкина¹, Н.В. Кучкина¹, Н.Л. Баяндин², Н.В. Церетели¹, Д.Г. Иоселиани¹, В.В. Фомин¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

В России наиболее частой причиной обращения в медицинские учреждения являются болезни сердечно-сосудистой системы. Согласно данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи в России ежедневно госпитализируются по каналу скорой медицинской помощи порядка 400 тыс. пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром». В 2% случаев у пациентов с таким направительным диагнозом диагностируется стресс-индуцированная кардиомиопатия. В статье описывается клиническое наблюдение синдрома такоцубо на фоне эмоционального стресса, индуцированного стоматологической операцией.

Ключевые слова: синдром такоцубо, стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром апикального баллонирования, сцинтиграфия миокарда
Для цитирования: Семитко С.П., Чернышева И.Е., Рогатова А.Н., Василенко Е.И., Лапочкина О.Б., Курочкина И.М., Кучкина Н.В., Баяндин Н.Л., Церетели Н.В., Иоселиани Д.Г., Фомин В.В. Клинический случай классического верифицированного синдрома такоцубо. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):655–660. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202383

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Verified case of classical takotsubo syndrome. Case report

Sergey P. Semitko^{✉1}, Irina E. Chernysheva¹, Anna N. Rogatova¹, Elena I. Vasilenko¹, Olga B. Lapochkina¹, Irina M. Kurochkina¹, Natalia V. Kuchkina¹, Nikolay L. Bayandin², Nino V. Tsereteli¹, David G. Ioseliani¹, Victor V. Fomin¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Filatov City Clinical Hospital No.15, Moscow, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases are the most common cause for references to the medical institution in Russia. According to the date of the National research and practical society of emergency medical care, every day about 400 thousands of Russian patients with the diagnosis of “acute coronary syndrome” are admitted to the hospitals through the emergency care services. Stress-induced cardiomyopathy is diagnosed in 2% of patients with referral diagnosis. The authors present a case of Takotsubo syndrome developed in the settings of emotional stress induced by a dental intervention.

Keywords: takotsubo syndrome, stress-induced cardiomyopathy, apical ballooning syndrome, myocardial scintigraphy

For citation: Semitko SP, Chernysheva IE, Rogatova AN, Vasilenko EI, Lapochkina OB, Kurochkina IM, Kuchkina NV, Bayandin NL, Tsereteli NV, Ioseliani DG, Fomin VV. Verified case of classical takotsubo syndrome. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):655–660. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202383

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по мед. части и клинико-экспертной работе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-кардиолог высшей квалификационной категории. ORCID: 0000-0003-3269-541X

Рогатова Анна Николаевна – зав. отд-нием функциональной диагностики Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-0187-2516

Василенко Елена Игоревна – канд. мед. наук, зав. радионуклидным диагностическим отд-нием Университетской клин. больницы № 1, ассистент каф. лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2572-3438

Лапочкина Ольга Борисовна – зав. кардиологическим отд-нием с палатой реанимации и интенсивной терапии для больных с острым коронарным синдромом Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0006-8311-1743

[✉]**Sergey P. Semitko** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Irina E. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-3269-541X

Anna N. Rogatova – Department Head, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-0187-2516

Elena I. Vasilenko – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2572-3438

Olga B. Lapochkina – Department Head, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0006-8311-1743

Введение

Синдром такоцубо – СТ (синдром «разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром апикального баллонирования) – это состояние, при котором возникает острая обратимая апикальная дисфункция левого желудочка (ЛЖ) на фоне отсутствия обструктивного поражения коронарных артерий (КА), которое сопровождается изменениями электрокардиограммы, похожими на инфаркт миокарда (ИМ) [1, 2]. Фундаментом для развития данного заболевания является гибернация миокарда, зона которой выходит за пределы области кровоснабжения одной КА [3]. Характерными кардиоспецифическими маркерами СТ являются умеренное повышение уровня сердечного тропонина и значительное повышение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP). Кроме того, у большинства пациентов по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) наблюдается систолическое расширение верхушки ЛЖ с сопутствующим сокращением основания, напоминающее ловушку для осьминога (takotsubo) [4].

Считается, что данное заболевание встречается преимущественно среди женщин, находящихся в постменопаузе. Однако в редких случаях развитие болезни наблюдали у мужчин и молодых девушек. Провоцирующим фактором развития СТ является физический и/или психоэмоциональный стресс, который способствует выбросу плазменных и тканевых катехоламинов, в частности высвобождению норадреналина из адренергических нервных волокон симпатической нервной системы, максимальная концентрация которых определяется в области апикальных отделов ЛЖ [2, 5]. Однако ряд исследований показывает, что отсутствие триггера не исключает развития данного состояния [6, 7].

До настоящего времени единого мнения специалистов относительно основного механизма развития СТ нет. Ряд авторов считают, что коронарная микрососудистая дисфункция может быть провоцирующей причиной развития СТ, приводящей к дисбалансу между миокардиальным кровотоком и потребностью миокарда в кислороде [4].

Зачастую СТ имеет относительно благоприятный прогноз. Однако он зависит от объема повреждения миокарда. По данным ряда регистров, внутрибольничная летальность в острой фазе заболевания может варьироваться от 2 до 6% [8].

Стоит помнить, что в остром периоде данного заболевания встречаются такие осложнения, как нарушения ритма и проводимости сердца, перикардит, левожелудочковая недостаточность, режес кардиогенный шок, отек легких, разрыв миокарда и внезапная смерть. Поэтому необходимо проведение тщательной дифференциальной диагностики у пациентов с направительным диагнозом «острый коронарный синдром» (ОКС) [9–11]. В случае успешного лечения в остром периоде благоприятный долгосрочный прогноз ожидается у подавляющего большинства пациентов [12]. Функция миокарда может начать восстанавливаться уже через несколько дней и полностью восстановиться через 4–6 нед.

В настоящее время считается, что тактика ведения пациентов с СТ, госпитализированных с подозрением на ОКС, должна соответствовать протоколу ведения больных с ИМ, пока острая коронарная патология не исключена. Однако следует отметить, что применение инотропных и вазопрессорных препаратов (добутамин, дофамин, норадреналин, адреналин, милринон, изопреналин) не показано при СТ. Существующие данные свидетельствуют о том, что катехоламины сами по себе могут вызывать развитие СТ, усугублять острую обструкцию выносящего тракта ЛЖ и замедлять спонтанное восстановление сократительной способности миокарда [8].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению СТ, медикаментозная терапия включает стандартные препараты, используемые при сердечной недостаточности, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики и β -адреноблокаторы, а также антиагреганты [13, 14]. Ряд авторов, анализируя эффективность терапии при СТ, пришли к выводу, что применение ингибиторов АПФ связано с улучшением выживаемости в течение 1 года, в отличие от β -адреноблокаторов, назначение которых не привело к каким-либо преимуществам в отношении этого критерия [5].

Курочкина Ирина Михайловна – аспирант каф. интервенционной кардиоангиологии Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-терапевт, кардиолог. ORCID: 0000-0002-0010-3961

Кучкина Наталья Владимировна – канд. биол. наук, зав. клин.-биохимической лаб. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7605-5302

Баяндин Николай Леонардович – д-р мед. наук, проф., зав. кардиохирургическим отд-нием «ГКБ №15 им. О.М. Филатова». ORCID: 0000-0002-9199-5669

Церетели Нино Владимировна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1517-5244

Иоселиани Давид Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, почетный дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6425-7428

Фомин Виктор Викторович – акад., чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по научно-исследовательской и клин. работе, дир. клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова, зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Irina M. Kurochkina – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-0010-3961

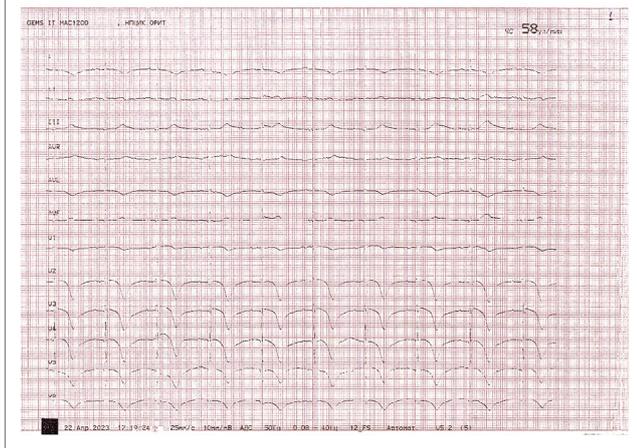
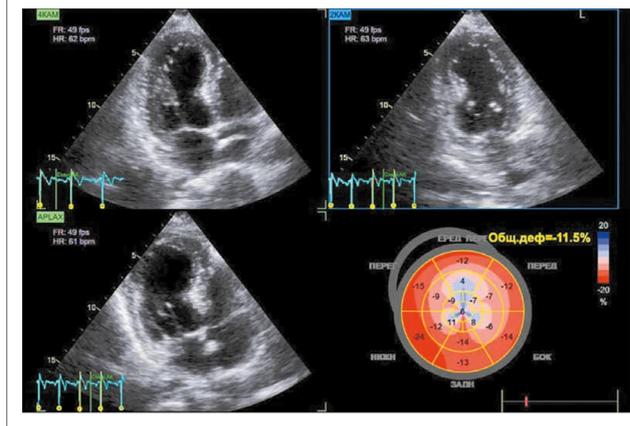
Natalia V. Kuchkina – Cand. Sci. (Biol.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7605-5302

Nikolay L. Bayandin – D. Sci. (Med.), Prof., Filatov City Clinical Hospital No. 15. ORCID: 0000-0002-9199-5669

Nino V. Tsereteli – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1517-5244

David G. Ioseliani – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-6425-7428

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

Рис. 1. Электрокардиограмма при поступлении в стационар.**Рис. 2. Эхокардиограмма при поступлении в стационар.**

Клиническое наблюдение

В приемное отделение Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии по каналу скорой медицинской помощи была госпитализирована пациентка Д. 74 лет с жалобами на интенсивные давящие боли за грудной, возникающие без четкой связи с физической нагрузкой, на одышку при незначительной физической нагрузке (ходьба до 400 м). Пациентка четко связывала появление данного состояния с экстракцией зуба у врача-стоматолога накануне.

В анамнезе: в течение длительного времени отмечала повышение артериального давления (АД) максимально до 170/100 мм рт. ст., адаптирована к 120/80 мм рт. ст. АД контролирует, гипотензивные препараты принимает регулярно. Данные о ранее перенесенных остром ИМ (ОИМ), остром нарушении мозгового кровообращения не получены. Наследственность отягощена по гипертонической болезни. При осмотре: состояние пациентки средней тяжести, рост 158 см, вес 62 кг, индекс массы тела 24,84 кг/м², телосложение нормостеническое, кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 67 уд/мин. АД на правой руке – 120/70 мм рт. ст., АД на левой руке – 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, размеры печени не увеличены. Физиологические отправления в норме. Периферических отеков нет.

По результатам электрокардиографии (ЭКГ) при поступлении регистрировался синусовый ритм с ЧСС 58 уд/мин, отмечались глубокие отрицательные зубцы Т в отведениях с V₁ по V₆, I и aVL; интервал P–Q – 160 мс, интервал Q–T удлинены – 560 мс, нормальное положение электрической оси сердца (рис. 1).

В результате осмотра, с учетом анамнеза заболевания и данных инструментальных методов исследования, пациентку госпитализировали в кардиологическое отделение с палатами интенсивной терапии для больных с ОКС с направительным диагнозом ОКС без подъема сегмента ST.

В экстренном порядке провели исследование крови на кардиоспецифические маркеры, общеклинический и биохимический анализы крови, определение уровня NT-proBNP, выполнили ЭхоКГ, а также диагностическую коронароангиографию (КАГ). По лабораторным данным уровень тропонина I составил 0,28 нг/мл (референсные значения <0,4 нг/мл), отмечалось значительное повышение уровня NT-proBNP – до 4065 пг/мл (референсные значения <125 пг/мл). Остальные клинические анализы крови в пределах референсных значений.

Рис. 3. Селективная КАГ при поступлении в стационар.

По результатам ЭхоКГ выявили снижение систолической функции в области верхушки и всех апикальных сегментов по типу дискинезии. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ составила 46%, а глобальная продольная деформация (GLS) превышает -15%: GLS=-11,2% при норме менее -15%. Конечный диастолический размер ЛЖ – 4,49 см, конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 101 мл, конечный систолический размер ЛЖ – 3,1 см, конечный систолический объем (КСО) ЛЖ – 51 мл, также определена выраженная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 16 мм, толщина задней стенки ЛЖ – 13 мм, толщина верхушки и боковой стенки – 13 мм, индекс массы миокарда – 160 г/м², масса миокарда – 261 г). Отмечены признаки нарушения диастолической функции ЛЖ по типу нарушения релаксации со снижением подвижности кольца митрального клапана (латеральный e' = 0,03 м/с и перегородочный e' = 0,04 м/с). Диастолическая дисфункция 1-го типа. Соотношение скорости пиков раннего и позднего наполнения ЛЖ (E/A) равно 0,4 (рис. 2).

По результатам селективной КАГ – правый тип коронарного кровоснабжения, ствол левой КА обычно развит, без гемодинамически значимого стенозирования. Передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ), огибающая ветвь (ОВ) и правая КА диффузно изменены на всем протяжении без гемодинамически значимого стенозирования. Отмечалось выраженное замедление антеградного кровотока, тотально по всему коронарному руслу. Syntax=0 (рис. 3).

Принимая во внимание наличие специфических зон нарушения локальной сократимости, концентрическую гипертрофию ЛЖ с диффузным мелкозернистым свечением миокарда, интактные КА на фоне нормальных показателей тропонина I и высокого уровня NT-proBNP, определили векторы дальнейшего дообследования пациентки в рамках заболеваний СТ и АТТР-амилоидоз. С целью диагностики амилоидоза с помощью ЭхоКГ оценивали диастолическую

Рис. 4. Диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушения релаксации.

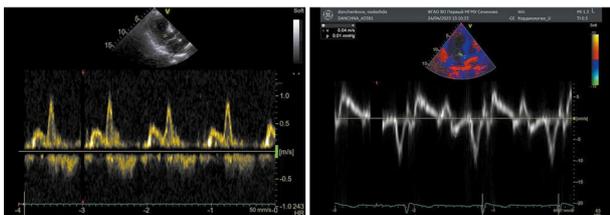


Рис. 5. Планарное сканирование и ОФЭКТ-КТ органов грудной клетки без контрастирования.

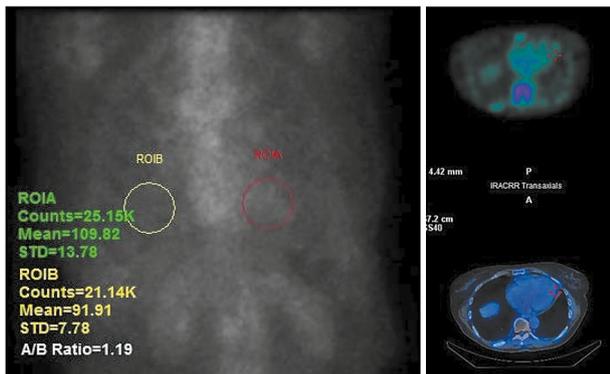


Рис. 6. Планарная скintiграфия миокарда и ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc-пирофосфатом для диагностики АТТР-амилоидоза.

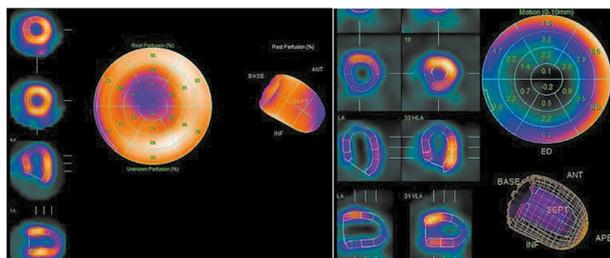
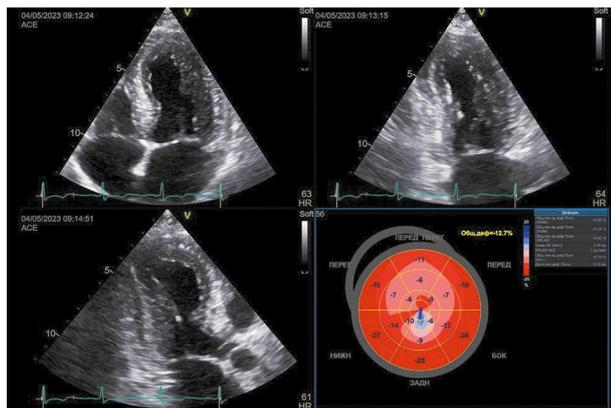
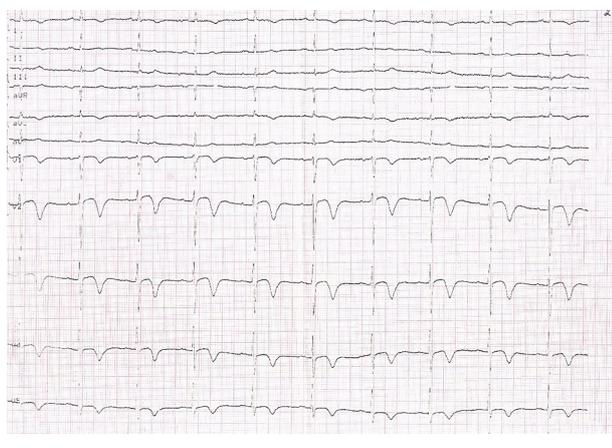


Рис. 8. Эхокардиограмма на 10-е сутки госпитализации.**Рис. 9. Электрокардиограмма через 1 мес после выписки из стационара.**

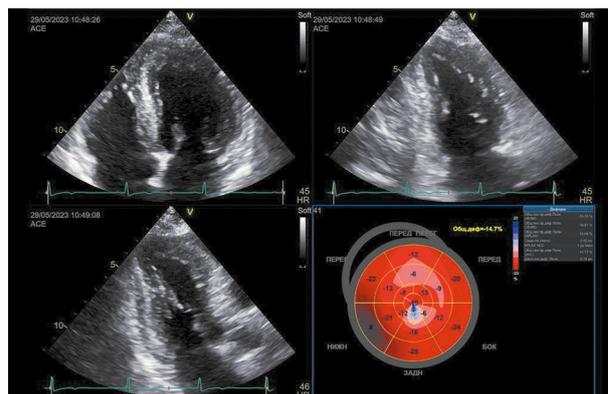
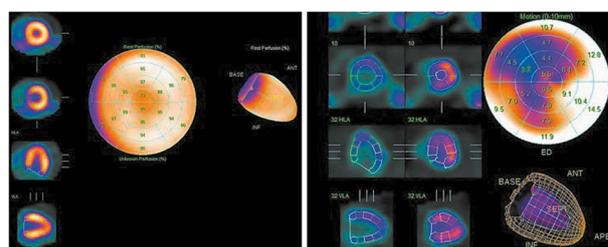
По данным ЭхоКГ – положительная динамика в виде увеличения ФВ ЛЖ до 59% (по Simpson). Сохранился гипокинез апикальных сегментов передне-перегородочной стенки и межжелудочковой перегородки, в остальных сегментах отмечался нормокинез. Регистрировалась положительная динамика показателя GLS: уменьшение с -11,2% до -14,5%, при норме менее -15% (рис. 8).

По результатам лабораторных исследований отмечено снижение уровня NT-proBNP с 4065 до 3185 пг/мл.

Учитывая положительную динамику клинических, лабораторных и инструментальных результатов обследования, коррекцию назначенной терапии не проводили. Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендацией проведения повторного обследования через 1 мес.

К назначенному сроку пациентка отмечала значительное улучшение состояния, жалоб на боли за грудиной и одышку не предъявляла. Повторное обследование показало дальнейшее снижение уровня NT-proBNP с 3185 до 1800 пг/мл. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 59 уд/мин, уменьшение глубины отрицательных зубцов T в отведениях V_1-V_6 , интервал $P-Q$ – 186 мс, интервал $Q-T$ – 480 мс, нормальное положение электрической оси сердца (рис. 9).

По результатам ЭхоКГ глобальная сократительная функция миокарда ЛЖ удовлетворительная. ФВ ЛЖ составила 63%, GLS – -14,7%, конечный диастолический размер ЛЖ – 4,7 см, КДО ЛЖ – 82 мл, конечный систолический размер ЛЖ – 3,1 см, КСО ЛЖ – 29 мл. Определялся локальный незначительный гипокинез апикального сегмента передне-перегородочной стенки (рис. 10).

Рис. 10. Эхокардиограмма через 1 мес после выписки из стационара.**Рис. 11. Результаты ОФЭКТ-КТ спустя 1 мес после выписки.**

На фоне проводимой терапии повторно выполнили перфузионную ОФЭКТ-КТ по аналогичному протоколу. По результатам радионуклидного исследования накопление РПФ в миокарде однородное, равномерное, ранее выявленный дефект перфузии миокарда ЛЖ более не визуализировался. Глобальная сократительная функция улучшилась. ФВ ЛЖ с 43% повысилась до 75%, начальный гипокинез зафиксирован исключительно в верхушечных и средних сегментах передне-перегородочной стенки ЛЖ (рис. 11).

Заключение

Жалобы пациентки, клиническая картина, а также зарегистрированные изменения на ЭКГ давали основания заподозрить диагноз ОИМ соответствующей локализации. Однако по результатам дополнительных лабораторно-инструментальных исследований выявили характерную ЭхоКГ-картину в виде значительного снижения ФВ ЛЖ с появлением зон нарушенной локальной сократимости в области верхушки ЛЖ, отсутствие обструктивного поражения КА по результатам КАГ, высокий уровень NT-proBNP при нормальных показателях тропонина I. Все это, а также четкая связь со стрессом позволили заподозрить наличие у пациентки стресс-индуцированной кардиомиопатии, что было подтверждено дополнительными методами исследования – ОФЭКТ-КТ. Следует отметить, что ОФЭКТ-КТ позволяет с большой долей вероятности диагностировать наличие у пациентов СТ. В дальнейшем диагноз был подтвержден характерной положительной динамикой по данным ЭКГ, ЭхоКГ и ОФЭКТ-КТ на 10-е сутки после поступления в стационар и на 30-е сутки после выписки.

Учитывая, что частота осложнений и смертей у пациентов с СТ сопоставима с аналогичными показателями у пациентов с ОКС, а тактика лечения определенных осложнений может отличаться от тактики лечения при ОКС, необходимо помнить о наличии такого, на первый взгляд, редко встречающегося заболевания, как СТ, и необходимости более тщательного подхода к дифференциальной диагностике ОКС на всех этапах оказания медицинской помощи.

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. Пациентка подписала 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

- Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27. DOI:10.1002/ejhf.424
- Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy – a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(1):22-9. DOI:10.1038/ncpcardio1066
- Шмоткина А.О., Шилова А.С., Гилярова Е.М., и др. Синдром такоцубо у пациентов в критическом состоянии: современное представление о проблеме и опыт многопрофильного московского стационара. *Анестезиология и реаниматология.* 2019;(1):44-9 [Shmotkina AO, Shilova AS, Giliarova EM, et al. Takotsubo syndrome in critically ill patients in a Moscow multi-field hospital. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology (Anesteziologiya i Reanimatologiya).* 2019;(1):44-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology201901144
- Dong F, Yin L, Sisakian H, et al. Takotsubo syndrome is a coronary microvascular disease: experimental evidence. *Eur Heart J.* 2023;44(24):2244-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehad274
- Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 2005;352(6):539-48. DOI:10.1056/NEJMoa043046
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2015;373(10):929-38. DOI:10.1056/NEJMoa1406761
- Болдуева С.А., Евдокимов Д.С. Кардиомиопатия такоцубо. Обзор данных литературы: понятие, эпидемиология, патогенез. Часть I. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(35):4993 [Boldueva SA, Evdokimov DS. Takotsubo cardiomyopathy. Literature review: concept, epidemiology, pathogenesis. Part I. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(35):4993 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2022-4993
- Шилова А.С., Шмоткина А.О., Яфарова А.А., Гиляров М.Ю. Синдром такоцубо: современные представления о патогенезе, распространенности и прогнозе. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018;14(4):598-604. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-takotsubo-sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-rasprostranennosti-i-prognoze> Ссылка активна на 9.10.2023 [Shilova AS, Shmotkina AO, Yafarova AA, Gilyarov MYu. Takotsubo Syndrome: Contemporary Views on the Pathogenesis, Prevalence and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(4):598-604. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-takotsubo-sovremennye-predstavleniya-o-patogeneze-rasprostranennosti-i-prognoze> Accessed: 9.10.2023 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-4-598-604
- Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., и др. Синдром такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия). *Архив патологии.* 2021;83(1):5-11 [Kakturskiy LV, Mikhaleva LM, Mishnev OD, et al. Takotsubo syndrome (stress-induced cardiomyopathy). *Arkh Patol.* 2021;83(1):5-11 (in Russian)]. DOI:10.17116/patol2021830115
- Лиманкина И.Н. Кардиомиопатия такоцубо. Вестник аритмологии. 2009;56:48-58 [Limankina IN. Tako tsubo cardiomyopathy. *Journal of Arrhythmology.* 2009;(56):48-58 (in Russian)].
- Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and thrombolysis in myocardial infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol.* 2004;94(3):343-6. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.04.030
- Кылбанова Е.С., Дайбаннурова С.С., Степанова Н.В., и др. Клинические случаи синдрома такоцубо. Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2020;20(3):21-7 [Kylbanova ES, Daybannurova SS, Stepanova NV, et al. Clinical cases of Takotsubo syndrome. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences.* 2020;20(3):21-7 (in Russian)]. DOI:10.25587/SVFU.2020.20.3.002
- Buja P, Zuin G, Di Pede F, et al. Long-term outcome and sex distribution across ages of left ventricular apical ballooning syndrome. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown).* 2008;9(9):905-9. DOI:10.2459/JCM.0b013e3282fec072
- Костянов И.Ю., Гасанова Г.И., Рогатова А.Н., и др. Клиническое наблюдение пациентки с кардиомиопатией такоцубо. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2016;(46/47):61-76 [Kostyanov IYu, Gasanova GI, Rogatova AN, et al. Clinical case of a female patient with takotsubo cardiomyopathy. *International Journal of Interventional Cardioangiologie.* 2016;(46/47):61-76 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий

М.А. Халикова[✉], Д.А. Царегородцев, М.М. Берая, А.В. Седов

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

Аннотация

Обоснование. Антиаритмические препараты (ААП) IC класса рекомендованы в качестве терапии 1-й линии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) без структурной патологии сердца наряду с катетерной изоляцией устьев легочных вен. Несмотря на предпринимавшиеся ранее попытки выявления предикторов эффективности, выбор между ААП IC класса чаще всего осуществляется эмпирически.

Цель. Найти предикторы эффективности ААП IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца.

Материалы и методы. В исследование включены 74 пациента (22 мужчины, 52 женщины, средний возраст 65 [57; 70] лет). Средняя частота пароксизмов ФП – в среднем 2 [0,4; 6,25] в месяц. Пациентам назначены ААП IC класса: лаптаконитина гидробромид (Ал – Аллапинин в дозировке 75 мг/сут или Аллафорте 50–100 мг/сут) назначен 26 пациентам, пропafenон (П) в дозировке 450–600 мг/сут – 25 пациентам, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид (этацизин – Э) в дозе 150 мг/сут – 23 пациентам. Пациенты разделены на группы в зависимости от эффективности терапии.

Результаты. В течение 12 мес на фоне приема ААП IC класса ФП не рецидивировала у 28 (37,8%) пациентов (группа Эфф+), у 46 (62,2%) больных антиаритмическая терапия оказалась неэффективна либо развились побочные эффекты, потребовавшие отмены ААП (группа Эфф-). Пороговое значение мощности замедления (DC), большее или равное 5 мс, с 79% чувствительностью и 77% специфичностью, предсказывало эффективность терапии ААП IC класса, отношение шансов – ОШ составило 12 (доверительный интервал – ДИ 3,07–49,5; $p < 0,0001$). В группе Ал показатель DC выше порогового значения 5,25 мс позволял предсказать увеличение шанса эффективности терапии в 7 раз (95% ДИ [1,14; 43]; $p = 0,002$) с чувствительностью 86% и специфичностью 100%. В группе Э показатель DC характеризовался высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (85%) для порогового значения 5,9 мс. При показателях DC выше данного значения вероятность эффективности терапии Э увеличивалась в 22 раза: ОШ 22, 95% ДИ [1,5; 314]; $p = 0,009$. В группе П средние показатели DC в группах Эфф+ и Эфф- достоверно не различались ($p = 0,821$). Вместе с тем при низких значениях DC (менее 4 мс) П оказался наиболее эффективным из трех изучаемых ААП: его эффективность составила 50%, что оказалось достоверно выше по сравнению с Э (0%) и Ал (0%); $p = 0,046$.

Заключение. Определение уровня DC до начала терапии ААП IC класса позволяет облегчить выбор конкретного препарата из этой группы и улучшить результаты лечения: при $DC > 5,2$ мс целесообразно использовать Ал, при $DC \geq 6$ мс – Ал или Э, при $DC < 4$ мс – П.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антиаритмическая терапия, аллапинин, пропafenон, этацизин, вариабельность ритма сердца, турбулентность ритма сердца, мощность замедления ритма, микровольтная альтернатива зубца

Для цитирования: Халикова М.А., Царегородцев Д.А., Берая М.М., Седов А.В. Предикторы эффективности антиаритмических препаратов IC класса при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Consilium Medicum. 2023;25(10):661–667. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202218 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Несмотря на достоинства катетерной изоляции устьев легочных вен, медикаментозная антиаритмическая терапия (ААТ) по-прежнему остается наиболее распространенным методом лечения больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) [1]. Антиаритмические препараты (ААП) IC класса рекомендованы в качестве терапии 1-й линии у больных без структурной патологии

сердца [2, 3]. Их эффективность, по данным литературы, составляет от 30 до 90% в зависимости от длительности и методов наблюдения, использованных критериев контроля [4–6]. Несмотря на предпринимавшиеся ранее немногочисленные попытки выявления предикторов эффективности [7–9], в клинической практике выбор между одним из трех ААП IC класса, зарегистрированных в Российской Федерации, чаще всего осуществляется эмпирически, ис-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Халикова Манижа Абдухалиловна** – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), врач-кардиолог. E-mail: manizhakh@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8324-6211

Царегородцев Дмитрий Александрович – 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), врач сердечно-сосудистый хирург. ORCID: 0000-0002-6049-7819

Берая Мака Мурмановна – канд. мед. наук, врач-инфекционист отделения для лечения больных новой коронавирусной инфекцией Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1556-5560

Седов Алексей Всеволодович – канд. мед. наук, врач отделения кардиологии №2 факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4722-8136

[✉]**Manizha A. Khalikova** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: manizhakh@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8324-6211

Dmitrii A. Tsaregorodtsev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6049-7819

Maka M. Beraya – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1556-5560

Alexey V. Sedov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-4722-8136

Predictors of class IC antiarrhythmic drugs efficacy in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation

Manizha A. Khalikova✉, Dmitrii A. Tsaregorodtsev, Maka M. Beraya, Alexey V. Sedov

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

Abstract

Background. Class IC antiarrhythmic drugs (IC-AADs) are recommended as first-line therapy in treatment of lone paroxysmal atrial fibrillation (AF) along with catheter ablation of pulmonary veins. Despite previous attempts to identify predictors of IC-AADs' efficacy, the choice between IC-AADs agents is still most often carried out using empirical approach.

Aim. To determine the predictors of IC-AADs' efficacy in patients with paroxysmal AF in the absence of structural heart disease.

Materials and methods. Seventy four patients (22 men, 52 women, average age 65 [57; 70] years) were treated with IC-AADs: 26 patients were prescribed lappaconitine hydrobromide (AI) (allapinin at a dosage of 75 mg/day or allaforte 50–100 mg/day), 25 patients were prescribed propafenone (P) 450–600 mg/day, 23 patients – diethylaminopropionylethoxycarbonylaminophenothiazine hydrochloride (ethacizine, E) 150 mg/day. The average frequency of AF paroxysms was 2 [0.4; 6.25] per month. Patients were divided into 2 groups depending on the effect of AADs.

Results. Over a 12 months follow-up IC-AADs therapy was effective in 28 (37.8%) patients (Eff+ group), in the remaining 46 (62.2%) patients AF recurrences or side effects demanding AADs withdrawal were registered (Eff-group). A DC value greater or equal to 5 ms predicted the effectiveness of IC-AADs therapy with 79% sensitivity and 77% specificity (OR 12, 95% CI 3.07–49.5, $p < 0.0001$). In the AI group the deceleration capacity (DC) value greater or equal to 5.25 ms allowed predicting therapy effectiveness with 86% sensitivity and 100% specificity (OR 7, 95% CI 1.14; 43; $p = 0.002$). In the E group, the DC index was characterized by high sensitivity (80%) and specificity (85%) for a threshold value of 5.9 ms. In case of DC above this value, the probability of E therapy efficacy increased by 22-times (OR 22, 95% CI 1.5; 314; $p = 0.009$). In group P, the DC medians in the Eff+ and Eff- groups did not differ significantly ($p = 0.821$). However, at low DC values (less than 4 ms) P turned out to be the most effective compared to other two IC-AADs: its effectiveness was 50%, which was significantly higher compared to E (0%) and AI (0%) ($p = 0.046$).

Conclusion. Estimation of the DC level before starting IC-AADs can make it easier to choose a specific drug from this group and improve treatment results: at DC above 5.2 ms, it is advisable to use AI, at DC ≥ 6 ms – AI or E, at DC less than 4 ms – P.

Keywords: atrial fibrillation, antiarrhythmic drug therapy, allapinin, propafenone, ethacizine, heart rhythm variability, heart rhythm turbulence, deceleration capacity, microvoltant T-wave alternation

For citation: Khalikova MA, Tsaregorodtsev DA, Beraya MM, Sedov AV. Predictors of class IC antiarrhythmic drugs efficacy in patients with paroxysmal form of atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):661–667. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202218

ходя из предпочтений и опыта врача. Безусловно, возможность предсказать эффективность того или иного препарата способствовала бы улучшению результатов лечения.

Целью нашего исследования являлся поиск предикторов эффективности ААП IC класса у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии структурной патологии сердца.

Материалы и методы

В проспективное исследование включались пациенты в возрасте 18 лет и старше с симптомными пароксизмами ФП, возникающими не реже 1 раза в 3 мес на протяжении как минимум последних 6 мес, подписавшие письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись:

- 1) наличие структурной патологии сердца (пороки сердца, ишемическая болезнь сердца – ИБС, инфильтративные поражения сердца (амилоидоз, саркоидоз), кардиомиопатии любого генеза, гипертрофия левого желудочка любого генеза более 13 мм, систолическая дисфункция левого желудочка), ранее выполненные любые вмешательства на сердце;
- 2) каналопатии, дополнительные предсердно-желудочковые соединения;
- 3) пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии, трепетания предсердий, атриовентрикулярная блокада II и III степени;
- 4) уровень гемоглобина крови менее 110 г/л, аутоиммунные заболевания, тиреотоксикоз, сахарный диабет, тяжелые сопутствующие заболевания легких, печени, почек, беременность, кормление грудью;
- 5) отказ от участия в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

С сентября 2019 по октябрь 2021 г. в исследование включены 74 пациента (22 мужчины, 52 женщины, средний возраст 65 [57; 70] лет). Средняя длительность аритмического анамнеза составила 3 [1; 5,75] года, частота пароксизмов

ФП – в среднем 2 [0,4; 6,25] в месяц. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводилось обследование на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), где с помощью инструментальных и лабораторных методов исключались структурная патология сердца и некардиальные причины ФП. Всем больным помимо сбора жалоб и анамнеза проводились общий и биохимический анализы крови, определение уровня тиреотропного гормона в крови, регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ), выполнялось эхокардиографическое исследование. У лиц с факторами риска ИБС или при наличии жалоб на боли в области сердца любого характера исключали ишемию миокарда и/или коронарный атеросклероз с помощью нагрузочных тестов у 11 (14,9%) пациентов, мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий – у 16 (21,6%), коронарографии – у 15 (20,3%) человек. При включении в исследование допускалось наличие гипертонической болезни (диагностирована у 50 (67,6%) – пациентов) с толщиной стенки левого желудочка не более 13 мм.

До назначения ААП (у 73% пациентов) или после отмены ранее неэффективного ААП (у 27% больных) выполнялось холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ с помощью носимого регистратора CardioMem CM 3000 (General Electric, США). При анализе, выполняемом с помощью программного обеспечения Cardioday Getemed (General Electric, США), определяли минимальную, максимальную и среднюю частоту сердечных сокращений днем и ночью, динамику сегмента ST. Для оценки вариабельности ритма сердца (BPC) определяли стандартное отклонение всех R–R-интервалов (SDNN). Турбулентность сердечного ритма рассчитывали с помощью автоматического программного метода, основанного на определении различий в продолжительности R–R-интервалов после желудочковой экстрасистолы. Определялись показатели начала турбулентности (turbulence onset, TO – величина учащения синусового ритма после

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование (n=74)

Пол, мужчины/женщины	22/52
Возраст, лет	65 [57; 70]
ИМТ, кг/м ²	28 [26; 32]
Риск тромбозомболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASc, баллы	2 [1; 3]
Гипертоническая болезнь, число пациентов (доля от числа пациентов группы), абс. (%)	50 (67,6)
Давность аритмического анамнеза, лет	3 [1; 5,75]
Частота пароксизмов ФП в месяц	2 [0,4; 6,25]
Выраженность симптомов по шкале EHRA, число пациентов (доля от числа пациентов в группе), абс. (%)	IIa 8 (10,8%) IIb 34 (45,9%) III 32 (43,2%)
Опыт ААТ до включения в исследование, число пациентов (доля от числа пациентов группы), абс. (%)	Ал 6 (8,1%) П 1 (1,35%) Э 1 (1,35%) Ам 7 (9,4%) С 5 (6,8%) Без ААТ 54 (73%)
Число и доля пациентов, использующих портативный кардиомодуль, абс. (%)	34 (45,9)
ОЛП, мл	62 [54; 69]
ОЛП/ППТ, мл/м ²	31 [28; 36]
Фракция выброса левого желудочка, %	60 [58; 63]
Толщина межжелудочковой перегородки, см	10 [0,9; 11]
Толщина задней стенки левого желудочка, см	10 [0,9; 11]
Примечание. Ам – амиодарон, С – соталол, ОЛП/ППТ – отношение ОЛП к площади поверхности тела.	

желудочковой экстрасистолы) и наклона турбулентности (turbulence slope, TS – интенсивность замедления синусового ритма после его учащения в постэкстрасистолическом периоде). Микровольтную альтернацию зубца T (мАЗТ) рассчитывали по методу модифицированной скользящей средней [10] в 2 отведениях. Использовались факторы актуализации 1/8 и 1/32, отражающие количество комплексов QRS, для которых проводится усреднение. Оценивали максимальное значение мАЗТ в течение суток (мАЗТ_{макс}) и в 05:00 ч (мАЗТ_{5:00}). Суммарно для каждого пациента определялось 8 показателей мАЗТ [11]. Мощность замедления (DC) и ускорения ритма (AC) [12] рассчитывали с помощью автоматического программного метода, основанного на определении разницы соседних R–R-интервалов по методике, предложенной A. Bauer и соавт. [13].

После обследования пациентам назначены ААП IC класса: лаптаконитина гидробромид (Ал – Аллапинин в дозировке 75 мг/сут или Аллафорте 50–100 мг/сут) назначен 26 пациентам, пропafenон (П) в дозировке 450–600 мг/сут – 25 пациентам, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид (этацизин – Э) в дозе 150 мг/сут – 23 пациентам. При этом у 66 (89,2%) пациентов с отсутствием предшествующего опыта приема ААП данной группы выбор препарата осуществлялся случайным образом, а у 8 (10,8%) больных, ранее принимавших то или иное средство IC класса, – с учетом предшествующего опыта ААТ. Пациентам проводилась профилактика тромбозомболических осложнений ФП в соответствии с действующими рекомендациями [2, 3].

После выписки из стационара наблюдение за больными осуществлялось в амбулаторном режиме в течение 12 мес. В каждой группе применено 2 вида планового контроля эффективности терапии. При первом способе контроля через 2, 6 и 12 мес после включения в исследование пациенты осуществляли плановые контрольные визиты в клинику с регистрацией ЭКГ и проведением ХМ. При втором способе контроля дополнительно к плановым визитам в клинику больные еженедельно самостоятельно регистрировали ЭКГ в амбулаторных условиях с помощью порта-

тивного кардиомонитора ECG Dongle («Нордавинд», РФ) по методике, описанной нами ранее [14]. Кроме того, всем пациентам в случае возникновения симптомов, подозрительных на ФП, рекомендована регистрация ЭКГ амбулаторно выездными бригадами скорой медицинской помощи, в поликлинике по месту жительства либо с помощью портативного кардиомонитора с дальнейшей внеочередной консультацией в нашем центре в случае подтверждения рецидива ФП. Лечение считалось эффективным при отсутствии пароксизмов ФП продолжительностью более 30 с, зарегистрированных на ЭКГ, или побочных эффектов, требовавших отмены препарата.

При анализе значимости различных показателей в прогнозировании эффективности ААП IC класса пациенты разделены на группы с эффективным (группа Эфф+) и неэффективным (группа Эфф-) лечением. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения SPSS версии 23.0. Данные представлены в виде: медиана [25; 75-й процентиль] или процент от общего числа пациентов. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрических методов: критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, критерия χ^2 . Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами. Для оценки прогностической значимости различных факторов проводился ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (area under ROC curve – AUC), чувствительности и специфичности. Для оценки влияния нескольких факторов на исход (многофакторный анализ) использовали метод множественной логистической регрессии. Риск рецидива ФП в течение 12 мес оценивали с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Различия в отсутствии рецидивов ФП оценивали по методу Каплана–Мейера с использованием Лог-ранг-теста.

Результаты

В течение 12 мес на фоне приема ААП IC класса ФП не рецидивировала у 28 (37,8%) пациентов, у 46 (62,2%) больных ААТ оказалась неэффективна либо развились побочные эффекты, потребовавшие отмены ААП. Эффективность Ал составила 42%, П – 44%, Э – 26% ($p=0,373$).

При сравнении основных клинико-демографических, анамнестических, электрокардиографических и эхокардиографических параметров в группах с эффективным и неэффективным лечением пациенты из группы Эфф+ исходно отличались меньшей частотой пароксизмов ФП, более низким средним индексом массы тела (ИМТ) и объемом левого предсердия (ОЛП), более высоким средним значением DC и меньшими значениями AC (табл. 2).

Для определения прогностической значимости различных факторов риска проведены ROC-анализ (табл. 3), расчет ОШ и построение кривых выживаемости. Наибольшей силой характеризовалась математическая модель, использующая значение DC (AUC=0,742); см. табл. 3. Пороговое значение DC, большее или равное 5 мс, с 79% чувствительностью и 77% специфичностью предсказывало эффективность терапии ААП IC класса, ОШ составило 12 (ДИ 3,07–49,5); $p < 0,0001$). Среди наших больных с DC выше 5 мс эффективность ААП IC класса наблюдалась в 68,2% случаев, а ниже 5 мс – лишь в 14,8%. При анализе эффективности терапии по методу Каплана–Мейера наблюдалось достоверное различие кривых ($p < 0,0001$), отображающих возникновение рецидива ФП (рис. 1).

Несмотря на достоверные различия групп Эфф+ и Эфф- по средним значениям AC, ОЛП, ИМТ и частоты пароксизмов ФП в месяц, сила математических моделей, использующих эти показатели, являлась очень низкой, с невысокими показателями чувствительности и специфичности (см. табл. 3).

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием антиаритмического эффекта

Характеристика	Эфф+ (n=28)	Эфф- (n=46)	Достоверность различий, p	
Пол (мужчины/женщины), абс. (%)	10 (35,7)/18 (64,3)	12 (26,1)/34 (73,9)	0,741	
Возраст, лет	65 [54; 70]	65 [58; 71]	0,451	
Давность заболевания	3 [0,5; 7]	3 [2; 5]	0,231	
Частота пароксизмов ФП в месяц	1,5 [0,3; 3]	4,5 [1; 8]	0,013	
ИМТ, кг/м ²	27 [23; 31]	29 [27; 32]	0,036	
Е/А	0,8 [0,6; 1,3]	1,0 [0,7; 1,1]	0,447	
ФВ, %	60 [57; 63]	60 [58; 63]	0,995	
ОЛП, мл	58 [47; 67]	64 [56; 74]	0,039	
ОЛП/ППТ, мл/м ²	29,8 [25; 34]	32 [28; 39]	0,106	
SDNN, мс	149 [120; 176]	142 [110; 200]	0,692	
Абсолютное значение TO	-0,02 [-0,03; 0,00]	-0,01 [-0,03; 0,03]	0,473	
Абсолютное значение TS, мс/R-R	5,33 [4,42; 8,34]	4,12 [3; 7,33]	p=0,097	
Абсолютное значение DC, мс	6,1 [5,1; 7]	4,25 [3,3; 5,1]	0,005	
Абсолютное значение AC, мс	-7,7 [-9,6; -6]	-5,1 [-7,35; -4,18]	0,004	
МАЗТ _{макс}	1/8	17 [10; 27]	20 [12; 23]	0,851
	1/32	14 [9; 30]	15 [2; 29]	0,810
МАЗТ _{05:00}	1/8	12 [8; 19]	6 [4; 14]	0,075
	1/32	4 [1; 7]	2 [0; 8]	0,351
МАЗТ _{макс}	1/8	12 [9; 22]	14 [9; 23]	0,881
	1/32	11 [6; 20]	11 [4; 22]	0,941
МАЗТ _{05:00}	1/8	9 [5; 14]	7 [1; 10]	0,111
	1/32	3 [1; 9]	1 [0; 4]	0,369

Примечание. ОЛП/ППТ – отношение ОЛП в площади поверхности тела, ФВ – фракция выброса.

Для выявления **независимых предикторов** эффективности терапии ААП IC в течение 12 мес в логистический анализ включены предикторы DC, AC, ИМТ, ОЛП и частота пароксизмов ФП в месяц (табл. 4). При многофакторном анализе, независимым предиктором эффективности ААТ являлся лишь показатель DC.

Проведен отдельный анализ возможности применения DC в прогнозировании эффективности лечения каждым из применяемых ААП IC класса.

В группе Ал средние показатели DC оказались достоверно выше у больных с положительным эффектом по сравнению с пациентами с рецидивами ФП (6,1 [5,4; 6,9] против 2,9 [0,4; 4,3]; p=0,003). По результатам проведенного ROC-анализа показатель DC характеризовался максимальной площадью под кривой (AUC 1,0; p=0,003), чувствительностью 86% и специфичностью 100% для порогового значения 5,25 мс, превышение которого позволяло предсказать увеличение шанса эффективности терапии в 7 раз (95% ДИ [1,14; 43]; p=0,002). При анализе по методу Каплана–Мейера (рис. 2) обнаружено достоверное различие кривых свободы от рецидивов ФП при DC больше и меньше 5,25 мс (p=0,003).

В группе Э абсолютные значения DC оказались достоверно выше в группе Эфф+. По результатам ROC-анализа (AUC 0,831; p=0,034) показатель DC характеризовался высокой чувствительностью (80%) и специфичностью (85%) для порогового значения 5,9 мс. При значениях DC выше данного значения вероятность эффективности терапии Э увеличивалась в 22 раза (ОШ 22 (95% ДИ [1,5; 314]); p=0,009). При анализе по методу Каплана–Мейера достоверно различались кривые свободы от рецидивирования ФП у больных с DC выше и ниже порогового значения (рис. 3).

Таблица 3. Результаты ROC-анализа предикторов эффективности ААП IC класса в лечении ФП

Предиктор	AUC	Пограничное значение	Чувствительность, %	Специфичность, %	p
AC	0,257	-7,1	42	30	0,004
DC	0,742	5,05	79	77	0,005
ОЛП, мл	0,344	56	60	25	0,040
ИМТ, кг/м ²	0,354	26,6	57	22	0,036
Частота пароксизмов ФП в месяц	0,329	2,5	36	43	0,014

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа (множественная логистическая регрессия) предикторов эффективности ААП IC класса

Предиктор	$\beta \pm$ стандартная ошибка	Отношение рисков	95% ДИ		P
DC $\geq 5,05$	2,5 \pm 0,9	12	1,96	74	0,007
AC $\leq 7,1$	-0,16 \pm 0,9	0,85	0,15	4,9	0,858
ИМТ $\geq 26,6$	1,2 \pm 0,88	3,4	0,6	19	0,168
ОЛП ≥ 56	0,98 \pm 0,87	2,6	0,48	14,6	0,267
Частота пароксизмов ФП в месяц $\geq 2,5$	0,38 \pm 0,84	1,5	0,28	7,5	0,655
Константа	-2 \pm 0,99	0,13			0,043

Примечание. β – регрессионный коэффициент для переменной в уравнении регрессии, p – уровень статистической достоверности.

В группе П средние показатели DC в группах Эфф+ и Эфф- достоверно не различались (p=0,821). При проведении ROC-анализа математическая модель, использовавшая показатель DC, не продемонстрировала статистической значимости (AUC 0,532; p=0,821). Не выявлено различий по кривым свободы от рецидивов ФП, построенным по методу Каплана–Мейера (рис. 4). Таким образом, исходные значения DC не влияли на эффективность П. Вместе с тем при низких значениях DC (менее 4 мс) П оказался наиболее эффективным из трех изучаемых ААП: его эффективность составила 50%, что достоверно выше по сравнению с Э (0%) и Ал (0%) (p=0,046).

Обсуждение

Попытки прогнозирования эффективности ААТ у больных с ФП ранее предпринимались неоднократно [7–9, 15–17]. В качестве предполагаемых предикторов анализировались как клинично-anamnestические, так и инструментальные показатели (преимущественно неинвазивные электрофизиологические и эхокардиографические). Так, в исследовании Р.Д. Курбанова и соавт. [8] пациенты, у которых прием П позволил уменьшить частоту рецидивов ФП более чем на 70%, оказались достоверно моложе, имели исходно меньшие значения кардиоторакального индекса, ОЛП и толщины межжелудочковой перегородки. В работе А.Л. Сыркина и соавт. [9] изучена возможность применения фильтрованного зубца P для прогнозирования эффективности ААП, в том числе Ал, у больных с пароксизмальной формой ФП. По результатам исследования, при значении фильтрованного зубца ≥ 130 мс после восстановления ритма последующая ААТ оказывалась неэффективной с чувствительностью 84% и специфичностью 68%. В исследовании А.В. Трегубова [18] предиктором рецидива ФП на фоне ААТ явилась более высокая исходная частота эпизодов неустойчивой предсердной тахикардии по данным ХМ. Ф.К. Рахматуллоевым и соавт. предложено использование скорости восстановления механической систолы ЛПП после спонтанного купирования ФП. При отсроченном восстановлении, учитывая низкую

Рис. 1. Свобода от рецидивов ФП на фоне терапии ААП IC класса в течение 12 мес при DC выше и ниже 5,05 (метод Каплана–Мейера, статистический критерий Лог-ранг).

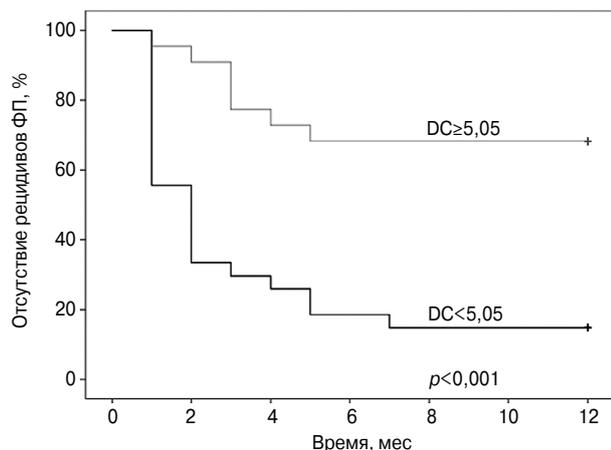


Рис. 2. Свобода от рецидивов ФП в группе Ал при DC выше и ниже 5,25 мс (кривые Каплана–Мейера, статистический метод Лог-ранг).

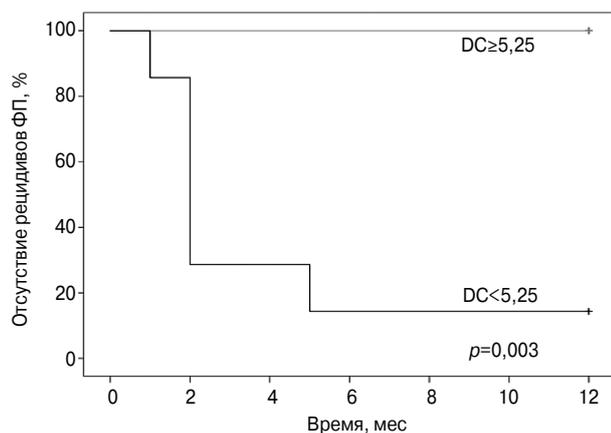


Рис. 3. Свобода от рецидивов ФП в группе Э при DC выше и ниже 5,9 мс (кривые Каплана–Мейера, статистический метод Лог-ранг).

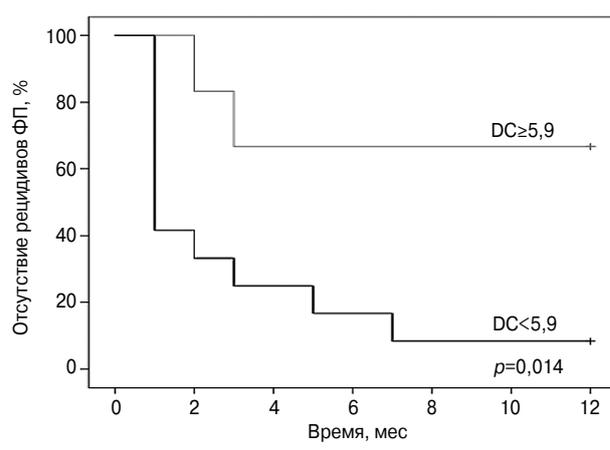
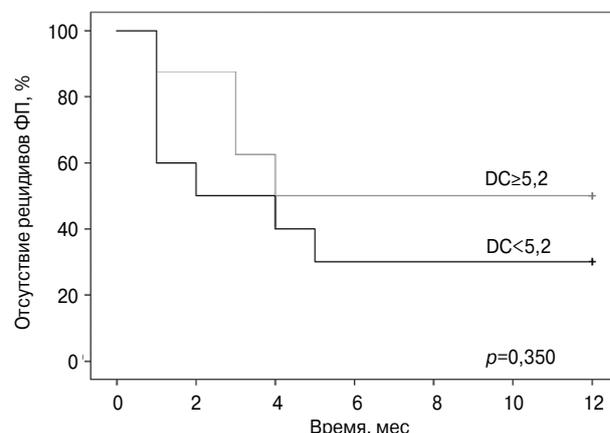


Рис. 4. Свобода от рецидивов ФП в группе П при DC выше и ниже 5,2 мс (кривые Каплана–Мейера, статистический метод Лог-ранг).



эффективность монотерапии, авторы рекомендуют применение комбинаций соталола с Ал или П [19].

Однако наиболее часто внимание исследователей было обращено на показатели вегетативного баланса, что логично, во-первых, в связи с выделением «адренергической» и «вагусной» форм ФП [20], а во-вторых, учитывая разное влияние ААП на вегетативную нервную систему [17, 19]. Так, например, в исследовании Т.В. Сетьнь и соавт. [17], ваготония, диагностированная с помощью оценки пяти показателей ВРС, явилась предиктором рецидива ФП у больных с ИБС, принимавших β -адреноблокаторы. В то же время в работе И.В. Корнелюк и соавт. [15] получены по сути противоположные результаты в схожей группе больных: предиктором рецидива ФП явилось увеличение ВРС на фоне препаратов с β -блокирующим эффектом. Что касается ААП IC класса, то в данном исследовании предикторы их эффективности не выявлены в связи с небольшим числом пациентов, с успехом принимавших П или Э. Т.А. Рыбаковой и соавт. [7] обращено внимание на связь рецидивов ФП со снижением показателей ВРС в динамике на фоне приема Ал. При этом пациенты, которым данный препарат назначался, исходно характеризовались преобладанием тонууса парасимпатической нервной системы. В упомянутой работе Ф.К. Рахматуллова и соавт. [19] предложено при выборе между Ал и П учитывать характер изменений автоматической функции синусового узла и атриовентрикулярной проводимости при выполнении «медикаментозной денервации сердца» в рамках чреспищеводного электрофизиологического исследова-

ния. Таким образом, результаты ранее проведенных исследований весьма разнородны и противоречивы, получены на ограниченных выборках, включающих больных как со структурной патологией сердца, так и без таковой. Вероятно, поэтому они не нашли применения в клинической практике.

Отличиями нашего исследования от указанных работ явились строгое исключение структурной патологии сердца; достаточно «жесткие критерии» оценки эффективности ААП, предполагавшие полное устранение устойчивых пароксизмов ФП; период наблюдения, достаточный для суждения об эффективности или неэффективности ААП с учетом исходной частоты рецидивирования аритмии; изучение ААП, относящихся к одной фармакологической группе – блокаторам быстрых натриевых каналов со сходными электрофизиологическими эффектами. Таким образом, группа больных, включенных в исследование, характеризовалась большей однородностью. Вероятно, в связи с этим такие, казалось бы, очевидные предикторы эффективности лечения, как ИМТ и ОЛП, продемонстрировали низкую прогностическую значимость. Действительно, в исследовании ожирение выше I степени имели лишь 10,9% пациентов, отсутствовали больные со значительным увеличением ЛП. Различия в ОЛП в группах Эфф+ и Эфф- хотя и являлись достоверными, однако медианы абсолютных значений данного показателя различались незначительно. Вместе с тем показатель DC, явившийся независимым предиктором эффективности ААП IC класса, был использован нами для попытки про-

гнозирования результатов ААТ впервые. Методика оценки DC исходно предложена А. Вауер и соавт. для стратификации риска фатального исхода у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [13]. Значение этого показателя менее 2,6 мс соответствовало высокому, а 2,6–4,5 мс – среднему риску общей смертности, а также сердечно-сосудистой и внезапной смерти в данной когорте больных [1, 21, 22]. В отличие от SDNN (показателем ВРС, имеющим наибольшую доказательную базу в исследованиях, посвященных стратификации риска фатальных событий и являющимся по сути интегральным показателем вегетативного баланса) DC/AC позволяют оценивать тонус парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы независимо. Возможно, поэтому в нашем исследовании именно DC оказался лучшим предиктором эффективности препаратов, обладающих ваготоническими свойствами (Ал и Э), так как позволял более точно выделять группу пациентов с исходной ваготонией. Интересно, что полученные нами значения cut-off для DC, соответствующие максимальным значениям чувствительности и специфичности в прогнозировании эффекта Ал и Э, оказались весьма близки условно «нормальным» (т.е. >4,5 мс) показателям DC в исследованиях А. Вауер и соавт. [13]. Таким образом, можно сделать вывод, что DC выше 4,5–5 мс действительно свидетельствует о преобладании парасимпатического тонуса, являющемся «защитным» для больных с ИБС, но вносящем свой вклад в рецидивирование ФП у части больных без структурной патологии. Доказательством триггерного значения вегетативного дисбаланса при пароксизмах ФП являются в том числе и результаты интересной (хотя и не ставшей стандартом хирургического лечения этой аритмии) методики радиочастотной абляции ганглионарных сплетений, предложенной ранее Е.А. Покушаловым и соавт. и позволяющей добиваться антиаритмического эффекта у части пациентов даже без достижения изоляции устьев легочных вен [23].

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют рекомендовать оценку DC с помощью ХМ перед началом терапии ААП IC класса: при DC выше 5,2 мс целесообразно использовать Ал, при DC ≥ 6 мс – Ал или Э. При более низких значениях DC, применение данных препаратов, скорее всего, будет малоэффективно. В такой ситуации имеет смысл рассмотреть назначение П – препарата с β-блокирующими свойствами, эффективность которого в нашем исследовании не зависела от исходной DC. Во всяком случае, при отсутствии явной ваготонии (особенно при DC менее 4,0 мс) лишь прием П позволяет надеяться на достижение эффекта хотя бы у 1/2 пациентов.

Безусловно, ограничением нашей работы является небольшая выборка пациентов. В дальнейшем необходимо проведение более крупных исследований с целью выявления предикторов эффективности терапии ААП IC класса и уточнения алгоритма выбора оптимальной ААТ.

Заключение

Определение уровня DC до начала терапии ААП IC класса позволяет облегчить выбор конкретного препарата из этой группы и улучшить результаты лечения: при DC выше 5,2 мс целесообразно использовать Ал, при DC ≥ 6 мс – Ал или Э, при DC менее 4 мс – П. Необходимо проведение более крупных исследований с целью подтверждения выявленных закономерностей и уточнения их вклада в оптимизацию алгоритма выбора ААТ.

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 ав-

торы 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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), №16-19 от 04.12.2019. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), protocol №16-19 dated 04.12.2019. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Heijman J, Hohnloser SH, Camm AJ. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future. *Europace*. 2021;23(2):14-22. DOI:10.1093/europace/eaab426
- Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594 [Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2021;26(7):4594 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4594
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;42:373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий: новые результаты исследования «ПРОМЕТЕЙ». *Consilium Medicum*. 2006;8(11):82-5 [Fomina IG, Tarzimanova AI, Vertluzhskiy AV. Propafenon in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2006;8(11):82-5 (in Russian)].
- Сokolov С.А., Бомонина Е.В. Сравнительная эффективность и безопасность аллапинина, этацизина и амиодарона и выбор оптимальной антиаритмической терапии по контролю ритма при пароксизмальной мерцательной аритмии. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2015;3(6) [Sokolov SF, Bomonina EV. Comparative efficacy and safety of allapinine, ethacyzin and amiodarone: choice of optimal antiarrhythmic therapy for rhythm control in case of paroxysmal atrial fibrillation. *Kardiologija: Novosti. Mnenia. Obucheniye*. 2015;3(6) (in Russian)].
- Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME, et al. Sotalol versus propafenone for long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004;94:1563-6.
- Рыбакова Т.А., Столярова В.В. Оценка эффективности антиаритмической монотерапии лапаконитином гидробромидом, метопрололом и амиодароном с учетом показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий исходно и через 1 год. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;4:119 [Rybakova TA, Stolyarova VV. Analysis of the Effectiveness of antiarrhythmic monotherapy with lappaconitine hydrobromide, metoprolol and amiodarone based on indicators of heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation at baseline and after 1 year. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;4:119 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.31954
- Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К., Раубжанов Х.М. Возможные предикторы рецидивирования фибрилляции предсердий на фоне длительного профилактического приема пропафенона. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(5):655-60 [Kurbanov RD, Zakirov NU, Azizov SK, Raubzhanov KM. Possible predictors of atrial fibrillation recurrence

- in long term prophylactic propafenone therapy. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2012;8(5):655-60 (in Russian). DOI:10.20996/1819-6446-2012-8-5-655-660
9. Сыркин А.Л., Иванов Г.Г., Аксельрод А.С., и др. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010;3(4):84-7 [Sirkin AL, Ivanov GG, Axel'rod AS et al. Prediction of antiarrhythmic support efficacy for paroxysmal atrial fibrillation. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaia khirurgiya*. 2010;3(4):84-7 (in Russian)].
 10. Nearing BD, Verrier RL. Modified moving average analysis of T-wave alternans to predict ventricular fibrillation with high accuracy. *J Appl Physiol*. 2002;92(2):541-9.
 11. Окишева Е.А., Царегородцев Д.А., Сулимов В.А. Возможности холтеровского мониторинга в оценке микровольтной альтернации зубца Т и турбулентности ритма сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2011;3:59-70 [Okisheva EA, Tsaregorodtsev DA, Sulimov VA. Holter monitor capabilities in assessment of microvolt T-wave alternans and heart rate turbulence in patients after myocardial infarction. *Ul'trazvukovaia i funktsional'naia diagnostika*. 2011;3:59-70 (in Russian)].
 12. Царегородцев Д.А., Букия И.Р., Халикова М.А., Окишева Е.А. Мощность замедления и ускорения ритма сердца у больных с гипертрофической кардиомиопатией: результаты пятилетнего проспективного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):40-9 [Tsaregorodtsev DA, Bukia IR, Khalikova MA, Okisheva EA. Deceleration and acceleration capacities of heart rate in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a five-year prospective study. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2022;21(7):40-9 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3130
 13. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet*. 2006;367(9523):1674-81.
 14. Халикова М.А., Царегородцев Д.А., Берая М.М., и др. Преимущества применения портативного кардиомонитора в амбулаторном наблюдении за пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(6):32-41 [Khalikova MA, Tsaregorodtsev DA, Beraia MM, et al. Advantages of using a portable cardiac monitor in outpatients with paroxysmal atrial fibrillation. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2022;21(6):32-41 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3225
 15. Корнелиук И.В., Никитин Я.Г., Коптюх Т.М., и др. Роль анализа параметров variability сердечного ритма для оценки эффекта дифференцированного антиаритмического лечения фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2004;36:18-22 [Kornelyuk IV, Nikitin YaG, Koptuykh TM, et al. Significance of heart rate variability assessment to evaluation of effectiveness of differentiated antiarrhythmic treatment of atrial fibrillation. *Vestnik aritmologii*. 2004;36:18-22 (in Russian)].
 16. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной variability ритма сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(7):45-8 [Dedov DV, Ivanov AP, Elgardt IA. Recurrent atrial fibrillation predictors in patients with arterial hypertension: circadian heart rate variability analysis. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2011;10(7):45-8 (in Russian)].
 17. Сетьнь Т.В., Колпаков Е.В., Волов Н.А. Значение variability ритма сердца и результатов чреспищеводной стимуляции предсердий для определения риска возникновения повторных пароксизмов фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2007;6(6):31-6 [Setny TV, Kolkpakov EV, Volov VN. Heart rate variability and trans-esophageal atrial stimulation data in predicting recurrent atrial fibrillation paroxysms. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2007;6(6):31-6 (in Russian)].
 18. Трегубов А.В. Предикторы эффективности сохранения синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. *Клиническая больница*. 2015;1(11):36-40 [Tregubov AV. Predictors of the effective retention of sinus rhythm in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Klinicheskaiia bol'nitsa*. 2015;1(11):36-40 (in Russian)].
 19. Рахматуллово Ф.К., Пчелинцева С.А., Рахматуллово А.Ф., и др. Антиаритмическая терапия изолированной фибрилляции предсердий. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. *Медицинские науки*. 2012;3(23):90-104 [Rakhmatullovo FK, Pchelintseva SA, Rakhmatullova AF, et al. Antyarrhythmic therapy of lone atrial fibrillation. *Izvestiia vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskii nauki*. 2012;3(23):90-104 (in Russian)].
 20. Rebecchi M, Panattoni G, Edoardo B, et al. Atrial fibrillation and autonomic nervous system: A translational approach to guide therapeutic goals. *J Arrhythm*. 2021;37(2):320-30. DOI:10.1002/joa3.12512
 21. Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF, et al. Clinical utility of micro-volt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2012;9(8):1256-64.
 22. Сулимов В.А., Царегородцев Д.А., Окишева Е.А. Возможности использования новых независимых предикторов в комбинированной оценке риска внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(4):164-77 [Sulimov VA, Tsaregorodtsev DA, Okisheva EA. Possibilities of using new non-invasive predictors in the combined risk assessment of the sudden cardiac death in patients with previous myocardial infarction. *Patologiya krovoobrashcheniia i kardiokhirurgiya*. 2014;18(4):164-77 (in Russian)]. DOI:10.21688/1681-3472-2014-4-164-177
 23. Покушалов Е.А., Широкова Н.В., Романов А.Б., и др. Клиническая оценка эффективности радиочастотной абляции ганглионарных сплетений левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2009;4:63-6 [Pokushalov EA, Shirokova NV, Romanov AB, et al. The clinical efficacy of the ganglionated plexi ablation in patients with atrial fibrillation. *Patologiya krovoobrashcheniia i kardiokhirurgiya*. 2009;4:63-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Роль интерлейкина-27 при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях

А.М. Алиева^{✉1}, Н.В. Теплова¹, Е.В. Резник¹, Л.Р. Саракаева², А.М. Рахаев³, Д.А. Эльмурзаева³, М.И. Аккиев³, М.Я. Шаваева³, М.А. Аккиева⁴, И.Г. Никитин¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» Минобрнауки России, Нальчик, Россия;

⁴ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия

Аннотация

Основной причиной развития многих сердечно-сосудистых заболеваний выступает атеросклероз. Атеросклеротический процесс, проявляющийся острыми сосудистыми катастрофами, такими как инфаркт миокарда и/или головного мозга, или хроническими ишемическими состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь, является, по сути, системным воспалительным процессом. Доказана весомая роль Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов и цитокинов в данном патологическом процессе. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки уровня интерлейкина-27. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования этого цитокина в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, биологические маркеры, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, цитокины, интерлейкин-27

Для цитирования: Алиева А.М., Теплова Н.В., Резник Е.В., Саракаева Л.Р., Рахаев А.М., Эльмурзаева Д.А., Аккиев М.И., Шаваева М.Я., Аккиева М.А., Никитин И.Г. Роль интерлейкина-27 при атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):668–673. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202398

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

The role of interleukin-27 in atherosclerotic cardiovascular diseases: A review

Amina M. Alieva^{✉1}, Natalya V. Teplova¹, Elena V. Reznik¹, Leyla R. Sarakaeva², Alik M. Rahaev³, Dzhanet A. Elmurzaeva³, Makhty I. Akkiev³, Madina Ya. Shavaeva³, Maryana A. Akkiewa⁴, Igor G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

³Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia;

⁴Center of Allergology and Immunology, Nalchik, Russia

Abstract

The main cause of many cardiovascular diseases is atherosclerosis. The atherosclerotic process, manifested by acute vascular accidents, such as myocardial and/or cerebral infarction, or chronic ischemic conditions, such as coronary heart disease and cerebrovascular disease, is essentially a systemic inflammatory process. The significant role of T-cells, macrophages, neutrophils and cytokines in this pathological process has been proven. The presented literature review indicates the potentially important diagnostic and prognostic value of the interleukin-27 assessment. It is expected that further scientific and clinical studies will demonstrate the possibility of using this cytokine as an additional laboratory tool for the diagnosis, risk stratification and prediction of cardiovascular events in patients with a cardiac profile.

Keywords: cardiovascular diseases, biological markers, atherosclerosis, coronary heart disease, cytokines, interleukin-27

For citation: Alieva AM, Teplova NV, Reznik EV, Sarakaeva LR, Rahaev AM, Elmurzaeva DA, Akkiev MI, Shavaeva MYa, Akkiewa MA, Nikitin IG. The role of interleukin-27 in atherosclerotic cardiovascular diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):668–673. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202398

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Алиева Амина Магомедовна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: amisha_alieva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5416-8579; SPIN code: 2749-6427

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

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

Саракаева Лейла Рамазановна – аспирант, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. детской эндокринологии, старший лаборант каф. детских болезней с клиникой, врач, детский эндокринолог ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

✉ **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

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

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

Leyla R. Sarakaeva – Graduate Student, pediatric endocrinologist, Almazov National Medical Research Center

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой основной фактор инвалидизации и преждевременной смерти во всем мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на ССЗ приходится более 17 млн смертей в год, и по прогнозам, этот показатель к 2030 г. превысит 23 млн [2, 3].

Основной причиной развития многих ССЗ выступает атеросклероз [1–3]. Атеросклеротический процесс, проявляющийся острыми сосудистыми катастрофами, такими как инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения, или хроническими ишемическими состояниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь, является, по сути, системным воспалительным процессом [4]. Доказана весомая роль Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов и цитокинов (ЦК) в данном патологическом процессе [4, 5].

J. Witztum и соавт. исследовали эффект нескольких подмножеств Т-клеток, включая Т-хелперы типа 1 (Th1), типа 2 (Th2) и типа 17 (Th17) [6]. Как звено клеточного иммунитета Th1 оказывают провоспалительное действие посредством секреции таких ЦК, как интерферон γ (ИФН- γ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) [5]. С другой стороны, как звено гуморального иммунитета Th2 способны опосредовать противовоспалительный ответ путем секреции ИЛ-4, 5, 10 и 13 [5]. Дисрегуляция Th17 наблюдается при воспалительных процессах и аутоиммунных реакциях [7]. Регуляторные Т-клетки (Treg) являются еще одним подтипом CD4+ Т-клеток, оказывающим регуляторное воздействие на Th1, 2 и 17 [5, 7].

Традиционно патогенез воспаления при атеросклерозе объясняется дисбалансом между провоспалительными Th1 и противовоспалительными Th2, а также нарушенными реакциями Treg [5]. Недавние исследования показали, что ИЛ-27, связанный с ИЛ-12, играет важную роль во всех подмножествах CD4+ Т-клеток [5, 8]. Обнаружено, что гиперлипидемия повышает секрецию ИЛ-27 TLR4-зависимым образом (TLR4 – толл-подобный рецептор 4, CD284) из дендритных клеток (ДК), ускоряя выработку аутоантител [5, 8].

Цель – рассмотреть ИЛ-27 в качестве диагностического и прогностического маркера при ССЗ атеросклеротического генеза.

Методология поиска источников

В статье представлен обзор актуальных публикаций. Мы провели анализ литературных источников в базах данных PubMed, Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ), MedLine, Google Scholar, Science Direct. Поиск выполнялся по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, интерлейкин-27 (ИЛ-27), biological markers, cardiovascular diseases, atherosclerosis, interleukin-27 (IL-27). Обзор в основном включает описание исследований, проведенных за последние 10 лет. Мы ссылаемся также на отдельные более ранние основополагающие источники.

Биологические аспекты ИЛ-27

ИЛ-27 впервые описан в 2002 г. [9]. Он является гетеродимерным ЦК. ИЛ-6, 12, 23, 27 и 35 относятся к членам семейства ИЛ-12 и 6 [5, 10, 11]. ИЛ-27 структурно похож на ИЛ-12, 23 и 35 [5, 10, 11]. ИЛ-27 состоит из индуцированного вирусом Эпштейна–Барр гена 3 (EBI3) и ИЛ-27p28 [5, 10–12]. Субъединица ИЛ-27p28 гомологична ИЛ-12p35 и 6, EBI3 гомологичен ИЛ-12p40 [5, 12, 13].

Все рецепторы (R) ИЛ-6, 12, 23, 27 и 35 являются гетеродимерами. ИЛ-6R, 27R и 35R имеют общую рецепторную субъединицу гликопротеин (glycoprotein) gp130. ИЛ-12 и 23 имеют общую рецепторную субъединицу ИЛ-12R β 1. ИЛ-12R и 35R имеют общую рецепторную субъединицу ИЛ-12R β 2.

ИЛ-27 секретируется антигенпрезентирующими клетками (antigen-presenting cell), моноцитами, эндотелиальными клетками (ЭК) и ДК [5, 12, 13]. В условиях воспаления ИЛ-27 оказывает супрессивное воздействие как на наивные, так и на эффекторные Т-клетки и индуцирует экспрессию провоспалительных ЦК и хемокинов (ХК), таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), макрофагальный белок воспаления (MIP)-1 α , MIP-1 β , ИЛ-6 и ИФН- γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) [5, 14]. Обнаружили, что субъединица EBI3, также известная как субъединица ИЛ-27 β , экспрессируется в ЭК человека и участках атеросклероза сонной артерии (СА) [15].

ИЛ-27 участвует в дифференцировке наивных CD4+ Т-клеток в клетки Th1 [5, 16]. L. Hibbert и соавт. продемонстрировали, что передача сигналов ИЛ-27 опосредована через преобразователь сигнала и активатор путей транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT) 1 и STAT3 [17]. Фосфорилирование молекул STAT1 и STAT3 через преобразователь сигнала янус-киназы и активатор системы транскрипции (JAK-STAT), активация системы p38 митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, p38-МАРК) индуцируют ряд действий [5, 18]. Следовательно, ИЛ-27 оказывает различное влияние на дифференцировку Т-клеток. В целом ИЛ-27 стимулирует дифференцировку клеток Th1. Доказа-

Рахаев Алик Магомедович – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского фа-та ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». E-mail: alikrahaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9601-1174

Эльмурзаева Жаннет Ануаровна – канд. мед. наук, доц. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии медицинского фа-та ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова». E-mail: jannet.elmurzaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5640-6638; SPIN code: 7284-3749

Аккиев Махты Исмаилович – ассистент каф. общей хирургии медицинского фа-та ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова»

Шаваева Мадина Якубовна – зам. дир. медицинского колледжа ФГБОУ ВО «КБГУ им. Х.М. Бербекова»

Аккиева Марьяна Анатольевна – зам. глав. врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ «Центр аллергологии и иммунологии». E-mail: marakkieva@mail.ru

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фа-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1699-0881

Alik M. Rahaev – D. Sci. (Med.), Berbekov Kabardino-Balkarian State University. E-mail: alikrahaev@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9601-1174

Dzhannet A. Elmurzaeva – Cand. Sci. (Med.), Berbekov Kabardino-Balkarian State University. E-mail: jannet.elmurzaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5640-6638; SPIN code: 7284-3749

Makhty I. Akkiev – Assistant, Berbekov Kabardino-Balkarian State University

Madina Ya. Shavaeva – Deputy Director of the Medical College, Berbekov Kabardino-Balkarian State University

Maryana A. Akkieva – Deputy Chief doctor, Center of Allergology and Immunology. E-mail: marakkieva@mail.ru

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

но, что чрезмерная индукция клеток Th1 приводит к секреции ИЛ-10 клетками Th2, отражая регуляторный эффект ИЛ-27 через путь STAT3 [5, 10].

Активация STAT1 усиливает эффекты T-bet, транскрипционного фактора Th1, который впоследствии индуцирует секрецию ИФН- γ и дальнейшую дифференцировку наивных Т-клеток в клетки Th1. T-bet также ингибирует дифференцировку Th17 посредством взаимодействия с транскрипционным фактором ROR- γ [19, 20]. S. Lucas и соавт. показали, что во время дифференцировки клеток Th1 ИЛ-27 оказывает паракринное действие на ИЛ-12 посредством экспрессии ИЛ-12Rb2 и активации T-bet [21]. Кроме того, в системе STAT1 существует T-bet-независимый путь, который функционирует посредством активации молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), помогая дифференцировке клеток Th1 и секреции ИФН- γ .

Другой эффект активации STAT1 – противовоспалительный ответ, вторичный по отношению к ингибированию GATA3 [22]. GATA3 является транскрипционным фактором, который способствует дифференцировке Th2 посредством рецептора ИЛ-12 [22]. Было обнаружено, что ИЛ-27 выступает важным ЦК, необходимым для рецептора ИЛ-12 [5]. ИЛ-27 служит ингибитором дифференцировки Th2 [23, 24].

После связывания ИЛ-27 с его рецептором активация STAT3 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в клетки Treg 1-го типа, секретирующих ИЛ-10 для подавления чрезмерных провоспалительных реакций Th1 [25]. Кроме того, STAT3 оказывает ингибирующее действие на FOXP3 (scurfin – белок, вовлеченный в иммунные реакции), который является фактором дифференцировки клеток Treg. Также супрессор передачи сигналов ЦК 3 (SOCS3 – белок, стимулирующий ИЛ-27) оказывает негативное влияние на STAT3 [26]. Для SOCS3 характерен провоспалительный эффект [26].

Доказано, что ИЛ-27 опосредует дифференцировку стволовых клеток через сигнальный путь STAT3/Pim-1 [27]. Pim является прооонкогеном, который впервые описан в Т-клеточных лимфомах, и функционирует как мишень для gp130-опосредованного сигнала STAT3 [28].

В исследовании H. Qiu и соавт. показано, что одного ИЛ-27 достаточно для значительного высвобождения CXCL10 [29].

ИЛ-27 проявляет ингибирующее действие на ИЛ-23 [5, 30]. Ряд исследований показал, что при ИБС количество циркулирующих клеток Th17 и связанных с ними ЦК (ИЛ-17 и 23) значительно увеличивается [31, 32]. Определяющие факторы влияния ИЛ-27 на Th17 могут зависеть от уровня ИЛ-27 и типа ЦК, высвобождаемых Th17 [5].

Как известно, одним из ключевых компонентов сигнализации криопирин (cryopyrin, NLRP3) служит фермент каспаза-1 (Caspase-1, CASP1) [5]. CASP1 обнаружена в макрофагах атеросклеротических бляшек и активирует ИЛ-1 β [5]. Доказано, что ИЛ-1 β – центральный провоспалительный ЦК [33]. С. Petes и соавт., I. Gregersen и соавт. показали, что ИЛ-27 играет важную провоспалительную роль в клетках Th1, макрофагах и мононуклеарных клетках периферической крови человека (PBMCs), поскольку он повышает концентрацию ИЛ-1 β через NLRP3-зависимые и NLRP3-независимые пути [34, 35]. ИЛ-27 может действовать как прайминг-сигнал для активации NLRP3 [34, 35]. Кроме того, ИЛ-27 усиливает эффекты аденозинтрифосфата (АТФ), активность CASP1 и индукцию ИЛ-1 β [34, 35]. ИЛ-27 активирует TLR4 и индуцирует релокализацию CD14-TLR4, что впоследствии приводит к активации пути STAT3-ядерного фактора каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF- κ B) и тем самым опосредует ответ липополисахаридов (ЛПС, lipopolysaccharide) в моноцитах [34, 36]. Доказано, что ИЛ-27 усиливает высвобождение ЛПС/АТФ-индуцированного ИЛ-1 β и ЛПС-индуцированного ФНО из PBMCs.

Это свидетельствует в пользу того, что ИЛ-27 принимает участие в воспалении посредством NLRP3-зависимого или NLRP3-независимого путей [35].

Экспериментальные исследования, посвященные изучению ИЛ-27 при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях

Несколько исследований *in vitro* на клеточных культурах человека и мышей предложили механизмы, с помощью которых ИЛ-27 может влиять на атеросклероз. W. Jin и соавт. исследовали ассоциацию ИЛ-27 и окисленного липопротеина низкой плотности (окЛПНП) с использованием ДК, полученных из моноцитов. Они обнаружили, что окЛПНП стимулирует ДК, повышая экспрессию матричной РНК (мРНК) обеих субъединиц ИЛ-27 (p28 и EBI3) дозозависимым образом [37].

H. Fu и соавт. продемонстрировали, что ИЛ-27 снижает накопление липидов в макрофагах, полученных из моноцитов TNP-1, за счет заметного усиления оттока холестерина и увеличения экспрессии АТФ-связывающего транспортного белка семейства ABC1 (ABCA1, ATP-binding cassette transporters) как на уровне белка, так и на уровне мРНК. Установили также, что ИЛ-27 повышает уровень ABCA1 при участии STAT3. Ингибирование янус-киназы 2 (JAK2)/STAT3 подавляло стимулирующие эффекты ИЛ-27 на экспрессию ABCA1. Авторы сделали выводы, что ИЛ-27 снижает накопление липидов в пенистых клетках за счет усиления экспрессии ABCA1 через JAK2/STAT3 и что нацеливание на ИЛ-27 может стать многообещающей стратегией лечения атеросклеротических ССЗ [38].

W. Phan и соавт. предположили, что предварительная обработка ИЛ-27 может оказывать кардиопротективное действие в среде с высоким содержанием глюкозы, соли и холестерина. Использовали культуры клеток, подобных кардиомиоцитам (клетки H9c2). Исследователи показали, что клетки H9c2 экспрессируют мРНК для субъединиц ИЛ-27, gp130 и WSX-1. Кроме того, связывание ИЛ-27 со своим рецептором на клетках H9c2 индуцировало активацию STAT3 и защищало клетки от активации цитохрома и последующего повреждения клеток. Более того, исследователи обнаружили, что потенциальная кардиопротективная роль ИЛ-27 может быть подавлена ингибиторами STAT3 [39].

T. Tanaka и соавт. оценивали влияние членов семейства ИЛ-12 на трансдифференцировку стволовых клеток Sca-1+ в кардиомиоциты. Они пришли к выводу, что:

- 1) ИЛ-27 α экспрессировался в Sca-1+;
- 2) экспрессия ИЛ-27 была повышена у мышей с травмами сердца;
- 3) стимуляция ИЛ-27 в течение 14 дней индуцировала CD31 (гликопротеин, мембранный белок из суперсемейства иммуноглобулинов, относящийся к классу молекул клеточной адгезии) и VE-кадгерин (кадгерин 5 2-го типа, белок клеточной адгезии эндотелия сосудов из семейства кадгеринов);
- 4) ИЛ-27 повышал экспрессию Pim-1, но чрезмерная экспрессия STAT3 препятствовала увеличению Pim-1 [40].

H. Qiu и соавт. исследовали роль ИЛ-27 при воспалении в ЭК коронарных артерий человека. Авторы обнаружили, что:

- 1) мРНК субъединиц рецепторов ИЛ-27 (WSX-1 и gp130) повышены в коронарных артериях;
- 2) ИЛ-27 способен значительно индуцировать высвобождение CXCL10, и этот эффект может быть усилен в присутствии ФНО- α ;
- 3) ИЛ-27 значительно увеличивал ФНО- α -опосредованную клеточную экспрессию молекул адгезии сосудистых клеток 1 (Vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM-1, CD106), ИЛ-6, ХК CCL5 и CXCL10;
- 4) ИЛ-27 усиливал ФНО- α -опосредованную активацию ЭК коронарных артерий посредством активации сигнальных путей MAPK (p38 и JNK) и NF- κ B [29].

I. Gregersen и соавт. изучали экспрессию ИЛ-27 и его рецептора у пациентов с атеросклерозом СА и способность ИЛ-27 модулировать воспалительные эффекты инфламмосомы NLRP3 *in vitro*. Моноциты TLR-1, первичные моноциты и PBMCs использовали для изучения эффектов ИЛ-27 *in vitro*. Концентрации ИЛ-27 в плазме крови были значительно повышены у пациентов с атеросклеротическим поражением СА по сравнению со здоровыми добровольцами. Экспрессия генов ИЛ-27 и 27R значимо повышена в атеросклеротических бляшках. *In vitro* ИЛ-27 усиливал активацию инфламмосомы NLRP3 и высвобождение ИЛ-1 β . Таким образом, авторы продемонстрировали повышенный уровень ИЛ-27 и его рецептора у пациентов с атеросклерозом СА. Результаты *in vitro* позволили предположить связь ИЛ-27 с развитием атеросклероза [35].

Е. Koltsova и соавт. обнаружили, что предрасположенные к атеросклерозу мыши с дефицитом ЛПНП (мыши Ldlr $^{-/-}$), которым трансплантировали И27га $^{-/-}$ костный мозг и которых держали на гиперхолестеринной диете в течение 16 нед, имели значительно большие атеросклеротические поражения в корне, дуге и брюшном отделе аорты. Усугубление заболевания коррелировало с повышенным накоплением CD45 $^{+}$ лейкоцитов и CD4 $^{+}$ Т-клеток в аорте, которые продуцировали большое количество ИЛ-17А и ФНО. Несколько ХК, включая CCL2, активировались в аортах мышей Ldlr $^{-/-}$, которым пересаживали костный мозг от мышей И27га $^{-/-}$, что приводило к накоплению CD11b $^{+}$ и CD11c $^{+}$ макрофагов и ДК в участках атеросклероза. Таким образом, отсутствие противовоспалительной передачи сигналов ИЛ-27 искажало иммунный ответ в сторону Th17, что вызывало увеличение продукции ИЛ-17А и ФНО. Это, в свою очередь, усилило экспрессию ХК и накопление проатерогенных миелоидных клеток в участках атеросклероза. Полученные данные свидетельствуют об антиатерогенной роли передачи сигналов рецептора ИЛ-27, который подавляет выработку провоспалительных ЦК, ХК и ограничивает рекрутирование воспалительных миелоидных клеток в зонах атеросклероза [41].

Т. Hirase и соавт. продемонстрировали, что мыши, лишенные ИЛ-27 или рецептора ИЛ-27, более подвержены атеросклерозу по сравнению с мышами дикого типа (wild-type mice – WT) из-за повышенного накопления и активации макрофагов в стенках артерий. Количество циркулирующих провоспалительных моноцитов Ly6C(hi) не показало существенной разницы между мышами WT и мышами, лишенными ИЛ-27 или его рецептора. Введение ИЛ-27 подавляло развитие атеросклероза *in vivo* и активацию макрофагов *in vitro*, о чем свидетельствовало усиление захвата, модифицированного ЛПНП, и продукции провоспалительных ЦК [42].

М. Ма и соавт. изучили влияние ИЛ-27 на сердца крыс после перевязки коронарных артерий. Уровни мРНК ИЛ-27, мРНК gp130 и мРНК WSX-1 снижались в пост-ишемизированных сердцах. Кроме того, введение ИЛ-27 за 5 мин до реперфузии, по-видимому, защищало миокард от реперфузионного повреждения и улучшало восстановление кардиомиоцитов при участии STAT3 [43].

Исследование, проведенное Ю.О. Пешковой и соавт., ставило целью определить роль рецептора ИЛ-27 в регуляции количества и функциональной активности Т-клеток у экспериментальных мышей с аневризмой брюшного отдела аорты (АБА). Мышам с генотипами Apoe $^{-/-}$ -И27га $^{+/+}$ (аполипопротеин Е, АпоЕ, apolipoprotein) и Apoe $^{-/-}$ -И27га $^{-/-}$, получавшим западную диету (Western Diet), имплантировали осмотические помпы, содержащие ангиотензин II (angiotensin II, Ang 2) для развития АБА. Исследователи обнаружили уменьшение количества Т-клеток, в частности CD4 $^{+}$ и CD8 $^{+}$ -субпопуляций, в ткани супраренального отдела брюшной аорты/АБА у мышей в отсутствие рецептора ИЛ-27. Этот процесс сопровождался снижением син-

теза ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4, 13 и 17А. В результате авторы пришли к заключению, что сигнальный путь, опосредованный рецептором ИЛ-27, влияет на количество и функциональную активность Т-клеток. Кроме того, подавление данного сигнала может быть использовано для разработки варианта иммунотерапии, направленной на лечение аневризм аорты [44].

Клинические исследования, посвященные изучению ИЛ-27 при атеросклерозе и связанных с ним заболеваниях

В. Liu и соавт. выявили, что сывороточные уровни ИЛ-27, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона, высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ, High sensitivity C-reactive protein – hsCRP) и миелопероксидазы (Myeloperoxidase) значительно выше у пациентов с ИБС по сравнению с лицами без данной патологии [45].

А. Jafarzadeh и соавт. оценивали сывороточные уровни ИЛ-27 у пациентов с острым ИМ (ОИМ), с нестабильной стенокардией (НС) и здоровых добровольцев контрольной группы. Не отметили существенной разницы в уровне этого ЦК между группами пациентов с ОИМ и НС. Концентрации ИЛ-27 у пациентов с ОИМ и НС были выше, чем в контрольной группе [30].

В когортном исследовании W. Jin и соавт. у больных с диагнозом ИБС обнаружили повышенные концентрации ИЛ-27 и оКЛПНП по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Кроме того, выявили положительную корреляцию уровней ИЛ-27 с оКЛПНП. Авторы также продемонстрировали, что ИЛ-27, мРНК ИЛ-27p28 и EB13 в ответ на введение оКЛПНП экспрессировались дозозависимо [37].

Исследование «случай-контроль», выполненное Y. Lin и соавт., включало пациентов со стабильной стенокардией, НС и ОИМ. Авторы показали, что уровни ИЛ-27 в плазме крови значительно больше в группе НС и ОИМ по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией [46].

Y. Wang и соавт. анализировали уровни трех биологических маркеров у пациентов с ИБС: ретинол-связывающего белка-4 (RBP4), вчСРБ и ИЛ-27. Авторы обнаружили статистически достоверное повышение всех исследуемых маркеров у этой категории больных. Кроме того, лечение розувастатином привело к значительному снижению концентрации RBP4, вчСРБ и ИЛ-27 в сыворотке крови [47].

В перекрестном исследовании K. Miura и соавт. 274 пациента (177 с ИБС и 97 без ИБС) наблюдались в течение 4 лет. Уровни ИЛ-27 и вчСРБ у пациентов с ИБС были значительно выше, чем в группе без этого заболевания. У больных с ИБС уровни ИЛ-27 и вчСРБ имели прямую корреляционную связь с количеством пораженных коронарных артерий. Показано, что ИЛ-27 и вчСРБ являются независимыми факторами риска, связанными с ИБС [ИЛ-27 > 0,25 нг/мл: отношение шансов (ОШ) 1,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–3,32; $p < 0,05$; вчСРБ > 1,0 мг/л: ОШ 3,40, 95% ДИ 1,78–6,50; $p < 0,001$] [48].

R. Posadas-Sanchez и соавт. изучили четыре полиморфизма гена ИЛ-27p28. Полиморфизмы гена ИЛ-27p28 были связаны с ранним развитием ИБС и метаболическими показателями. Уровни ИЛ-27 в крови были значительно выше при раннем развитии ИБС, чем в контрольной группе. Кроме того, авторы выявили, что плазменные уровни ИЛ-27 не связаны с полиморфизмами ИЛ-27p28 у этих пациентов [8].

Целью исследования J. Ye и соавт. было изучение экспрессии циркулирующих ИЛ-12, 23, 27 и 35 у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). У больных АГ наблюдались более высокие уровни ИЛ-12, 23, 27 и более низкие уровни ИЛ-35 по сравнению с лицами контрольной группы (группа здоровых добровольцев). Всем пациентам прово-

дили суточное мониторирование артериального давления. Уровни ИЛ-12, 23 и 27 положительно коррелировали как с систолическим, так и диастолическим артериальным давлением, в то время как уровни ИЛ-35 отрицательно коррелировали с систолическим и диастолическим артериальным давлением. Концентрации ИЛ-12, 23 и 27 постепенно повышались у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени, а ИЛ-35 постепенно снижались. По результатам суточного мониторирования артериального давления пациенты с АГ были разделены на подгруппы дипперов и нон-дипперов. Концентрации ИЛ-12, 23, 27 и 35 не показали различий между двумя подгруппами, но концентрации ИЛ-12, 23 и 27 в обеих подгруппах увеличились по сравнению с контрольной группой, при этом уровни ИЛ-35 снизились. Кроме того, на экспрессию данных членов семейства ИЛ-12 влияли многие клинические факторы, и она была независимо связана с наличием атеросклеротических бляшек СА [49].

M. Iravani Saadi и соавт. исследовали экспрессию генов трех воспалительных ЦК у больных с ишемической и идиопатической кардиомиопатиями (КМП). Результаты исследования показали, что уровни экспрессии ИЛ-1 и ФНО- α значительно выше у пациентов с ишемической КМП по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Обнаружили более высокие уровни экспрессии генов ИЛ-1 и 27 у пациентов с идиопатической КМП по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Достоверных различий в уровнях экспрессии ИЛ-1, 27 и ФНО- α между пациентами с ишемической и идиопатической КМП не было [50].

Заключение

Провоспалительные ЦК и клетки Th1 индуцируют прогрессирование атеросклероза, а противовоспалительные ЦК и клетки Treg оказывают антиатерогенное действие. Клетки Th2 обладают как про-, так и антиатерогенными свойствами. В ходе исследования выявили различные медиаторы воспаления, участвующие в прогрессировании атеросклероза, включая членов семейств ИЛ-6 и 12.

ИЛ-27 представляет собой плейотропный ЦК, который при атеросклерозе оказывает иммуномодулирующее воздействие посредством взаимодействия с различными подмножествами Т-клеток через пути STAT1/STAT3. У экспериментальных грызунов с атеросклерозом выявили антиатерогенную роль ИЛ-27. Клинические исследования продемонстрировали повышение концентрации ИЛ-27 у людей с атеросклерозом. В исследованиях на животных установили противовоспалительные эффекты ИЛ-27, однако у людей показана связь этого ЦК с ИБС. Это свидетельствует в пользу того, что ИЛ-27 может оказывать как про-, так и антиатерогенное действие.

В настоящее время уровень развития и доступность технологий для идентификации новых сердечно-сосудистых биологических маркеров позволяют решать задачи по разработке мультимаркерной модели [51–54]. Безусловно, для этого потребуются совершенствование биотехнологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки ИЛ-27. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности использования ИЛ-27 в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования сердечно-сосудистых катастроф у пациентов кардиологического профиля.

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. Шлякто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В. и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69-82 [Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69-82 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82
2. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31679-8
3. Li H, Zou J, Yu XH, et al. Zinc finger E-box binding homeobox 1 and atherosclerosis: New insights and therapeutic potential. *J Cell Physiol*. 2021;236(6):4216-30. DOI:10.1002/jcp.30177
4. Фадеев Г.А., Фатыхов Р.Г., Цибулькин Н.А., и др. Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза. *Вестник современной клинической медицины*. 2020;13(6):62-7 [Fadееv GA, Fatykhov RG, Tsi bulkin NA, et al. Inflammatory mechanisms in genesis of atherosclerosis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020;13(6):62-7 (in Russian)]. DOI:10.20969/VSKM.2020.13(6).62-67
5. Jafarizade M, Kahe F, Sharfaei S, et al. The role of interleukin-27 in atherosclerosis: A contemporary review. *Cardiology*. 2021;146(4):517-30. DOI:10.1159/000515359
6. Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:73-102. DOI:10.1146/annurev-pathol-020712-163936
7. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-22. DOI:10.1038/nm.2538
8. Posadas-Sanchez R, Perez-Hernandez N, Rodriguez-Perez JM, et al. Interleukin-27 polymorphisms are associated with premature coronary artery disease and metabolic parameters in the Mexican population: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) Mexican study. *Oncotarget*. 2017;8(38):64459-70. DOI:10.18632/oncotarget.16223
9. Pflanz S, Timans JC, Cheung J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells. *Immunity*. 2002;16(6):779-90. DOI:10.1016/S1074-7613(02)00324-2
10. Meka RR, Venkatesha SH, Dudics S, et al. IL-27-induced modulation of autoimmunity and its therapeutic potential. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1131-41. DOI:10.1016/j.autrev.2015.08.001
11. Vargas-Alarcon G, Perez-Hernández N, Rodríguez-Perez JM, et al. Interleukin 27 polymorphisms, their association with insulin resistance and their contribution to subclinical atherosclerosis. The GEA Mexican study. *Cytokine*. 2019;114:32-7. DOI: 10.1016/j.cyt.2018.11.028
12. Caveney NA, Glassman CR, Jude KM, et al. Structure of the IL-27 quaternary receptor signaling complex. *Elife*. 2022;11:e78463. DOI:10.7554/eLife.78463
13. Han L, Chen Z, Yu K, et al. Interleukin 27 signaling in rheumatoid arthritis patients: Good or evil? *Front Immunol*. 2022;12:787252. DOI:10.3389/fimmu.2021.787252
14. Miteva K, Baptista D, Montecucco F, et al. Cardiotrophin-1 deficiency abrogates atherosclerosis progression. *Sci Rep*. 2020;10(1):5791. DOI:10.1038/s41598-020-62596-6
15. Chen Y, Zeng J, Zhang R, et al. Effect of interleukin-27 genetic variants on atrial fibrillation susceptibility. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017;21(2):97-101. DOI:10.1089/gtmb.2016.0219
16. Ye J, Wang Y, Wang Z, et al. Roles and mechanisms of interleukin-12 family members in cardiovascular diseases: Opportunities and challenges. *Front Pharmacol*. 2020;11:129. DOI:10.3389/fphar.2020.00129
17. Hibbert L, Pflanz S, De Waal Malefyt R, et al. IL-27 and IFN- α signal via Stat1 and Stat3 and induce T-bet and IL-12R β 2 in naive T cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2003;23(9):513-22. DOI:10.1089/10799900360708632
18. Hunter CA, Kastelein R. Interleukin-27: Balancing protective and pathological immunity. *Immunity*. 2012;37(6):960-9. DOI:10.1016/j.immuni.2012.11.003

19. Moon SJ, Park JS, Heo YJ, et al. In vivo action of IL-27: Reciprocal regulation of Th17 and Treg cells in collagen-induced arthritis. *Exp Mol Med*. 2013;45(10):e46. DOI:10.1038/emmm.2013.89
20. Kurdi M, Zgheib C, Booz GW. Recent developments on the crosstalk between STAT3 and inflammation in heart function and disease. *Front Immunol*. 2018;9:3029. DOI:10.3389/fimmu.2018.03029
21. Lucas S, Ghilardi N, Li J, de Sauvage FJ. IL-27 regulates IL-12 responsiveness of naive CD4+ T cells through Stat1-dependent and -independent mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):15047-52. DOI:10.1073/pnas.2536517100
22. Yoshimoto T, Yoshimoto T, Yasuda K, et al. IL-27 suppresses Th2 cell development and Th2 cytokines production from polarized Th2 cells: a novel therapeutic way for Th2-mediated allergic inflammation. *J Immunol*. 2007;179(7):4415-23. DOI:10.4049/jimmunol.179.7.4415
23. Bosmann M, Ward PA. Modulation of inflammation by interleukin-27. *J Leukoc Biol*. 2013;94(6):1159-65. DOI:10.1189/jlb.0213107
24. Jones GW, Hill DG, Cardus A, Jones SA. IL-27: A double agent in the IL-6 family. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(1):37-46. DOI:10.1111/cei.13116
25. Ma N, Fang Y, Xu R, et al. Ebi3 promotes T- and B-cell division and differentiation via STAT3. *Mol Immunol*. 2019;107:61-70. DOI:10.1016/j.molimm.2019.01.009
26. Dai L, Li Z, Tao Y, et al. Emerging roles of suppressor of cytokine signaling 3 in human cancers. *Biomed Pharmacother*. 2021;144:112262. DOI:10.1016/j.biopha.2021.112262
27. Owaki T, Asakawa M, Morishima N, et al. STAT3 is indispensable to IL-27-mediated cell proliferation but not to IL-27-induced Th1 differentiation and suppression of proinflammatory cytokine production. *J Immunol*. 2008;180(5):2903-11. DOI:10.4049/jimmunol.180.5.2903
28. Hirano T, Ishihara K, Hibi M. Roles of STAT3 in mediating the cell growth, differentiation and survival signals relayed through the IL-6 family of cytokine receptors. *Oncogene*. 2000;19(21):2548-56. DOI:10.1038/sj.onc.1203551
29. Qiu HN, Liu B, Liu W, Liu S. Interleukin-27 enhances TNF- α -mediated activation of human coronary artery endothelial cells. *Mol Cell Biochem*. 2016;411(1-2):1-10. DOI:10.1007/s11010-015-2563-3
30. Jafarzadeh A, Nemati M, Rezayati MT. Serum levels of interleukin (IL)-27 in patients with ischemic heart disease. *Cytokine*. 2011;56(2):153-6. DOI:10.1016/j.cyto.2011.06.014
31. Zhu L, Lin X, Chen M. LncRNA NEAT1 correlates with Th17 cells and proinflammatory cytokines, also reflects stenosis degree and cholesterol level in coronary heart disease patients. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(6):e23975. DOI:10.1002/jcla.23975
32. Mease P, van den Bosch F. IL-23 and axial disease: Do they come together? *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl. 4):iv28-iv33. DOI:10.1093/rheumatology/keab617
33. Baldridge M, Mallat Z, Li X. NLRP3 inflammasome pathways in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;267:127-38. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.027
34. Petes C, Wynn C, Guzzo C, et al. IL-27 enhances LPS-induced IL-1 β in human monocytes and murine macrophages. *J Leukoc Biol*. 2017;102(1):83-94. DOI:10.1189/jlb.3A0316-098R
35. Gregersen I, Sandanger O, Askevold ET, et al. Interleukin 27 is increased in carotid atherosclerosis and promotes NLRP3 inflammasome activation. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188387. DOI:10.1371/journal.pone.0188387
36. Guzzo C, Ayer A, Basta S, et al. IL-27 enhances LPS-induced proinflammatory cytokine production via upregulation of TLR4 expression and signaling in human monocytes. *J Immunol*. 2012;188(2):864-73. DOI:10.4049/jimmunol.1101912
37. Jin W, Zhao Y, Yan W, et al. Elevated circulating interleukin-27 in patients with coronary artery disease is associated with dendritic cells, oxidized low-density lipoprotein, and severity of coronary artery stenosis. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:506283. DOI:10.1155/2012/506283
38. Fu H, Tang YY, Ouyang XP, et al. Interleukin-27 inhibits foam cell formation by promoting macrophage ABCA1 expression through JAK2/STAT3 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;452(4):881-7. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.08.120
39. Phan WL, Huang YT, Ma MC. Interleukin-27 protects cardiomyocyte-like H9c2 cells against metabolic syndrome: Role of STAT3 signaling. *Biomed Res Int*. 2015;2015:689614. DOI:10.1155/2015/689614
40. Tanaka T, Obana M, Mohri T, et al. Interleukin-27 induces the endothelial differentiation in Sca-1+ cardiac resident stem cells. *Cytokine*. 2015;75(2):365-72. DOI:10.1016/j.cyto.2015.06.009
41. Koltsova EK, Kim G, Lloyd KM, et al. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in Ldlr-/- mice. *Circ Res*. 2012;111(10):1274-85. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.277525
42. Hirase T, Hara H, Miyazaki Y, et al. Interleukin 27 inhibits atherosclerosis via immunoregulation of macrophages in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(3):H420-9. DOI:10.1152/ajpheart.00198.2013
43. Ma MC, Wang BW, Yeh TP, et al. Interleukin-27, a novel cytokine induced by ischemia-reperfusion injury in rat hearts, mediates cardioprotective effects via the gp130/STAT3 pathway. *Basic Res Cardiol*. 2015;110(3):22. DOI:10.1007/s00395-015-0480-y
44. Пешкова Ю.О., Хорева М.В., Ганковская Л.В., Кольцова Е.К. Анализ количества и функциональной активности Т-клеток в аневризме брюшной аорты у мышей с отсутствием рецептора ИЛ-27. *Иммунология*. 2022;43(1):44-53 [Peshkova YU, Khoreva MV, Gankovskaya LV, Koltsova EK. Analysis of the number and functional activity of T cells in AAA in mice lacking the IL-27 receptor. *Immunology*. 2022;43(1):44-53 (in Russian)]. DOI:10.33029/0206-4952-2022-43-1-44-53
45. Liu B, Fu Q, Yan QN, et al. Value of biochemical marker detection in risk stratification in patients with acute coronary syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010;30(5):1015-9 (in Chinese). PMID: 20501382
46. Lin Y, Huang Y, Lu Z, et al. Decreased plasma IL-35 levels are related to the left ventricular ejection fraction in coronary artery diseases. *PLoS One*. 2012;7(12):e52490. DOI:10.1371/journal.pone.0052490
47. Wang Y, Zhou C, Yu T, Zhao F. Correlation between changes in serum RBP4, hs-CRP, and IL-27 levels and rosuvastatin in the treatment of coronary heart disease. *J Healthc Eng*. 2021;2021:8476592. DOI:10.1155/2021/8476592
48. Miura K, Saita E, Suzuki-Sugihara N, et al. Plasma interleukin-27 levels in patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8260. DOI:10.1097/MD.00000000000008260
49. Ye J, Wang Y, Wang Z, et al. The expression of IL-12 family members in patients with hypertension and its association with the occurrence of carotid atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:2369279. DOI:10.1155/2020/2369279
50. Iravani Saadi M, Salami J, Abdi H, et al. Expression of interleukin 1, interleukin 27, and TNF α genes in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy: A case-control study. *Health Sci Rep*. 2022;5(4):e701. DOI:10.1002/hsr2.701
51. 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 [Aliyeva AM, Almazova II, Pinchuk TV, et al. The value of coreptin in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases. *Clinical Medicine*. 2020;98(3):203-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/0023-2149-2020-98-3-203-209
52. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В., и др. Фракталин и сердечно-сосудистые заболевания. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):83-6 [Aliyeva 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
53. Алиева А.М., Байкова И.Е., Кисляков В.А., и др. Галектин-3: диагностическая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019;91(9):145-9 [Aliyeva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galactin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Ter Arkh*. 2019;91(9):145-9 (In Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.09.000226
54. 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 [Aliyeva AM, Pinchuk TV, Almazova II, et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):522-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.6.200606

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023

Полиморфизм гена фактора некроза опухоли rs1800629 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями: обзор литературы

Е.В. Хазова[✉], О.В. Булашова, Е.В. Валеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Аннотация

Пристальное внимание исследователей приковано к изучению социально значимых многофакторных заболеваний и синдромов с наследственной предрасположенностью, к которым относится и хроническая сердечная недостаточность (СН), сформировавшаяся вследствие атеросклероза (АС) коронарных артерий. Перспективность геномных исследований при АС и СН связывают с возможностью определения генетического риска развития и прогноза нежелательных сердечно-сосудистых событий до появления клинических признаков/симптомов. С позиции понимания патогенеза АС как варианта неспецифического воспаления, имеющего волнообразный характер, предполагается влияние на патологический процесс генов, кодирующих провоспалительные цитокины. Целью обзора был анализ результатов исследований, имеющихся в доступных публикациях, полиморфизма rs1800629 гена фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor – *TNF*) у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Большинство данных свидетельствуют о наличии повышенного сердечно-сосудистого риска у носителей аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF*. Определено, что носительство генотипа АА ассоциировано с эссенциальной артериальной гипертензией и ремоделированием миокарда левого желудочка. У пациентов с хронической СН с сохраненной и умеренно-сниженной фракцией выброса левого желудочка АА-генотипа отмечены низкие показатели артериального давления и частая встречаемость фибрилляции предсердий. В ряде работ приведены результаты исследований полиморфизма rs1800629 гена *TNF*, продемонстрирована его прогностическая значимость при СН.

Ключевые слова: полиморфизм rs1800629, ген *TNF*, фактор некроза опухоли α , атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования: Хазова Е.В., Булашова О.В., Валеева Е.В. Полиморфизм гена фактора некроза опухоли rs1800629 у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):674–678. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202164

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Tumor necrosis factor gene polymorphism rs1800629 in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: A review

Elena V. Khazova[✉], Olga V. Bulashova, Elena V. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract

The close attention of researchers is riveted to the study of socially significant multifactorial diseases and syndromes with a hereditary predisposition, which include chronic heart failure, formed as a result of atherosclerosis of the coronary arteries. The promise of genomic studies in atherosclerosis and heart failure is associated with the possibility of determining the genetic risk of developing and predicting adverse cardiovascular events before the onset of clinical signs/symptoms. From the standpoint of understanding the pathogenesis of atherosclerosis as a variant of nonspecific inflammation, which has a wave-like character, it is assumed that genes encoding pro-inflammatory cytokines influence the pathological process. The aim of the review was to analyze the results of studies available in available publications on the rs1800629 polymorphism of the tumor necrosis factor (*TNF*) gene in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. Most data indicate the presence of an increased cardiovascular risk in carriers of the A allele of the rs1800629 polymorphism of the *TNF* gene. It was determined that carriage of the AA genotype is associated with essential arterial hypertension and remodeling of the left ventricular myocardium. In patients with chronic heart failure with preserved and moderately reduced left ventricular ejection fraction of the AA genotype, low blood pressure and frequent occurrence of atrial fibrillation were noted. A number of papers present the results of studies of the rs1800629 polymorphism of the *TNF* gene and the prognostic significance of the rs1800629 polymorphism of the *TNF* gene in heart failure.

Keywords: rs1800629 polymorphism, *TNF* gene, TNF- α , atherosclerotic cardiovascular diseases, chronic heart failure

For citation: Khazova EV, Bulashova OV, Valeeva EV. Tumor necrosis factor gene polymorphism rs1800629 in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):674–678. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202164

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Хазова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. преподаватели внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: hazova_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8050-2892

Булашова Ольга Васильевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. преподаватели внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: bulashova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7228-5848

Валеева Елена Валерьевна – канд. биол. наук, стар. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7080-3878

[✉]Elena V. Khazova – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: hazova_elena@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8050-2892

Olga V. Bulashova – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: bulashova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7228-5848

Elena V. Valeeva – Cand. Sci. (Bio.), Res., Kazan State Medical University. E-mail: vevaleeva@ya.ru; ORCID: 0000-0001-7080-3878

Введение

Вклад наследственной (генетической) предрасположенности в формирование хронической сердечной недостаточности (ХСН и СН соответственно) находится в центре интенсивного исследовательского интереса и остается дискуссионным [1]. Иммуновоспалительные реакции, опосредованные острофазовыми белками и провоспалительными цитокинами, играют значимую роль в патофизиологии центральных и периферических проявлений СН, формируя основу «цитокиновой» теории патогенеза [2]. Ключевым провоспалительным цитокином воспалительного и иммунного ответа и одним из основных медиаторов, участвующих в прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН, является фактор некроза опухоли α (ФНО- α , англ. TNF- α – tumor necrosis factor α). Известно участие ФНО- α в метаболизме липидов, обуславливающим атерогенную дислипидемию, а также в развитии инсулинорезистентности, способствующей гиперкоагуляции крови за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена. ФНО- α контролирует функцию эндотелиальных клеток, индуцируя выработку и активацию факторов роста, хемоаттрактантов и молекул межклеточной адгезии 1, адгезии сосудистых клеток 1 и Е-селектина, участвующих в патогенезе атеросклероза (АС) коронарных артерий [3, 4]. Чрезмерная экспрессия ФНО- α и активация его рецепторов приводят к структурным изменениям сердца (ремоделированию), а низкое содержание ФНО- α признается протективным [5, 6]. Многогранное влияние ФНО- α на кардиомиоциты (КМ) заключается и в отрицательном инотропном действии, угнетении экспрессии сократительных белков, взаимодействии с β -адренергическими рецепторами, угнетающими сократительную способность КМ путем изменения передачи сигналов на рецепторы [7]. Под влиянием ФНО- α происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к прогрессированию ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличению содержания коллагена и прогрессирующего апоптоза КМ [8]. Повышение уровня ФНО- α продемонстрировано в ряде исследований, подтвердивших значение провоспалительного цитокина в патогенезе ХСН, особенно выраженное при сохраненной фракции выброса ЛЖ [7, 9].

Цель обзора – проанализировать исследования полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АСССЗ) на основе доступных публикаций.

Обзор адресован кардиологам и терапевтам для повышения знаний и привлечения внимания к генетическим детерминантам АС и ХСН.

Методологические подходы

Проведен поиск и анализ источников в базах данных PubMed, eLibrary, Google Scholar по ключевым словам: «rs1800629», «ген *TNF*», «ген ФНО». Глубина поиска – 1997–2023. Публикации, содержащие только резюме и тезисы, а также дублирующие информацию, были исключены. Таким образом, в настоящий описательный обзор вошли обобщенные и систематизированные данные 38 источников: актуальных клинических исследований, отчетов и систематических обзоров.

Результаты

Ген *TNF* расположен в хромосоме 6p21.3 в регионе генов главного комплекса гистосовместимости III класса. Наибольший интерес исследователей привлекает промоторный регион гена *TNF*, от транскрипционной активности которого зависит уровень белка ФНО- α как на уровне матричных РНК, так и белкового продукта в плазме крови [10, 11].

Частота минорного аллеля А в европейской популяции составляет 13,4% [12]. Замена нуклеотида гуанина на аде-

нин приводит к повышению экспрессии гена *in vitro*. Носительство аллеля А связано с повышенным уровнем ФНО- α по сравнению с гомозиготами по аллелю G [13].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* изучалась при ИБС, повторных коронарных событиях, сахарном диабете, неблагоприятном течении СН [3, 4, 6]. Результаты метаанализа по рецессивной генетической модели показали риск развития ССЗ у носителей генотипа AA против GA+GG полиморфизма rs1800629 гена *TNF* (ОШ 5,06; 95% ДИ 2,15–11,89; $p=0,0002$). После поправок на пол, возраст, индекс массы тела, сахарный диабет и статус курения результаты свидетельствовали о том, что аллель А не связан с повышенным риском коронарных событий [14]. S. Kabita и соавт. (2019 г.) продемонстрировали, что гетерозиготный GA-генотип чаще наблюдался у пациентов с артериальной гипертензией (7,82%) и метаболическим синдромом (8,87%), чем у участников здоровой группы (6,37%); различия при этом не были значимыми, и среди рассматриваемых случаев не было обнаружено гомозигот по аллелю А полиморфизма rs1800629 гена *TNF*, однако среди контрольной группы их частота достигала 0,27% [15].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с АС

Л.А. Гараева и соавт. (2017 г.) исследовали полиморфизм rs1800629 гена *TNF* и выраженность АС и установили ассоциацию аллеля А с более легким течением атеросклеротического процесса [ОШ (отношение шансов) 0,22; 95% ДИ (доверительный интервал) 0,07–0,65; $p=0,006$]. Авторы показали взаимосвязь аллеля А с редкой встречаемостью инфаркта миокарда (ИМ) (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,06–0,38; $p=0,00006$) и с его рецидивами (фактор Байеса 33) [16]. В то же время связь полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с коронарным АС в популяции жителей Республики Адыгея не нашла подтверждения ($p>0,05$) [17]. В работе R. Fawzy и соавт. (2020 г.) исследовалась ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с АС сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом. Средняя толщина комплекса интима–медиа сонных артерий была больше у носителей генотипа AA (1,2±0,4 мм), чем GA (1,02±0,5 мм) и GG (0,5±0,3 мм) ($p<0,001$) [18].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с ИБС

L. Rodríguez-Rodríguez и соавт. (2011 г.) обнаружили тенденцию к высокой частоте встречаемости носителей аллеля А (генотипы GA+AA) среди пациентов, перенесших сердечно-сосудистые события, по сравнению с таковыми без них (37,6% против 27,9%; $p=0,06$). После поправки на классические факторы риска ССЗ риск развития кардиоваскулярных событий у носителей минорного аллеля А приобрел достоверное значение (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,08–2,74; $p=0,023$) [19]. В метаанализе W. Wang и соавт. (2011 г.) сообщается, что принадлежность к аллелю А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в 1,5 раза увеличивает риск развития ИБС у представителей европеоидной расы (AG+AA против GG; ОШ 1,50; 95% ДИ 1,23–1,77) [20]. В китайской популяции H. Chu (2012 г.) констатировал отсутствие связи между аллелем А гена *TNF* rs1800629 и ИБС [21]. В исследовании, проведенном S. Hussain и соавт. (2015 г.) в популяции Пакистана, обнаружено различие между встречаемостью аллелей А и G при ИБС и без таковой (доля аллеля А – 20,3 и 11,3% (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,26–3,14; $p=0,003$)). Авторы сообщают о преобладающей встречаемости генотипов GA и AA в группе пациентов с ИБС, чем в сравниваемой – без ИБС (35,3 и 20,2%; $\chi^2=8,06$; $p=0,0045$). Генотип AA чаще сопутствовал пациентам с ИБС (5,3 и 2,7%; $\chi^2=8,86$; $p=0,0119$). Посредством бинарного логистического регрессионного анализа исследователи установили риск развития ИБС для AA полиморфизма rs1800629 гена *TNF* (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,14–0,70; $p=0,0047$). Выявлена значимо высокая передача аллелю А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* от ро-

дителей потомству ($\chi^2=15,2$; ОШ 2,39; 95% ДИ 1,51–3,86; $p<0,0001$) [22]. К. Pulido-Gómez и соавт. (2016 г.) на основании метаанализа 28 исследований сообщают о большей распространенности аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с ИБС в европеоидной популяции, чем в других этнических группах. Анализ полиморфного варианта rs1800629 гена *TNF* в отношении риска развития ИБС определил защитную роль в гетерозиготной модели AG против GG (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,49–0,93) и рецессивной модели наследования AA против AG+GG (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,50–0,93) [11]. У пациентов с ИБС в Северной Индии была подтверждена ассоциация AG-генотипа и аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с риском развития ИБС (ОШ 5,3; 95% ДИ 2,0–14,4; $p=0,0004$ и ОШ 5,4; 95% ДИ 2,0–14,5; $p=0,0001$ соответственно). Более выраженные положительные связи прослеживались для AG-генотипа при поправках на возраст, пол, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, аполипопротеин В, курение и коррекцию диеты (ОШ 5,5; 95% ДИ 1,7–17,3; $p=0,005$) и аллеля А (ОШ 5,6; 95% ДИ 1,8–17,4; $p<0,001$) [23]. R. Kumari и соавт. (2018 г.) выявили предрасположенность к ИБС в доминантной модели полиморфизма rs1800629 гена *TNF* генотипов GA и AA (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,06–2,44; $p=0,030$) и вариантного аллеля А (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,17–2,51; $p=0,006$) [4]. N. Khan и соавт. (2018 г.) отметили высокий риск развития ИБС в доминантной модели GG против GA+AA полиморфизма rs1800629 гена *TNF* (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,23–0,82; $p=0,0099$) у населения Кашмира. Частота генотипов GA и AA была выше у лиц без сахарного диабета (ОШ 3,52; 95% ДИ 1,54–8,07; $p=0,0019$) [24].

N. Parham и соавт. (2018 г.) у пациентов с ИБС популяции северо-востока Ирана установили наличие стеноза $\geq 70\%$ как минимум в одной из основных коронарных артерий ($n=379$), так же, как и в группе контроля ($n=461$), со следующим распределением генотипов: AG- и AA-генотипы чаще по встречаемости в группе пациентов с ИБС, чем без таковой (20 и 13%; 3 и 1% соответственно; $p<0,05$). Следовательно, оценка случая развития ИБС в доминантной модели (GA+AA против GG) определила высокий шанс развития ИБС для аллеля А (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,27–2,68; $p=0,0008$). В рецессивной модели носительство G-аллеля повышало риск наступления ИБС в 4,56 раза (95% ДИ 1,19–25,61; $p=0,013$). Частота встречаемости аллеля А была значительно выше среди пациентов группы с ИБС, чем среди пациентов в группе без патологии (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,35–2,66; $p=0,0001$) [25].

J. Pan и соавт. (2019 г.) указали на риск развития ИБС у носителей аллеля А против G-полиморфизма rs1800629 гена *TNF* для китайской популяции (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,26–2,36; $p=0,001$), AG-генотипа (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,09–2,29; $p=0,015$), AA-генотипа (ОШ 3,24; 95% ДИ 1,23–8,54; $p=0,018$). ФНО- α в сыворотке крови был значительно выше при ИБС ($9,09\pm 1,90$ пг/мл), чем в контрольной группе ($6,12\pm 1,56$ пг/мл; $p<0,001$). У носителей аллеля А (AA+AG) полиморфизма rs1800629 гена *TNF* уровень ФНО- α был выше, чем у лиц с GG-генотипом [26]. Исследование S. Abdulfattah и соавт. (2023 г.) в иракской популяции показало, что аллель А связан с гиперпродукцией белка ФНО- α в сыворотке, что позволило авторам признать принадлежность к аллелю А одним из предикторов стенокардии (ОШ 4,7; 95% ДИ 2,26–5,27), а аллель G, в свою очередь, описать как протективный маркер ИБС (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,19–0,44) [27]. Метаанализ R. Huang и соавт. (2020 г.) в 25 исследованиях «случай-контроль» не выявили значимой связи локуса полиморфизма rs1800629 гена *TNF* и ИБС по 5 моделям наследования [28].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с ИМ

U. Zeybek и соавт. (2011 г.) определили протективный эффект GG-генотипа полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в отношении случаев ИМ ($\chi^2=24,14$; $p=0,000$), GA- и AA-гено-

типы отмечены в качестве предикторов повышенного риска развития ИМ ($\chi^2=25,56$; $p=0,000$ и $\chi^2=18,27$; $p=0,000$ соответственно) [29]. В работе S. Biswas и соавт. (2014 г.) у обладателей AA- и AG-генотипов азиатско-индийского происхождения ($n=500$) с ИМ с подъемом сегмента ST концентрация ФНО- α в плазме была выше в 1,288 и 1,282 раза соответственно, чем у лиц GG-генотипа ($p<0,0001$). В группе контроля ($n=500$) концентрация ФНО- α была в 1,15 и 1,106 раза выше у пациентов AA- и AG-генотипов по сравнению с GG-генотипом ($p<0,05$). Полиморфизмы AA и AG чаще встречались при ИМ с подъемом сегмента ST, чем среди здоровых лиц (ОШ 0,343; 95% ДИ 0,247–0,477; $p>0,0001$) [30]. В исследовании M. Tian и соавт. (2015 г.) показано, что AA-генотип полиморфизма rs1800629 гена *TNF* повышает риск развития ИМ, но только у мужчин [6].

В российском исследовании пациентов со случаями ИМ с подъемом сегмента ST ($n=171$) частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* составила 11,7% и не отличалась от таковой у здоровых индивидуумов – 12,2% ($n=188$). Носительство аллеля А связано с более высоким уровнем белка ФНО- α , измеренным на 10–14-е сутки после развития ИМ: 11,02 пг/мл против 9,49 пг/мл у гомозигот по аллелю G ($p=0,045$) [31].

Исследование полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST казахской этнической группы ($n=81$) выявило преобладание лиц GG-генотипа в группе неосложненного (63,26%) над группой осложненного течения (34,37%) заболевания. Авторы отмечают большую долю лиц GG-генотипа, чем GA-генотипа в группах неосложненного течения ИМ (63,26 и 32,65% соответственно) и контроля (78 и 21% соответственно). Частота встречаемости аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* при осложненном (46,87%) течении ИМ с подъемом сегмента ST в 2 раза превышала частоту встречаемости аллелей при неосложненном течении этого заболевания (20,41%) и в 4 раза – в контрольной группе (11,5%). Распределение аллеля G в группах значимо не отличалось ($p=0,083$). В группе пациентов с осложненным течением ИМ с подъемом сегмента ST AA-генотип встречался чаще, чем в группе больных без осложнений ИМ, – 28,12 и 4,08% соответственно (ОШ 6,89; $p<0,05$) [32].

С.Д. Маянская и соавт. (2020 г.) отмечают, что редкий аллель А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* чаще встречался у пациентов, не имевших повторного ИМ (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,05–0,88; $p=0,03$) [33]. Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с ИМ в трудоспособном возрасте изучена в работе Е.А. Шишкиной и соавт. (2020 г.), которые сообщают о редкой регистрации GG-генотипа у пациентов с ИМ (80,0% против 60%; ОШ 0,38; 95% ДИ 0,17–0,82; $p=0,030$). Частота распространенности минорного аллеля А и GA-генотипа преобладала при ИМ (20,5 и 10,9%; ОШ 2,11; 95% ДИ 1,05–4,23; $p=0,033$ и ОШ 2,87; 95% ДИ 1,29–6,39; $p=0,03$ соответственно). Сравнительный анализ показал, что при сочетании генотипов GA+AA вероятность развития ИМ возрастала более чем в 2,5 раза ($\chi^2=6,33$; ОШ=2,67; 95% ДИ 1,23–5,8; $p=0,012$). Авторы резюмируют, что риск развития ИМ у пациентов моложе 60 лет выше для носителей минорного аллеля А и GA-генотипов вне зависимости от наличия других традиционных факторов риска, подчеркивая тем самым их прогностическое значение в активности патогенеза внутрисосудистого воспаления [34].

N. Grira и соавт. (2021 г.), исследовав популяцию Туниса, определили высокую частоту встречаемости AA-генотипа в группе пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (16,7%) по сравнению с таковым без подъема ST-сегмента (9,7%) и пациентов со стабильной стенокардией (11,5%). Различия наблюдались в частотах аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена *TNF* между группами с ИБС и контроля с ассоциацией высокого риска для носителей генотипа AA против AG (ОШ 2,95;

ДИ 1,57–5,51; $p=0,004$), GG против AG (ОШ 1,8; ДИ 1,25–2,58; $p=0,001$) и А против G (ОШ 1,77; ДИ 1,36–2,31; $p=0,0001$) [35].

Ассоциация полиморфизма rs1800629 гена TNF с ХСН

А.Э. Пушкарева и соавт. (2012 г.) исследовали влияние полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с ХСН ($n=158$) на тип ремоделирования ЛЖ у пациентов славянского и тюркского происхождения. Так, частота распространенности аллеля А полиморфизма rs1800629 гена *TNF* была выше в славянской популяции с эксцентрической гипертрофией ЛЖ (21,1%) по сравнению со здоровыми лицами – 11,4% ($\chi^2=6,09$; $p=0,014$; ОШ 2,07; 95% ДИ 1,15–3,72). Авторы полагают, что GG-генотип является маркером пониженного риска развития эксцентрической гипертрофии сердца у славян ($\chi^2=5,67$; $p=0,017$; ОШ 0,445; 95% ДИ 0,23–0,88), а AG-генотип – наоборот, повышенного риска возникновения данного заболевания ($\chi^2=4,34$; $p=0,037$; ОШ 2,04; 95% ДИ 1,03–4,04). Обнаружены различия при гипертрофии ЛЖ (концентрической и эксцентрической) и группой контроля по распределению частот аллелей и генотипов ($\chi^2=5,84$; $p=0,016$) [36].

Изучение полиморфизма rs1800629 гена *TNF* у пациентов с ХСН с сохраненной и умеренно-сниженной фракцией выброса ЛЖ выявило у гомозигот по аллелю А по сравнению с генотипом AG+GG следующие значения уровня систолического артериального давления: 120 (110–130) мм рт. ст. и 130 (120–140) мм рт. ст. ($p=0,007$) и встречаемости фибрилляции предсердий (32 и 8,4%; $p=0,006$) [37].

А.Т. Тепляков и соавт. (2020 г.) сообщают о том, что полиморфизм rs1800629 гена *TNF* не связан с выраженностью нарушений внутрисердечной гемодинамики и структурными изменениями ЛЖ при развитии антрациклин-индуцированной ХСН [38].

Заключение

Проведенный анализ исследований свидетельствует о потенциальном вкладе полиморфизма rs1800629 гена *TNF*, вовлеченного в патогенез гипертрофии и ремоделирования миокарда, стимуляции апоптоза КМ и кардиального фиброза, а также в развитие и прогрессирование СН. В большинстве работ авторы указывают на ассоциацию носительства аллеля А и генотипа АА с повышенным уровнем *TNF* в сыворотке крови, а также с риском развития АСССЗ. При СН у носителей АА-генотипа с сохраненной и умеренно-сниженной фракцией выброса ЛЖ регистрировались низкие показатели артериального давления и частая встречаемость фибрилляции предсердий. В то же время наличие публикаций, в которых не выявлена связь полиморфизма rs1800629 гена *TNF* с АСССЗ, может быть объяснено вариабельностью частоты встречаемости СН в исследуемых популяциях, а также их этническими особенностями. Накопленные данные создают предпосылки для дальнейшего комплексного изучения полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в интеграции с клиническими параметрами для персонализированного подхода не только к диагностике и оценке кардиоваскулярного риска, но и терапии АСССЗ.

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

- Guo M, Guo G, Ji X. Genetic polymorphisms associated with heart failure: A literature review. *J Int Med Res.* 2016;44(1):15-29. DOI:10.1177/0300060515604755
- Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н., и др. Фактор некроза опухоли α – маркер системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью. *Практическая медицина.* 2017;2(103):24-7 [Khazova EV, Bulashova OV, Osolopov VN, et al. Tumor necrosis factor α – a marker of systemic inflammation in patients with heart failure. *Practical Medicine.* 2017;2(103):24-7 (in Russian)].
- Cho H-Ch, Yu G, Lee M-Yu, et al. TNF- α polymorphism and coronary artery disease; association study in the Korean population. *Cytokine.* 2013;62(1):104-9. DOI:10.1016/j.cyt.2013.02.008
- Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, et al. Promoter variants of TNF- α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine.* 2018;110:131-6. DOI:10.1016/j.cyt.2018.04.035
- Mishra A, Srivastava A, Mittal T, et al. Role of inflammatory gene polymorphisms in left ventricular dysfunction (LVD) susceptibility in coronary artery disease patients. *Cytokine.* 2013;61(3):856-61. DOI:10.1016/j.cyt.2012.12.020
- Tian M, Yuan Yu-Ch, Li J-Y, et al. Tumor necrosis factor- α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Dis Transl Med.* 2015;1(1):18-26. DOI:10.1016/j.cdtm.2015.02.002
- Schumacher SM, Naga Prasad SV. Tumor necrosis factor- α in heart failure: An updated review. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(11):117. DOI:10.1007/s11886-018-1067-7
- Flesch M, Höper A, Dell'Italia L, et al. Activation and functional significance of the renin-angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation.* 2003;108(5):598-604. DOI:10.1161/01.CIR.0000081768.13378.BF
- Tromp J, Khan MA, Klip UT, et al. Biomarker profiles in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e003989. DOI:10.1161/JAHA.116.003989
- Hua XP, Qian J, Cao CB, et al. Association between the TNF- α rs1800629 polymorphism and the risk of myocardial infarction: A meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2016;15(3):gmr.15037292. DOI:10.4238/gmr.15037292
- Pulido-Gómez K, Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, et al. Association of G308A and G238A polymorphisms of the TNF- α gene with risk of coronary heart disease: Systemic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* 2016;47(7):557-72. DOI:10.1016/j.arcmed.2016.11.006
- rs1800629 SNP. Available at: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs1800629;vdb=variation. Accessed: 25.03.2023.
- Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(7):3195-9. DOI:10.1073/pnas.94.7.3195
- Li Y, Chunjiang F, Xukai W, Chunyu Z. A meta analysis of the relation between TNF- α G308A gene polymorphism and heart disease. *Life Sci J.* 2014;11(4):204-6.
- Kabita S, Garg PR, Newmei MK, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and complex disorders: A study among mendelian population with East Asian Ancestry. *J Pract Cardiovasc Sci.* 2019;5(1):35-43. DOI:10.4103/jpcs.jpcs_6_19
- Гараева Л.А., Маянская С.Д. Ассоциация полиморфных локусов генов провоспалительных цитокинов у пациентов с коронарным и периферическим атеросклерозом различной степени тяжести. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2017;1-1(55):102-6 [Garaeva LA, Mayanskaya SD. Association of polymorphic loci of pro-inflammatory cytokine genes in patients with coronary and peripheral atherosclerosis of varying severity. *International Research Journal.* 2017;1-1(55):102-6 (in Russian)]. DOI:10.23670/IRJ.2017.55.087
- Шумилов Д.С., Туруз А.Р., Смольков И.В., и др. Полиморфизмы генов основных про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1 β (T511C, RS16944), TNF- α (G308A, RS1800629), IL-4 (C589T, RS2243250) при коронарном атеросклерозе. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки.* 2017;1(196):41-6 [Shumilov DS, Tuguz AR, Smolkov IV, et al. Gene polymorphisms of major pro- and anti-inflammatory cytokines: IL-1 β (T511C, RS16944), TNF- α (G308A, RS1800629), IL-4 (C589T, RS2243250) in coronary atherosclerosis. *Bulletin of the Adyge State University. Series 4: Natural-mathematical and Technical Sciences.* 2017;1(196):41-6 (in Russian)].

18. Fawzy RM, Hammad GA, Egila SE, et al. Association of tumor necrosis factor- α (TNF- α) -308A/G (rs1800629) gene polymorphism with carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2020;40(3):177-81. DOI:10.1016/j.ejr.2020.05.004
19. Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, et al. TNF α -308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2011;216(1):125-30. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.052
20. Wang W, Peng WH, Lu L, et al. Polymorphism on chromosome 9p21.3 contributes to early onset and severity of coronary artery disease in non-diabetic and type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(1):66-71. DOI:10.3901/jme.2011.08.066
21. Chu H, Yang J, Mi S, et al. Tumor necrosis factor- α G-308 A polymorphism and risk of coronary heart disease and myocardial infarction: A case-control study and meta-analysis. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3(2):84-90. DOI:10.4103/0975-3583.95359
22. Hussain S, Iqbal T, Javed Q. TNF- α -308G>A polymorphism and the risk of familial CAD in a Pakistani population. *Hum Immunol*. 2015;76(1):13-8. DOI:10.1016/j.humimm.2014.12.010
23. Mastana S, Prakash S, Akam EC, et al. Genetic association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with coronary artery disease (CAD) in a North Indian population. *Gene*. 2017;628:301-7. DOI:10.1016/j.gene.2017.07.050
24. Khan NS, Shaheen N, Sultan AM, et al. Genetic association of tumour necrosis factor alpha, interleukin-18 and Interleukin 1 beta with the risk of coronary artery disease: A case-control study outcome from Kashmir. *J Appl Biomed*. 2018;16:387-93. DOI:10.1016/j.jab.2018.02.004
25. Parham N, Samaneh N, Aref S, Majid S. Association of tumor necrosis factor- α gene promoter polymorphism and its mRNA expression level in coronary artery disease. *Meta Gene*. 2018;18:122-6. DOI:10.1016/j.mgene.2018.08.009
26. Pan J, Hu J, Qi X, Xu L. Association study of a functional variant of TNF- α gene and serum TNF- α level with the susceptibility of congenital heart disease in a Chinese population. *Postgrad Med J*. 2019;95(1128):547-51. DOI:10.1136/postgradmedj-2019-136621
27. Abdulfattah SY, Samawi FT. Estimating the role of single-nucleotide polymorphism (rs1800629)-308 G/A of TNF- α gene as genetic marker associated with angina pectoris in a sample of Iraqi patients. *J Genet Eng Biotechnol*. 2023;21(1):2. DOI:10.1186/s43141-022-00454-w
28. Huang R, Zhao SR, Li Y, et al. Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and coronary artery disease susceptibility: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):29. DOI:10.1186/s12881-020-0952-2
29. Zeybek U, Toptas B, Karaali ZE, et al. Effect of TNF- α and IL-1 β genetic variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Mol Biol Rep*. 2011;38(8):5453-7. DOI:10.1007/s11033-011-0701-x
30. Biswas S, Ghoshal PK, Mandal N. Synergistic effect of anti and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction. *Gene*. 2014;544(2):145-51. DOI:10.1016/j.gene.2014.04.065
31. Зыков М.В., Макеева О.А., Голубенко М.В., и др. Исследование полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(10):13-8 [Zykov MV, Makeeva OA, Golubenko MV, et al. Study of the rs1800629 (G-308A) polymorphism of the TNF gene in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(10):13-8 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-10-13-18
32. Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у лиц казахской национальности. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2017;4:417-21 [Aimagambetova AO, Karazhanova LK, Kotlyar A. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction with elevated ST-segment in subjects of Kazakh nationality. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2017;4:417-21 (in Russian)].
33. Маянская С.Д., Гараева Л.А., Тепляков А.Т., и др. Особенности полиморфизма генов FGB, TNF α , IL-1 β , LPL, ITGB3 и TGF β 1 у пациентов с повторным инфарктом миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):130-7 [Mayanskaya SD, Garaeva LA, Teplyakov AT, et al. FGB, TNF α , IL-1 β , LPL, ITGB3, and TGF β 1 gene polymorphism features in patients with recurrent myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):130-7 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2020-4-130-137
34. Шишкина Е.А., Агафонов А.В., Хлынова О.В., Кривцов А.В. Взаимосвязь полиморфизма G-308A гена TNF с риском развития инфаркта миокарда у больных трудоспособного возраста. *Уральский медицинский журнал*. 2020;10(193):109-15 [Shishkina EA, Agafonov AV, Khlynova OV, Krivtsov AV. Correlation of G-308A polymorphism of the TNF gene with the risk of myocardial infarction in patients of working age. *Ural Medical Journal*. 2020;10(193):109-15 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2020.10.42
35. Griira N, Lahidheb D, Lamine O, et al. The association of IL-6, TNF α and CRP gene polymorphisms with coronary artery disease in a Tunisian population: A case-control study. *Biochem Genet*. 2021;59(3):751-66. DOI:10.1007/s10528-021-10035-0
36. Пушкарева А.Э., Арутюнов Г.П., Хусаинова Р.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF α , TNF β) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) при различных типах ремоделирования сердца. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(4):40-4 [Pushkareva AE, Arutyunov GP, Khusainova RI, Khusnutdinova EK. The analysis of polymorphic variants of cytokines genes (TNF α , TNF β) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in heart failure patients with different types of heart remodelling. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2012;7(4):40-4 (in Russian)].
37. Bielecka-Dabrowa A, Sakowicz A, Pietrucha T, et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction. *Sci Rep*. 2017;7(1):8974. DOI:10.1038/s41598-017-09564-9
38. Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Попова А.А., и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии антрациклин-индуцированной сердечной недостаточности. *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(2):66-74 [Teplyakov AT, Shilov SN, Popova AA, et al. The role of proinflammatory cytokines in the development of anthracycline-induced heart failure. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(2):66-74 (in Russian)]. DOI:10.29001/2073-8552-2020-35-2-66-74

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Молекулярные механизмы воспаления при развитии сердечной недостаточности

Ю.И. Бузиашвили, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, А.З. Рахимов, Л.С. Шахназарян, Ф.Р. Акилджонов✉

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

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться основной причиной госпитальной летальности и приводят к большой инвалидности трудоспособного населения. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что воспаление является основным фактором, вызывающим рост и прогрессирование атеросклероза. Несмотря на значительный прогресс в базисной терапии, направленной как на профилактику развития сердечной недостаточности (СН), так и на лечение, прогноз у пациентов после их первой госпитализации остается крайне неблагоприятным. СН является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Различные стимулы на разных стадиях патофизиологии СН запускают каскад провоспалительных реакций с высвобождением интерлейкинов, образование активных форм кислорода, повреждение митохондриальной ДНК и индукцию аутофагии. Основываясь на представленных результатах экспериментальных и клинических исследований, можно ожидать, что лучшее понимание молекулярных аспектов в патофизиологии СН откроет возможности для разработки новых терапевтических моноклональных антител.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, воспаление, интерлейкины

Для цитирования: Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Рахимов А.З., Шахназарян Л.С., Акилджонов Ф.Р. Молекулярные механизмы воспаления при развитии сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):679–684. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202433 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Molecular mechanisms of inflammation in the development of heart failure: A review

Yuri I. Buziashvili, Elmira U. Asymbekova, Elvina F. Tugeeva, Akmal Z. Rakhimov, Lusine S. Shahnazaryan, Firdavsdzhon R. Akildzhonov✉

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

Abstract

Cardiovascular diseases continue to be the main cause of hospital mortality and lead to great disability of the working population. Numerous clinical and experimental studies have shown that inflammation is the main factor causing the growth and progression of atherosclerosis. Despite significant progress in basic therapy aimed at both preventing the development of heart failure (HF) and treating it, the prognosis in patients after their first hospitalization remains extremely unfavorable. HF is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. Various stimuli at different stages of HF pathophysiology trigger a cascade of proinflammatory reactions with the release of interleukins, the formation of reactive oxygen species, mitochondrial DNA damage and the induction of autophagy. Based on the presented results from experimental and clinical studies, it can be expected that a better understanding of the molecular aspects in the pathophysiology of HF will open opportunities for the development of new therapeutic monoclonal antibodies.

Keywords: heart failure, inflammation, interleukins

For citation: Buziashvili Yul, Asymbekova EU, Tugeeva EF, Rakhimov AZ, Shahnazaryan LS, Akildzhonov FR. Molecular mechanisms of inflammation in the development of heart failure: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):679–684. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202433

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович** – аспирант клинко-диагностического отделения 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. клинко-диагностическим отделением ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7016-7541

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

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

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

Шахназарян Лусине Самвеловна – канд. мед. наук, врач-кардиолог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева». ORCID: 0000-0001-7900-6728

✉ **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

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

Lusine S. Shahnazaryan – Cand. Sci. (Med.), Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery. ORCID: 0000-0001-7900-6728

Сердечная недостаточность: эпидемиология, классификация и патогенетические аспекты

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной госпитальной летальности и приводят к большому числу инвалидностей трудоспособного населения. В настоящее время на их долю ежегодно приходится более 17,6 млн смертей. Согласно прогнозам, к 2030 г. число пациентов с ССЗ превысит 23,6 млн [1]. Одним из триумфов профилактической медицины стало выявление и последующий контроль факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертонии и сахарного диабета. В результате профилактического подхода во многих западных странах наблюдается значительное снижение ССЗ, до 40% [2]. Тем не менее, несмотря на все возможные варианты контроля фактора риска и модификации образа жизни, госпитальная летальность остается крайне высокой: 10–12% через 1 год и 18–20% через 3 года после сердечно-сосудистого осложнения.

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что воспаление является основным фактором, вызывающим рост и прогрессирование атеросклероза. Несмотря на значительный прогресс в базисной терапии, направленной как на профилактику развития сердечной недостаточности (СН), так и на лечение, прогноз у пациентов после их первой госпитализации остается крайне неблагоприятным. Во всем мире от 2 до 17% пациентов умирают при первой госпитализации. При этом смертность составляет от 17 до 45% в течение 1 года после поступления и более 50% в течение 5 лет [3]. СН оказывает колоссальную нагрузку на здравоохранение из-за высокой заболеваемости и госпитальной летальности, поэтому приоритетным направлением научных исследований являются патогенетические механизмы болезни.

Мировые эпидемиологические данные показывают самые высокие темпы роста распространенности СН в Китае и Индии [4]. Учитывая численность населения этих стран, будущее глобальное бремя СН становится очевидным. В 2020 г. Американское общество специалистов по СН, Ассоциация СН Европейского общества кардиологов, Японское общество специалистов по СН одобрили универсальное определение и классификацию СН. Согласно принятому документу, СН – это клинический синдром, включающий в себя симптомы и признаки, вызванные структурной и/или функциональной аномалией сердца, подтвержденный повышенным уровнем натрийуретического пептида и/или объективным свидетельством застоя по малому или большому кругу кровообращения [5].

Уровень фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) обычно определяет фенотип СН. По уточненной классификации выделили три фенотипа:

- СН со сниженной ФВ (СНнФВ), ФВ составляет менее 40%;
- СН с умеренно сниженной ФВ, ФВ составляет от 41 до 49%;
- СН с сохраненной ФВ (СНсФВ), ФВ превышает 50%.

В большинстве случаев считается, что пациенты с СНнФВ имеют худший прогноз, но не во всех исследованиях подтверждается данная гипотеза [6]. Воспаление играет роль в патогенезе и прогрессировании СН по всему спектру ее фенотипов, но в контексте СНсФВ может существовать более сильная корреляция между уровнями провоспалительных цитокинов. Это продемонстрировано в двух рандомизированных исследованиях COACH и BIOSTAT-CHF, которые обнаружили большую взаимосвязь между биомаркерами воспаления и СНсФВ. Это, по-видимому, частично объяснено большим бременем сопутствующих заболеваний у пациентов с СНсФВ, таких как сахарный диабет, артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение и хроническая болезнь почек. Таким образом, текущий консенсус заключается в том, что воспаление по-раз-

ному проявляет себя в фенотипах СН [7, 8]. Точная диагностика фенотипа СН важна для выбора тактики терапии. Фармакологическое лечение пациентов с СНнФВ более эффективно, чем у пациентов с СНсФВ, где убедительных доказательств снижения смертности и заболеваемости нет [9].

Основная этиология СН различается в зависимости от фенотипа, но у пациентов наблюдаются некоторые общие патогенетические аспекты. К ним относятся повышенная активность симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и воспалительных процессов. Активация РААС играет чрезвычайно важную роль в ремоделировании сердца и нарушении водно-электролитного баланса. Патогенезология этого явления тщательно исследована, однако многие вопросы остаются не до конца изученными [10]. В дополнение к активации симпатической нервной системы и РААС, которые считаются краеугольными камнями в патогенезе, а также терапевтической мишенью при лечении СН, роль воспаления широко обсуждается в последние годы. Кроме того, существует взаимосвязь между нейрогормональной активацией, с одной стороны, и воспалением и образованием свободных радикалов, с другой. Собственно, многие научные исследования предполагают реципрокную связь СН и воспаления [11]. Это подтверждается наличием в крови высоких концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их кросс-корреляцией с плохим отдаленным прогнозом.

Высокая распространенность воспаления при СН показательна: у 57% пациентов, включенных в исследование RELAX, был повышен С-реактивный белок (СРБ) [12]. У пациентов с СНнФВ и СНсФВ в исследовании TIME-CHF медиана СРБ составила 6,6 и 8,5 мг/л соответственно [13]. Активация системного воспаления еще более очевидна при острой СН, при которой в исследовании ASCEND-HF наблюдались повышенные медианные концентрации СРБ – 12,6 мг/л, что ассоциировано с плохим отдаленным прогнозом у пациентов [14]. Таким образом, очевидна ключевая роль воспаления в развитии и прогрессировании СН. Однако противовоспалительные терапевтические подходы еще не показали существенную эффективность, поскольку результаты клинических исследований были неоднозначными.

За последние 50 лет появилось несколько моделей, объясняющих патогенетические аспекты СН. Еще 20–25 лет назад господствовали «кардиоренальная» и «кардициркуляторная» патогенетические теории, и основой терапии являлись диуретики, вазодилататоры и инотропные препараты для нивелирования отека и восстановления сократительной способности миокарда ЛЖ [15]. В 1980-х годах была введена «нейрогуморальная» модель СН, что привело к ключевым изменениям в фармакологическом подходе. Следовательно, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы и антагонисты альдостерона в настоящее время являются базисной терапией для пациентов с СН. Однако, несмотря на современные терапевтические подходы, заболеваемость и смертность от СН по-прежнему остаются высокими, что указывает на важные молекулярные механизмы, которые не охвачены патогенетическими моделями и остаются неизменными в современных стратегиях лечения.

В 1990 г. В. Levin и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с СН повышены уровни циркулирующего воспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α (ФНО-α), что впоследствии привело к внедрению воспалительной модели патогенеза [16]. Это послужило основанием для проведения двух многоцентровых клинических исследований, в которых применялись препараты анти-ФНО-α у пациентов с СН. К сожалению, результаты исследований были неубедительными. Однако это не означает собой конец воспалительной модели СН, а скорее подчер-

кивает трудности в модуляции хрупкого цитокинового баланса. За первоначальными наблюдениями последовали многочисленные клинические исследования, демонстрирующие, что у пациентов с СН повышен уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , интерлейкин (ИЛ)- 1β , 6 и 18, а также хемокинов (например, моноцитарный хемоаттрактантный хемокин и макрофагальный воспалительный белок) [17]. Уровень данных цитокинов повышается в зависимости от клинической и гемодинамической тяжести заболевания и является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов. Важно отметить, что повышение медиаторов воспаления не сопровождается соответствующим увеличением противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10, что может привести к общему воспалительному эффекту.

Экспрессия воспалительных цитокинов и хемокинов у пациентов с СН также продемонстрирована в циркулирующих лимфоцитах и моноцитах как на уровне белка, так и на уровне митохондриальной РНК. Примечательно, что высокая концентрация медиаторов воспаления наблюдается и в поврежденном миокарде. Таким образом, СН имеет фенотип, характеризующийся иммунной активацией и персистирующим воспалением. Однако причины, а также последствия этого фенотипа до конца не изучены.

Активация иммунной системы (как врожденной, так и адаптивной) изучалась при СН [18]. Врожденная иммунная система представляет собой первую линию защиты от патогенов, она состоит из различных клеточных компонентов, таких как гранулоциты, тучные клетки, моноциты, макрофаги, дендритные клетки и естественные клетки-киллеры. Эти клетки реагируют на внешние раздражители, инфекции и повреждения тканей, вызывая массивную воспалительную реакцию.

Адаптивная иммунная система включает Т- и В-клетки. Показано, что эти клетки усиливают экспрессию генов, кодирующих различные цитокины, которые непосредственно способствуют развитию и прогрессированию СН. Активация как врожденного, так и приобретенного иммунитета продемонстрирована у пациентов с СН [19]. С ней тесно связан воспалительный ответ при СН, при котором повышается уровень таких циркулирующих воспалительных цитокинов, как ИЛ. Они высвобождаются из кардиомиоцитов, альвеол, гепатоцитов, циркулирующих лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Важно отметить, что кардиомиоциты сами по себе являются важным источником провоспалительных медиаторов, способствующих прогрессированию СН.

Как описано выше, многочисленные исследования показали, что СН характеризуется локальным и генерализованным хроническим воспалением [20]. В дальнейшем важным шагом в понимании роли воспаления при СН станет выявление причин, по которым у пациентов активируется иммунная система и нарушается цитокиновый баланс. В настоящее время это до конца не изучено, но предложено несколько механизмов, не исключая взаимозависимость друг друга.

Нейрогормональная активация

В недавних исследованиях показано, что активация нейрогормональных систем, таких как адренергическая и РААС, может способствовать развитию стойкого воспаления при СН [21]. В нескольких экспериментальных работах установили, что ангиотензин II активирует циркулирующие лейкоциты и участвует в их адгезии к активированному эндотелию посредством синтеза молекул адгезии, хемокинов и воспалительных цитокинов. Среди внутриклеточных сигналов, участвующих в воспалении, вызванном ангиотензином II, наиболее известны продукция активных форм кислорода (АФК) и активация транскрипционного ядерного фактора. Кроме того, лимфоциты и моноциты экспресси-

руют β -адренорецепторы, которые модулируют выработку цитокинов в этих клетках, вторично по отношению к повышенным внутриклеточным уровням циклического аденозинмонофосфата, связывая избыточную концентрацию катехоламинов с иммунной активацией [22]. Стало очевидным, что холинергическая передача сигналов также может оказывать противовоспалительное действие, и, что важно, при СН характерна сниженная парасимпатическая активность. Таким образом, снижение холинергической передачи сигналов может представлять собой еще один механизм иммунной активации и воспаления при СН [23].

Взаимодействие между нейрогормональной системой и воспалением может иметь несколько патогенетических аспектов, включая воспалительные и иммуноопосредованные механизмы. Таким образом, модели патогенеза «нейрогормонов» и «воспалительных цитокинов» могут действовать совместно в прогрессировании СН.

Гемодинамические изменения и окислительный стресс

Увеличенная преднагрузка на сердце способна вызывать экспрессию цитокинов как в эндотелиальных, так и в гладкомышечных клетках. Обнаружено, что гипоксия и ишемия являются мощными индукторами воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , моноцитарный хемоаттрактантный хемокин и ИЛ-8 [24]. Эти цитокины продуцируются в эндотелии, субпопуляциях лейкоцитов и кардиомиоцитах ишемизированного и реперфузированного миокарда за счет усиленной продукции АФК.

На протяжении десятилетий активация нейрогормональной и симпатической систем доминировала в патогенетической теории СН. Блокада этих путей продемонстрировала значительные положительные результаты в различных популяциях пациентов, в частности, у пациентов с СНнФВ [25]. Однако приблизительно 50% всех госпитализаций по поводу СН приходится на СНсФВ, и блокада нейрогормональной системы не влияет на отдаленный прогноз у пациентов. Важно отметить, что общим для СНнФВ и СНсФВ является корреляция между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и развитием неблагоприятных клинических исходов. Концентрация цитокинов при СН значительно меньше, чем при аутоиммунных заболеваниях или острых респираторных вирусных инфекциях. Это позволяет предположить, что слабо выраженное хроническое воспаление может быть важным фактором поддержания или клинического ухудшения состояния пациентов с установленной СН. На данном этапе наше понимание современной теории патогенеза и молекулярных аспектов не дает полного представления о реализации сложных взаимодействий в процессе воспаления.

Возможности противовоспалительной терапии при СН

Независимо от того, является ли воспаление причиной или следствием СН, оно остается важным прогрессирующим фактором и потенциальной терапевтической мишенью. Хотя проведены рандомизированные клинические исследования (ATTACH и RENEWAL) применения антицитокиновой терапии у пациентов с СН, результаты анализа до сих пор остаются довольно спорными [26]. Исследование SANTOS показало, что после ингибирования ИЛ- 1β (канакинумабом) следует тенденция дозозависимого снижения частоты комбинированной конечной точки – госпитализации по поводу СН. Однако в результате других исследований выявили, что после ингибирования ИЛ- 1β (канакинумабом) сохраняется значительный остаточный воспалительный риск, ассоциированный как с ИЛ-18, так и с ИЛ-6 [27]. Эти данные подтверждают необходимость лучшего понимания молекулярных аспектов воспалительной модели патогенеза СН.

Ранее изучалось несколько стратегий, направленных на снижение воспаления при СН. Основываясь на центральной роли ФНО- α в патогенезе СН, большое внимание уделяется терапевтической модуляции, направленной на этот цитокин. В результатах предварительного анализа предполагалось, что ингибирование ФНО- α с помощью рекомбинантного химерного растворимого рецептора ФНО типа 2 (этанерцепт) может оказывать благотворное влияние на работу сердца у пациентов с СН [26]. Исследования RENEWAL преждевременно прекращены из-за отсутствия влияния этанерцепта на заболеваемость и смертность при СН [28]. Также плацебо-контролируемое исследование АТТАСН с применением инфликсимаба остановлено досрочно из-за более высоких показателей госпитальной летальности при инициации антицитокиновой терапии [29].

Существуют разные позиции относительно результатов данных исследований. Повышенные уровни воспалительных цитокинов являются деструктивными для кардиомиоцитов. Однако значительное снижение противовоспалительных медиаторов также может оказывать неблагоприятное воздействие на кардиомиоциты, отражая участие этих цитокинов в адаптивных реакциях. Кроме того, побочные эффекты, наблюдаемые в этих исследованиях, могут быть связаны с высокими дозами противовоспалительной терапии. В частности, инфликсимаб приводил к повышению уровня ФНО- α и связыванию комплемента, тем самым увеличивая апоптоз кардиомиоцитов, что способствовало прогрессированию СН.

Повышение в кровотоке воспалительных биомаркеров, таких как ФНО- α , ИЛ-6, галектин-3 и пентраксин-3, является характерным признаком СН. Измерения биомаркеров у пациентов с СН убедительно продемонстрировали повышение уровня воспалительных цитокинов во время прогрессирования СН, что подтверждает «гипотезу цитокинов». В семействе цитокинов необходимо выделить роль нескольких белков. Белки семейства ИЛ-1 воздействуют практически на все клетки врожденной иммунной системы, включая макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тучные клетки, и являются ключевыми компонентами поляризации и функции Т-клеток. Таргетное воздействие на белки ИЛ-1 снижает активацию лейкоцитов, способствует разрешению воспалительного ответа и улучшает отдаленный прогноз у пациентов с СН [30].

Таким образом, существует несколько исследований, в которых документально подтверждена потенциальная польза от анти-ИЛ-1 терапии в условиях доклинических и клинических пилотных исследований. Более того, галектин-3, высвобождаемый поврежденными клетками или макрофагами в ответ на повреждение ткани, принадлежит к семейству лектинов и участвует в процессе активации фибробластов, опосредуя формирование тканевого фиброза. В отличие от других цитокинов ИЛ-10 служит основным противовоспалительным цитокином, снижая накопление макрофагов и экспрессию воспалительных цитокинов, тем самым ослабляя негативное ремоделирование ЛЖ. В частности, циркулирующие уровни ИЛ-6 и ФНО- α коррелируют с более низкими показателями выживаемости [31]. Повышенные уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов коррелируют не только с тяжестью заболевания, но и предсказывают госпитальную летальность у пациентов СН.

Молекулярные механизмы развития СН

На ранней стадии воспалительной модели СН происходит поэтапный процесс активации клеток костного мозга и селезенки, а также циркулирующих клеток крови (лейкоцитов, тучных клеток, дендритных клеток и др.). В то же время Т-лимфоциты призваны продуцировать как провоспалительные цитокины (ИЛ-6, 18, 1 β), так и противовоспалительные ИЛ-10 [32]. Целью первой фазы является

ограничение некротической ткани путем активации механизмов аутофагии, митофагии, деградации, фрагментации, направленных на структурное ремоделирование. Наряду со структурным восстановлением происходит нейрогормональная активация, которая участвует в поддержании сердечного выброса, тканевой перфузии и оксигенации, следовательно, и в поддержании основных метаболических процессов. Завершение этой фазы сигнализирует о начале промежуточной и последующей фазы восстановления, последняя из которых идентифицируется предстоящим взаимодействием между экспрессией матричного белка и активацией специализированных белков межклеточного пространства (фибронектин, остеопонтин и протеогликаны), что приводит к ремоделированию ЛЖ.

Независимо от этиологического фактора воспаления происходит повреждение тканей и, как следствие, высвобождение внутриклеточных (ядерных и цитозольных белков) и внеклеточных медиаторов (гиалуроновой кислоты и фибронектина). Неспособность начальной реакции восстановить целостность ткани активирует промежуточный этап воспаления, в котором участвуют толл- и нуклеотид-связывающие подобные рецепторы (НПР) с дальнейшим накоплением и активацией провоспалительных медиаторов. На этой критической фазе очень важно поддерживать равновесие между деградацией (цистеин-протеазная система, аутофагия и др.) и синтезом белка. При нарушении равновесия апоптогенные медиаторы и поврежденные митохондрии приводят к развитию хронического воспаления.

Соединенные комплексами активности каспазы НПР образуют инфламмасому, дополнительно стимулируя выработку ИЛ-1 β и 18, которые влияют на систолическую функцию ЛЖ, изменяя функцию митохондрий и снижая симпатическую активность. Роль инфламмасы НПР3 (семейство НПР, пириновый домен 3) при СН хорошо изучена. Инфламмазома НПР3 запускает созревание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и 18) для инициации воспалительной реакции и играет ключевую роль в модуляции хронического воспаления, изменяя физиологическую адаптацию кардиомиоцитов и приводя к прогрессированию СН [33, 34]. Инфламмазома может способствовать хроническому воспалению при СН, а также быть терапевтической мишенью.

Инфламмазома определяет взаимодействие между врожденным и адаптивным иммунитетом, прокладывая путь к развитию СН. Кроме того, участие иммунного процесса (влияние Т- и В-клеток) способствует хронизации продукции аутоантител и фиброзу тканей, что предполагает роль аутоиммунных механизмов. Этот процесс элиминации объединяет эндогенные индукторы, полученные из клеток, тканей, плазмы и внеклеточного матрикса, и может протекать неконтролируемым образом. Дальнейший переход гомеостатического процесса к заключительной фазе проводится с целью восстановления сократительной способности миокарда ЛЖ и поддержки тканевой и органной перфузии. В случае нарушения гомеостатического процесса возникает СН. В заключительной фазе могут наблюдаться снижение активности липидных медиаторов (липоксинов, резолвинов и протектинов) и чрезмерная активация толл-подобных рецепторов, что приводит к новому гомеостатическому статусу, сигнализирующему о хроническом характере дисбаланса, таким образом усиливая неблагоприятное ремоделирование сердца.

В нескольких исследованиях предполагалось, что переход от острой фазы к хронической является ключевым этапом, после которого проявляется СН [35]. В связи с этим при резком нарушении гомеостаза воспалительный процесс активируется в виде острой промежуточно-восстановительной фазы, а при нарушении вышеописанной последовательности переходит в хроническую фазу. Необходимо

дальнейшее изучение этих потенциальных путей воспаления и гомеостаза, связанных с СН. Успешное восстановление гомеостаза профилирует развитие хронического воспаления. Для достижения гомеостаза необходима сбалансированная активность между синтезом деградацией белка и способностью органелл устранять апоптогенные белки и поврежденные митохондрии. Гибель кардиомиоцитов, наряду с нарушением регуляции внеклеточного сердечного матрикса, приводит к миокардиальной клеточной дисфункции и в конечном итоге к СН.

Митохондриальная ДНК (мтДНК) высвобождается в цитозоль и активирует митохондриально-ассоциированные мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭР), способствуя усилению аутофагии. При этом независимо от исходного триггерного события (перегрузка давлением, перегрузка объемом, инфаркт миокарда и др.) происходит активация воспалительного процесса, ассоциированная с освобождением клеточных белков, наряду с активацией вышеупомянутых механизмов самоэлиминации. Таким образом, при дисбалансе этого процесса включается хроническое воспаление, а при неуправляемом процессе развивается СН [36, 37]. Поврежденные митохондрии являются источником АФК и, наряду с высвобождением мтДНК, генерируют провоспалительные цитокины и активируют инфламмосомы, способствуя хронизации воспаления. Это приводит к увеличению скорости и количества гибели кардиомиоцитов и, следовательно, к развитию СН.

Нормальная функция клетки зависит главным образом от структурно-функциональной целостности ее составляющих – органелл. ЭР представляет собой органеллу, которая регулирует синтез белка, транспортировку кальция и т.д., а в случае сердечно-сосудистого события подвергается стрессу и пытается поддерживать нормальное состояние посредством гомеостаза. Фактически ЭР-ассоциированная деградация, ретикулофагия, протеостаз и аутофагия активируются для поддержания гомеостаза. Исследования показали, что окислительный стресс и повреждение клетки приводят к прогрессированию ряда ССЗ, поскольку они участвуют в гомеостазе кальция, апоптозе, аутофагии, синтезе белка и воспалении [38]. В случае нарушения в процессах репарации начинается порочный круг, что способствует апоптозу. Однако активация ЭР способствует синтезу стероидов, окислительному стрессу, метаболизму фосфолипидов в митохондриях, аутофагии и апоптозу. При нарушении контакта между этими двумя органеллами может произойти прогрессирование СН. Фактически установлено, что неконтролируемый стресс ЭР вызывает изменение архитектоники миокарда и митохондриального метаболизма, что приводит к дефициту энергии наряду со снижением переноса кальция и, следовательно, нарушением сердечной сократительной способности и релаксации, что приводит к прогрессированию СН [39].

Заключение

СН является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Различные стимулы на разных стадиях патофизиологии СН запускают воспаление, образование АФК, повреждение мтДНК и индукцию аутофагии. Основываясь на представленных результатах экспериментальных и клинических исследований, можно предположить, что лучшее понимание молекулярных аспектов в патофизиологии СН откроет возможности для разработки новых терапевтических моноклональных антител.

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. Ю.И. Бузиашвили – утверждение рукописи для публикации; Э.У. Асымбекова – проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи; Э.Ф. Тугеева – проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; А.З. Рахимов – проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи; Л.С. Шахназарян – проверка критически важного содержания, разработка дизайна исследования; Ф.Р. Акилджонов – проверка критически важного содержания, сбор клинического материала для статьи, написание текста рукописи, разработка дизайна исследования.

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. Y.I. Buziashvili – approval of the final version; E.U. Aymbekova – supervision and validation, material collection and processing, writing – original draft; E.F. Tugeeva – supervision and validation, resources; A.Z. Rakhimov – supervision and validation, resources; L.S. Shahnazaryan – supervision and validation, approval of the manuscript for publication; F.R. Akildzhonov – review of critically important material, selection of materials for the article, text of the manuscript, approval of the manuscript for publication.

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

- Avagimyan A, Gvianishvili T, Gogjashvili L, et al. Chemotherapy, hypothyroidism and oral dysbiosis as a novel risk factor of cardiovascular pathology development. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(3):101051. DOI:10.1016/j.cpcardiol.2021.101051
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575-84. DOI:10.1016/j.cjca.2017.12.005
- Quinn KL, Stall NM, Yao Z, et al. The risk of death within 5 years of first hospital admission in older adults. *CMAJ.* 2019;191(50):E1369-77. DOI:10.1503/cmaj.190770
- Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(1):7-11. DOI:10.15420/cfr.2016.25:2
- Behnouth AH, Khalaji A, Naderi N, et al. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail.* 2023;10(3):1531-44. DOI:10.1002/ehf2.14255
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85. DOI:10.1002/ehf.813
- Tromp J, Khan MA, Klip IT, et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e003989. DOI:10.1161/JAHA.116.003989
- Tromp J, Westenbrink BD, Ouwkerk W, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure with Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(10):1081-90. DOI:10.1016/j.jacc.2018.06.050
- Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092
- Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Activation in Promoting Cardiovascular Fibrosis and Stiffness. *Hypertension.* 2018;72(3):537-48. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11065
- Paraskevaïdis I, Farmakis D, Papingiotis G, Tsougos E. Inflammation and Heart Failure: Searching for the Enemy- Reaching the Entelechy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(1):19. DOI:10.3390/jcdd10010019
- Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(12):1268-77. DOI:10.1001/jama.2013.2024

13. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009;301(4):383-92. DOI:10.1001/jama.2009.2
14. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365(1):32-43. DOI:10.1056/NEJMoa1100171
15. NHFA CSANZ Heart Failure Guidelines Working Group; Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. *Heart Lung Circ*. 2018;27(10):1123-208. DOI:10.1016/j.hlc.2018.06.1042
16. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-41. DOI:10.1056/NEJM199007263230405
17. Li H, Chen C, Wang DW. Inflammatory Cytokines, Immune Cells, and Organ Interactions in Heart Failure. *Front Physiol*. 2021;12:695047. DOI:10.3389/fphys.2021.695047
18. Epelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):117-29. DOI:10.1038/nri3800
19. Strassheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, et al. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. *J Immunol Res*. 2019;2019:2164017. DOI:10.1155/2019/2164017
20. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22. DOI:10.1038/s41569-018-0064-2
21. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(1):30-8. DOI:10.1038/nrcardio.2016.163
22. Pacini ESA, Satori NA, Jackson EK, Godinho RO. Extracellular cAMP-Adenosine Pathway Signaling: A Potential Therapeutic Target in Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Front Immunol*. 2022;13:866097. DOI:10.3389/fimmu.2022.866097
23. Hoover DB. Cholinergic modulation of the immune system presents new approaches for treating inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017;179:1-16. DOI:10.1016/j.pharmthera.2017.05.002
24. Mojsilovic-Petrovic J, Callaghan D, Cui H, et al. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) is involved in the regulation of hypoxia-stimulated expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) and MCP-5 (Ccl12) in astrocytes. *J Neuroinflammation*. 2007;4:12. DOI:10.1186/1742-2094-4-12
25. Greenberg B. Medical Management of Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Korean Circ J*. 2022;52(3):173-97. DOI:10.4070/kcj.2021.0401
26. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*. 2004;109(13):1594-602. DOI:10.1161/01.CIR.0000124490.27666.B2
27. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-46. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
28. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol*. 2002;86(2-3):123-30. DOI:10.1016/s0167-5273(02)00470-9
29. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation*. 2003;107(25):3133-40. DOI:10.1161/01.CIR.0000077913.60364.D2
30. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation*. 2013;128(17):1910-23. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199
31. Giovannini S, Onder G, Liperoti R, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1679-85. DOI:10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x
32. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. DOI:10.3390/ijms20236008
33. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2010;11(5):373-84. DOI:10.1038/ni.1863
34. Liu L, Wang Y, Cao ZY, et al. Up-regulated TLR4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2015;19(12):2728-40. DOI:10.1111/jcmm.12659
35. Zhang Y, Huang Z, Li H. Insights into innate immune signalling in controlling cardiac remodelling. *Cardiovasc Res*. 2017;113(13):1538-50. DOI:10.1093/cvr/cvx130
36. Gao P, Yang W, Sun L. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes (MAMs) and Their Prospective Roles in Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:3120539. DOI:10.1155/2020/3120539
37. Gelmetti V, De Rosa P, Torosantucci L, et al. PINK1 and BECN1 relocate at mitochondria-associated membranes during mitophagy and promote ER-mitochondria tethering and autophagosome formation. *Autophagy*. 2017;13(4):654-69. DOI:10.1080/15548627.2016.1277309
38. Wang Y, Zhang X, Wen Y, et al. Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Contacts: A Potential Therapy Target for Cardiovascular Remodeling-Associated Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:774989. DOI:10.3389/fcell.2021.774989
39. Wang S, Binder P, Fang Q, et al. Endoplasmic reticulum stress in the heart: insights into mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018;175(8):1293-304. DOI:10.1111/bph.13888

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Коморбидные состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра хронической сердечной недостаточности в Тюменской области)

А.А. Айрапетян^{✉1}, Н.В. Лазарева¹, О.М. Рейтблат^{2,3,4}, Е.М. Межонов^{2,3}, Е.В. Сорокин¹, Ю.Ш. Принтс^{3,5}, И.В. Жиров^{1,6}, С.Н. Терещенко¹, С.А. Бойцов^{1,4}

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

²ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

³ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия;

⁴Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия;

⁵Департамент здравоохранения Тюменской области, Тюмень, Россия;

⁶ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) вносит большой вклад в течение как основного, так и сопутствующего заболевания, существенно ухудшает прогноз и повышает смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний. Совершенствование специализированного лечения в рамках трехуровневой модели оказания медицинской помощи больным с ХСН является приоритетной задачей здравоохранения.

Цель. Анализ частоты коморбидных состояний у пациентов с ХСН, включенных в регистр ХСН в Тюменской области.

Материалы и методы. Исследование проведено методом регистра ХСН, который функционирует в Тюменской области с января 2020 г. Медицинские данные из амбулаторных карт и выписных эпикризов вносились врачами 9 поликлиник с прикрепленным населением, 1 консультативной поликлиники, стационаров, на базе которых имеются амбулаторные кабинеты ХСН в структуре поликлиник г. Тобольска, г. Заводоуковска, с. Нижняя Тавда, г. Ялуторовска Тюменской области Уральского федерального округа. В исследование включены данные 5741 пациента с ХСН I–IV функциональных классов. В единую карту регистра ХСН вносились гендерные, клинично-инструментальные и лабораторные данные, внесердечные и сердечные заболевания согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Результаты. В исследуемой выборке больных с ХСН, средний возраст которых – 70,0±9,7 года, 2331 (40,6%) составляли мужчины и 3410 (59,4%) – женщины. Наиболее частыми сердечно-сосудистыми заболеваниями были: ишемическая болезнь сердца – 55,4%, гипертоническая болезнь – 22,5% и нарушения ритма сердца – 13,5% случаев. Среди сопутствующих болезней внесердечного генеза наиболее часто отмечались сахарный диабет – в 31,5% случаев, хроническая болезнь почек – в 31,1% и хроническая обструктивная болезнь легких – в 10% случаев. Сопутствующие заболевания чаще встречались у больных с ХСН III–IV функциональных классов.

Заключение. Ведение регистра ХСН и анализ регистровых данных позволяют оценить необходимый объем медицинской помощи, запланировать необходимые временные, материально-экономические и организационные ресурсы и учесть возможные трудности в диагностике, лечении и амбулаторном наблюдении.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, регистр хронической сердечной недостаточности, коморбидные состояния, коморбидность

Для цитирования: Айрапетян А.А., Лазарева Н.В., Рейтблат О.М., Межонов Е.М., Сорокин Е.В., Принтс Ю.Ш., Жиров И.В., Терещенко С.Н., Бойцов С.А. Коморбидные состояния у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра хронической сердечной недостаточности в Тюменской области). *Consilium Medicum*. 2023;25(10):685–692. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202384

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Айрапетян Анна Артуровна** – лаборант-исследователь лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: A.A.Airapetian@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7064-5328

Лазарева Наталия Витальевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-3253-0669

Рейтблат Олег Маркович – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», рук. Регионального сосудистого центра – ГБУЗ ТО «ОКБ №1», гл. внештат. специалист-кардиолог Минздрава России по Уральскому федеральному округу. ORCID: 0000-0002-9407-5497

Межонов Евгений Михайлович – д-р мед. наук, доц. каф. кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой помощи Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», врач-кардиолог ГБУЗ ТО «ОКБ №1». ORCID: 0000-0002-6086-4578

Сорокин Евгений Владимирович – канд. мед. наук, рук. научно-организационного отд. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-8395-937X

[✉]**Anna A. Airapetian** – research laboratory assistant, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: A.A.Airapetian@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7064-5328

Natalia V. Lazareva – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-3253-0669

Oleg M. Reitblat – Cand. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University, Regional Clinical Hospital No1, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9407-5497

Evgeny M. Mezhonov – D. Sci. (Med.), Tyumen State Medical University, Regional Clinical Hospital No1. ORCID: 0000-0002-6086-4578

Evgeny V. Sorokin – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-8395-937X

Comorbid conditions in patients with chronic heart failure (according to the registry of chronic heart failure in the Tyumen region)

Anna A. Airapetian^{✉1}, Natalia V. Lazareva¹, Oleg M. Reitblat^{2,3,4}, Evgeny M. Mezhonov^{2,3}, Evgeny V. Sorokin¹, Yulia Sh. Prints^{3,5}, Igor V. Zhironov^{1,6}, Sergey N. Tereshchenko¹, Sergey A. Boytsov^{1,4}

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

²Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

³Regional Clinical Hospital No1, Tyumen, Russia;

⁴Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁵Department of Health of the Tyumen Region, Tyumen, Russia;

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Comorbidity in patients with chronic heart failure (CHF) makes a major impact to the course of both the underlying and concomitant diseases, significantly worsens the prognosis and increases mortality from cardiovascular diseases. Improving specialized treatment within the framework of a three-tier model of providing medical care to patients with CHF is a healthcare priority.

Aim. Analysis of the frequency of comorbid conditions in patients with CHF included in the CHF registry in the Tyumen region.

Materials and methods. The study was conducted using the CHF register method, which has been operating in the Tyumen region since January 2020. Medical data from outpatient cards and discharge reports were entered by doctors from 9 polyclinics with an attached population, 1 consultative polyclinic, hospitals, on the basis of which there are outpatient CHF rooms in the structure of polyclinics in the city of Tobolsk, Zavodoukovsk, with Nizhnaya Tavda, Yalutorovsk, Tyumen Region, Ural Federal District. The study included medical data of 5741 patients with CHF I–IV functional classes (FC). Gender, clinical-instrumental and laboratory data, non-cardiac and cardiac diseases according to the International Classification of Diseases of the 10th revision were entered into a single map of the CHF registry.

Results. In the study sample of patients with CHF, whose average age was 70.0±9.7 years, 2331 (40.6%) were men and 3410 (59.4%) were women. The most common cardiovascular diseases were: coronary artery disease – 55.4%, HD – 22.5% and HRT – 13.5% of cases. Among concomitant diseases of non-cardiac reasons, diabetes mellitus was most often noted – in 31.5% of cases, chronic kidney disease – in 31.1% and chronic obstructive pulmonary disease – in 10% of cases. Concomitant diseases were more common in patients with CHF of functional classes III–IV.

Conclusion. Maintaining a register of CHF and analyzing register data makes it possible to assess the required volume of medical care, plan the necessary time, material, economic and organizational resources and take into account possible difficulties in diagnosis, treatment and outpatient monitoring.

Keywords: heart failure, register chronic heart failure, comorbid conditions, comorbidity

For citation: Airapetian AA, Lazareva NV, Reitblat OM, Mezhonov EM, Sorokin EV, Prints YuS, Zhironov IV, Tereshchenko SN, Boytsov SA. Comorbid conditions in patients with chronic heart failure (according to the registry of chronic heart failure in the Tyumen region). *Consilium Medicum.* 2023;25(10):685–692. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202384

Введение

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют в структуре общей смертности населения во всем мире: на данную группу нозологий приходится более 17,5 млн смертей в год [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН и СН соответственно) не является исключением и представляет собой одну из наиболее широко распространенных сердечно-сосудистых патологий, которая имеет тенденцию к ежегодному увеличению встречаемости в популяции.

Коморбидность определяется как хроническое состояние, которое сосуществует у пациента с другим установленным заболеванием. Различают несердечные и сердечные заболевания, которые непосредственно связаны с наличи-

ем ХСН, например нарушения ритма сердца (НРС), а также состояния, предшествующие и способствующие развитию ХСН, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и гиперлипидемия [2]. Развитие ХСН влечет за собой усугубление имеющихся или появление новых различных обменных нарушений, в частности ожирения и анемии, ухудшающих течение данного заболевания [3, 4].

По данным проведенных исследований установлено, что увеличение частоты встречаемости сопутствующей патологии у больных с ХСН связано с увеличением возраста пациента – особенно среди лиц старше 65 лет. В возрасте старше 85 лет более чем у 90% больных с ХСН отмечается 3 и более сопутствующих заболевания. Проведенное ранее в США исследование у 122 630 пациентов с ХСН старше

Принт Юлия Шамильевна – зав. кардиологическим отделением №1 ГБУЗТО «ОКБ №1», гл. внештат. специалист-кардиолог Департамента здравоохранения Тюменской области. ORCID: 0000-0001-8331-6307

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

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

Бойцов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., академик РАН, ген. дир. ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова», гл. внештат. специалист-кардиолог Минздрава России (Центрального, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федерального округов, Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики). ORCID: 0000-0001-6998-8406

Yulia Sh. Prints – Department of Cardiology Head, Regional Clinical Hospital No1, Department of Health of the Tyumen Region. ORCID: 0000-0001-8331-6307

Igor V. Zhironov – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-4066-2661

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

Sergey A. Boytsov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6998-8406

65 лет показало, что у 55% больных с ХСН было 4 сопутствующих заболевания, а у 40% больных – 5 и более сопутствующих заболеваний [5].

По мнению С. Lawson и соавт., на фоне ХСН увеличивается распространенность заболеваний: так, АГ отмечена у 65%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 50%, хроническая болезнь почек (ХБП) – 43%, фибрилляция предсердий (ФП) – 41%, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) – 27% и СД – 27%, ожирение – 23%, злокачественные новообразования – 23%, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 23%, анемия – 12%, инсульт – 12% пациентов [6]. Особое влияние на исходы ХСН (по причине госпитализаций и смерти) имеют ИБС, пороки сердца, в частности аортальный стеноз, СД и ХБП [7]. В новом столетии существенно обозначилась роль коморбидных состояний в развитии ХСН: в Соединенном Королевстве их число в общей субпопуляции больных с СН возросло на 57%, тогда как частота ИБС увеличилась только на 11% и только у мужчин [6]. В Российской Федерации, по данным 4 исследований «ЭПОХА-ХСН», частота сопутствующей ИБС с 1998 по 2014 г. возросла на 23%, сопутствующего ПИКС – в 2,6 раза, а сопутствующего СД – в 1,5 раза. При этом ИБС в 2014 г. наблюдалась в 4,5 раза чаще, чем ПИКС и СД [8]. Рост частоты возникновения ПИКС в нашей стране можно объяснить увеличением выживаемости больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), а СД – ростом ожирения, продемонстрированным в эпидемиологическом проекте «ЭССЕ-РФ» [9].

Результаты зарубежных и отечественных исследований показывают, что при сопутствующей патологии у больных с ХСН существенно ухудшается общий прогноз, увеличиваются частота и длительность госпитализаций, значительно ухудшается качество жизни пациентов, приводящее к инвалидизации и увеличению риска смерти, что в итоге обуславливает рост экономических затрат здравоохранения во всем мире [10, 11].

Цель исследования – анализ частоты коморбидных состояний у пациентов с ХСН, включенных в регистр ХСН Тюменской области (ТО).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе данных регистра ХСН, функционирующего в ТО Уральского федерального округа как в первичном звене здравоохранения, так и на стационарном этапе оказания медицинской помощи. В анализ включены медицинские данные о 5741 пациенте с ХСН I–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), прошедших обследование и лечение в медицинских организациях (МО) ТО за период с января 2020 г. по октябрь 2022 г.

В формировании базы данных регистра ХСН приняли участие 9 городских поликлиник (ГАУЗ ТО) с прикрепленным населением – №1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13, 17 – и консультативная поликлиника на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1». Стационары, на базе которых имеются амбулаторные кабинеты ХСН в структуре поликлиник: ГБУЗ ТО «Областная больница №3» (г. Тобольск), ГБУЗ ТО «Областная больница №12» (г. Заводоуковск), ГБУЗ ТО «Областная больница №15» (с. Нижняя Тавда), ГБУЗ ТО «Областная больница №19» (г. Тюмень), ГБУЗ ТО «Областная больница №23» (г. Ялуторовск).

Деперсонифицированные данные больных с ХСН в зашифрованном виде вносились в единую карту регистра ХСН из амбулаторных карт (форма №025/у) и выписных эпикризов историй болезни. Сбор медицинских данных больных осуществлялся врачами по месту жительства/по месту обращения за медицинской помощью или по месту госпитализации с внесением данных в базу регистра ХСН, представляющего собой компьютерную программу с удаленным доступом, позволяющим в режиме online осуществлять сбор медицинских данных из указанных МО.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет; отбывание наказания в местах лишения свободы; смерть пациента; переезд в другой регион РФ; отказ от наблюдения. Критерии включения: доказанная СН по критериям актуальных клинических рекомендаций Минздрава России. Все пациенты – участники данного исследования подписали добровольные информированные согласия на включение в регистр ХСН.

Регистр ХСН в ТО функционирует с января 2020 г. по настоящее время. До октября 2021 г. данные в регистр вносились в программе Excel, с октября 2021 г. ведение регистра продолжается в программе «1С: Медицина». Система «1С: Медицина» уже в течение года является единой информационной системой во всех МО Департамента здравоохранения ТО. Централизованная электронная медицинская карта обеспечивает в бесшовном формате обмен данными между МО. Наполнение регистра ХСН построено таким образом, чтобы автоматически получать в центральный регистр максимальный объем информации из проведенных лабораторных, функциональных и инструментальных методов диагностики, динамику клинического состояния и назначенной патогенетической терапии во время визитов в центры ХСН.

В регистр ХСН включены следующие показатели: возраст, пол, рост, вес, с расчетом индекса массы тела (ИМТ), показатели АД, этиология ХСН, приверженность лечению, тест с шестиминутной ходьбой, шкала оценки клинического состояния, стадия и ФК ХСН. Среди лабораторных данных вносились показатели анализа крови: уровень натрийуретического пептида (NTproBNP) (пг/мл), BNP (пг/мл), уровень тиреотропного гормона (ТТГ) (мЕд/л), уровень креатинина (мкмоль/л) (с расчетом скорости клубочковой фильтрации – по формуле СКД-ЕРІ), уровень гемоглобина (г/л), уровень ферритина (нг/мл), уровень глюкозы (ммоль/л). Данные инструментальной диагностики: эхокардиографии – с оценкой ФВ левого желудочка (ЛЖ), размер и объем левого предсердия (в см и мл), конечный диастолический размер, конечный систолический размер, оценка степени регургитации, систолическая экскурсия в плоскости трехстворчатого кольца, E/e'.

Систолическая функция ЛЖ оценивалась согласно рекомендациям: 1) ФВ ЛЖ > 50% соответствует сохраненной систолической функции левого желудочка; 2) ФВ ЛЖ < 40% соответствует сниженной систолической функции; 3) ФВ ЛЖ – 40–49% – промежуточная ФВ ЛЖ [12]. Критерии диагностики АГ соответствовали рекомендациям по АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст.) [13]; артериальная гипотония – систолическое артериальное давление < 110 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ≤ 70–80 мм рт. ст. ССЗ определялись по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра: ИБС (I20–I25), ПИКС (I24.1), СН (I50), ФП/трепетание предсердий (I48), СД (E10–E11), цереброваскулярные заболевания (I60–I69, G45). ХБП оценивалась по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле MDRD (мл/мин/1,73 м²) на основании уровня креатинина в плазме крови.

Учитывались также медикаментозная терапия, анамнез курения, наличие сопутствующих заболеваний: СД, ХОБЛ, ХБП, АГ, ИБС, ПИКС, клиника стенокардии, острый коронарный синдром в анамнезе и/или нарушение мозгового кровообращения (с указанием давности), кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная) ФП/ТП, фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия (ФЖ/ЖТ), полная блокада левой ножки пучка Гиса.

В базу регистра вносились данные об онкопатологии (в анамнезе), химиотерапии (в анамнезе), лучевой терапии средостения и левой 1/2 грудной клетки; данные о перенесенном COVID-19, дата последней вакцинации: от COVID-19, гриппа, пневмококковой инфекции.

Госпитализация учитывалась по причине острой декомпенсации ХСН, нефатального ИМ, нефатального инсульта,

Таблица 1. Характеристика демографических, клинических показателей у мужчин и женщин с ХСН

Показатель	Все пациенты		Мужчины		Женщины		p
	(n=5741)		(n=2331)		(n=3410)		
	M±sd	95% ДИ	M±sd	95% ДИ	M±sd	95% ДИ	
Возраст, лет	70,0±9,7	69,8–70,3	67,6±9,8	67,2–70,0	71,8±9,2	71,4–72,1	<0,001
ИМТ, %	n=5128		n=2037		n=3091		<0,001
Норма	21,2		26,0		18,0		<0,001
Избыточная масса тела	24,8		29,3		21,8		<0,001
Ожирение 1-й степени	28,8		27,7		29,5		>0,05
Ожирение 2-й степени	15,2		10,7		18,2		<0,001
Ожирение 3-й степени	10,0		6,3		12,5		<0,001
Курение, %	n=5741		n=2331		n=3410		
	20,9		32,3		13,1		<0,001
ФК по NYHA, %	n=5732		n=2328		n=3404		<0,001
I	8,4		10,6		7,0		<0,001
II	52,6		54,8		51,1		0,006
III	36,6		32,7		39,2		<0,001
IV	2,4		1,8		2,8		0,026
Стадии, %	n=5741		n=2331		n=3410		0,001
I	32,0		29,7		33,5		0,002
IIA	63,0		64,1		62,2		>0,05
IIB	4,8		5,9		4,0		0,001
III	0,3		0,3		0,3		>0,05
ГБ, %	87,7		86,4		88,6		0,012
ИБС, %	64,3		71,3		59,6		<0,001
Ранее перенесенный ИМ, %	24,4		38,6		14,7		<0,001
ФП/ТП, %	33,0		36,9		30,4		<0,001
ЖТ, %	2,9		4,5		1,9		<0,001
СД, %	31,5		26,3		35,0		<0,001
ХОБЛ, %	10,0		11,9		5,6		<0,001
ХБП, %	31,1		29,3		32,7		0,006
Распределение анемии по степени тяжести, %							
	n=5112		n=2065		n=3047		
Нет анемии	77,5		78,1		77,1		0,064
Легкая степень	21,1		21,0		21,2		
Средняя степень	1,2		0,7		1,5		
Тяжелая степень	0,2		0,2		0,2		
Распределение по функции щитовидной железы, %							
	n=3814		n=1384		n=2430		
Эутиреоз	82,9		86,1		81,1		<0,001
Гипотиреоз	15,0		12,7		16,3		0,003
Гипертиреоз	2,1		1,2		2,6		0,005

нестабильной стенокардии, по причине проведения чрескожного вмешательства, аортокоронарного шунтирования, нарушения ритма сердца, транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, постановки электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора, устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии, транскатетерной имплантации аортального клапана, с внесением данных параметров протезирования клапанов.

Статистический анализ данных осуществлялся с помощью пакета прикладных программ Excel 2010 г. и статистических программ SPSS Statistics 26.0 (IBM, США). Качественные величины представлены как абсолютные значения и процентные доли. Описательная статистика включала следующие параметры: медиана, квартили, среднее значение. Выборочные параметры, приводимые в табл. 1, представлены в виде M±sd и Me [Lq;Uq], где M – среднее, sd – стандартное отклонение, Me – медиана, Lq;Uq – межквартильный размах. Использовались следующие

методы статистического анализа: t-критерий Стьюдента, χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, post-hoc анализ с помощью χ^2 Пирсона с поправкой Бенджамини–Хохберга, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Уровень различий считался достоверным при $p<0,05$, значения $0,05<p<0,10$ интерпретировались как тенденция.

Результаты и обсуждение

В анализ включен 5741 больной с ХСН (I–IV ФК), среди которых 40,6% (n=2331) – мужчины среднего возраста 67,6±9,8 года. Следует отметить, что по данным регистра частота встречаемости ХСН у женщин оказалась выше 59,4% (n=3410), средний возраст – 71,8±9,2 года; вероятнее всего, заболеваемость среди женского пола выше ввиду возрастных особенностей. Преимущественно в регистре ХСН в 52,6% случаев были большие со II ФК. Демографическая и клиническая характеристика исследуемой выборки больных с ХСН представлена в табл. 1. По результатам

Показатель, %	Все пациенты (n=5741)	Мужчины (n=2331)	Женщины (n=3410)	p
НРС	12,8	13,5	12,3	<0,001
Гипертоническая болезнь	22,5	11,9	29,9	<0,001
ИБС	55,4	66,1	47,9	<0,001
Кардиомиопатия	2,1	3,3	1,3	<0,001
Клапанные пороки сердца	3,9	3,2	4,4	>0,05
Миокардит	0,1	0,1	0,1	>0,05
СД	2,1	1,1	2,8	<0,001
Иные	1,1	0,9	1,2	>0,05

Показатель, %	I ФК (n=484)	II ФК (n=3015)	III ФК (n=2096)	IV ФК (n=137)	p
СД	21,5	29,9	35,6	36,5	<0,001
ХОБЛ	8,5	8,5	12,4	10,2	<0,001
ХБП	18,2	29,8	36,3	32,8	<0,001
Гипертоническая болезнь	87,2	87,5	89,0	74,5	<0,001
ИБС	44,8	61,9	72,3	65,7	<0,001
Ранее перенесенный ИМ	20,5	22,3	27,9	29,2	<0,001
Курение	18,2	22,4	19,2	23,4	0,016
ФП/ТП	24,0	28,4	41,7	35,0	<0,001
ЖТ	2,3	2,9	3,4	0,7	0,225

анализа зарубежных регистров основная роль в формировании ХСН принадлежит ИБС и АГ [14–20]. По данным Российского регистра ХСН следуют аналогичные выводы: ИБС встречается в 85%, АГ – в 84% случаев формирования ХСН.

Анализ первоначальных причин смерти по данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации установил, что в 61% случаев в структуре кардиальных причин смерти является хроническая ИБС, а вот доля ХСН – менее 1%; однако при проведении углубленного анализа медицинских свидетельств о смерти суммарная доля смертности по причине ХСН составляет 35% [21].

Анализ данных регистра 5741 пациента показал, что среди причин формирования ХСН также 1-е место занимает ИБС (табл. 2), тем не менее обращает на себя внимание, что по гендерному различию ИБС значительно чаще встречается среди мужчин (66,1%). На 2-м месте среди причин возникновения ХСН стоит гипертоническая болезнь, что более чем двукратно отмечается чаще у женщин (29,9%), чем у мужчин (11,9%). Полученные данные несколько расходятся с данными, полученными в репрезентативной выборке европейской части Российской Федерации за 20-летний период по данным исследования ЭПОХА-ХСН, где на 1-м месте основной причиной формирования ХСН стоит АГ, а на втором – ИБС [22].

По данным существующих регистров установлено, что в Шведском регистре среди причин развития ХСН АГ встречается в 54,2% случаев, ИБС – в 43,7% случаев; по данным Новозеландского регистра АГ встречается в 62% случаев, ИБС – в 34% случаев.

При разделении групп пациентов по гендерному различию стоит отметить, что среди мужчин несколько чаще, чем АГ, причиной развития ХСН являются НРС.

Стадия ХСН	Все пациенты		p
	Возраст, лет		
	M±sd	95% ДИ	
I (n=1835)	68,2±8,92	67,8–68,6	<0,001
IIA (n=3615)	71,1±9,73	70,8–71,4	p ₁₋₂ <0,001
IIБ (n=276)	68,5±11,69	67,1–69,8	p ₂₋₃ <0,001
III (n=15)	73,3±11,87	66,7–79,8	
Стадия ХСН	Женщины		p
	Возраст, лет		
	M±sd	95% ДИ	
I (n=1143)	69,1±8,72	68,6–69,6	<0,001
IIA (n=2120)	73,2±9,03	72,8–73,6	p ₁₋₂ <0,001
IIБ (n=138)	72,0±10,89	70,2–73,9	p ₁₋₃ =0,002
III (n=9)	72,6±11,20	63,9–81,2	
Стадия ХСН	Мужчины		p
	Возраст, лет		
	M±sd	95% ДИ	
I (n=692)	66,8±9,07	66,1–67,5	0,004
IIA (n=1495)	68,1±9,92	67,6–68,6	p ₁₋₂ =0,04
IIБ (n=138)	64,9±11,39	63,0–66,8	p ₂₋₃ =0,003
III (n=6)	74,3±13,84	67,2–68,0	

Среди всех пациентов, включенных в регистр, данные о ФК ХСН внесены у 5732 пациентов, ФК не определялся у 9 пациентов (0,15% пациентов). Наиболее часто в выборке пациентов встречается II ФК – 52,6% и III ФК – 36,6% случаев. У мужчин статистически значимо чаще встречается II ФК – 54,8% случаев, а у женщин III ФК – 39,2% и IV ФК – 2,8% случаев (см. табл. 1). При сравнении результатов данного регистра с данными зарубежных регистров (Швеция, Чехия, США, Японии) обращает на себя внимание то, что в отечественном регистре меньше всего включено пациентов IV ФК [19]. Такое распределение пациентов, возможно, связано либо с достаточно благополучными результатами лечения тяжелого ФК СН, либо с высокой смертностью и плохой диагностикой. Следует также отметить, что с утяжелением ФК возрастает количество сопутствующих патологий. Частота встречаемости по каждой нозологии представлена в табл. 1.

При распределении пациентов по стадиям ХСН установлено следующее: наиболее часто встречается IIА-стадия ХСН – в 63% случаев. У мужчин достоверно чаще по сравнению с женщинами выявлялась IIА-стадия – в 64,1% и IIБ-стадия – в 5,9% случаев соответственно.

Нами проведен анализ взаимосвязи стадии ХСН с возрастом пациента. Выявлено, что чем старше возраст пациента, тем тяжелее стадия СН. Средний возраст больного с ХСН, имеющего стадию IIА, – 71,1±9,73 года, а средний возраст пациента с III стадией – 73,3±11,87 года, при распределении пациентов по гендерному признаку сохраняется та же связь – «возраст–стадия» (табл. 4).

При проведении анализа частоты сопутствующих заболеваний (табл. 3) внесердечной этиологии выявлено следующее: СД II типа диагностирован у 31,5%. Однако СД также имеет различия при распределении по гендерному признаку: среди женщин встречается несколько чаще – в 35% случаев, тогда как у мужчин – в 26,3% случаев.

Среди исследуемой выборки пациентов значительно чаще встречается ХОБЛ. Установка диагноза ХОБЛ у больных с ХСН имеет свои трудности в связи со сходной клинической картиной, а также с возможной гипердиагностикой у больных с имеющимися этими двумя заболеваниями, поскольку функция внешнего дыхания должна выполняться

при отсутствии застойных явлений по малому кругу кровообращения ввиду избежания эффекта рестрикции, вызывающей внешнюю обструкцию альвеол и бронхиол.

Как известно, наличие ХОБЛ отягощает течение ХСН. По результатам популяционных исследований риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов, имеющих ХОБЛ, в 2–3 раза выше и составляет примерно 50% общего количества всех причин смерти [23].

Не менее популярная болезнь у пациентов с наличием ХСН – ХБП. Почки являются органами-мишенями для ряда нейрогуморальных систем и играют важную роль в регуляции центральной и периферической гемодинамики при ХСН [24, 25].

По полученным результатам ХБП имеется у 31,1% пациентов, среди женщин – у 32,7%, среди мужчин – у 29,3%. Считается, что нарушение функции почек обусловлено главным образом снижением сердечного выброса и хронической гипоперфузией почек, что, в свою очередь, приводит к развитию кардиоренального синдрома II типа, т.е. к развитию ХБП вследствие ХСН, который оказывает неблагоприятное на исход заболевания [26].

По данным зарубежных регистров, наибольшая распространенность ХБП 3–4-й степени установлена в регистре RICA (Испания) – 59%, в регистре IN-HF Outcome (Италия) – 33% и в регистре ADHERE – 30% случаев.

Давно известен факт, что вредные привычки негативно влияют на сердечно-сосудистую систему. Например, в исследовании ARIC изучены 9345 участников с целью оценки взаимосвязи между курильщиками и теми, кто отказался от сигарет, с общей острой декомпенсированной СН, а также с развитием СН с сохраненной ФВ и СН со сниженной ФВ. По результатам анализа выявлено, что риск развития СН возрастает с увеличением пачка/стаж курения и зависит от длительности и частоты курения. Отмечается также зависимость «доза–реакция» [27].

По полученным данным среди факторов риска развития ХСН курение сигарет отмечается у 20,9% больных среди всех включенных пациентов, однако частота встречаемости среди мужчин более чем в 2 раза выше – 32,3% (n=2331), чем у женщин – 13,1% (n=3410). Курящие пациенты также разделены на 2 группы в зависимости от возраста: трудоспособный возраст (n=527), где данный показатель составил 38,3%, и пациенты старше трудоспособного возраста – 19,1% (n=5214). Такие различия среди выборки пациентов могут возникать вследствие существующих социально-экономических проблем, особенно среди лиц старше трудоспособного возраста. Количество курильщиков статистически значимо выше среди пациентов с IV ФК – в 23,4% (n=137) и со II ФК ХСН – в 22,4% (n=3015) случаев по сравнению с пациентами с I ФК – 18,2% (n=484) и III ФК – 19,2% (n=2096) случаев.

Известно, что ожирение – фактор риска развития ССЗ и влияет на их распространенность и тяжесть протекания заболевания [28]. Однако взаимосвязь избыточной массы тела и СН является неоднозначной проблемой, и ее продолжают активно изучать [29]. Среди пациентов, включенных в данный регистр, избыточную массу тела имеют 24,8%, среди них 29,3% – мужчины и 21,8% – женщины. Ожирение I, 2 и 3-й степени среди всех пациентов встречалось в 28,8; 15,2 и 10% случаев соответственно. При распределении по гендерному различию среди мужчин ожирение I, 2, 3-й степени имеют 27,7; 10,7 и 6,3% соответственно; у женщин эти показатели несколько выше – 29,5; 18,2 и 12,5% соответственно.

По данным Фремингемского исследования сердца (Framingham Heart Study) в когорте из 5881 участника показано, что риск развития СН у пациентов с ожирением увеличивается на 7% среди женщин и на 5% – у мужчин на каждые 1 кг/м² повышения ИМТ [30].

Анемия и дефицит железа – важные и распространенные сопутствующие заболевания, которые часто сосуществуют

у пациентов с СН, которая, в свою очередь, отягощает гемодинамические нарушения и ухудшает прогноз у пациентов [31, 32]. По данным многочисленных клинических исследований (SOLVD, ELITE II, ValHeFT, COPERNICUS, COMET), анемия встречается у 7–79% лиц с СН [33]. Фремингемское исследование сердца одним из первых продемонстрировало то, что анемия является важным фактором риска у лиц с ХСН [34].

Крупное канадское исследование, посвященное эпидемиологии анемического синдрома при ХСН (n=12065), показало превалирование железодефицитной анемии – 58%. В 27% случаев выявлена B12-дефицитная анемия, в 8% – фолиеводефицитная, и только в 7% наблюдений имелись признаки анемии хронических заболеваний без дефицита железа [35].

У пациентов, включенных в данный регистр ХСН, проведен анализ степени выраженности анемии в зависимости от уровня гемоглобина в общем анализе крови согласно критериям ВОЗ (легкая степень – 90–119 г/л, средняя степень – 70–89 г/л, тяжелая степень – менее 70 г/л).

Среди всех пациентов у 77,5% отмечается отсутствие анемии. Наличие легкой степени анемии установлено у 21,1% больных, а тяжелой – выявлено только у 0,2%. Анемия как у мужчин, так и у женщин встречалась в 21 и 21,1% случаев соответственно. Между тем в литературе имеются данные о большей встречаемости анемии у женщин с ХСН.

Известно о влиянии тиреоидных гормонов на многие физиологические функции и метаболические процессы, которые со своей стороны приводят к развитию СН. Например, в проспективном когортном исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) [36] изучено влияние субклинического гипертиреоза и гипотиреоза на риск развития СН и ССЗ у пожилых лиц. В исследовании принимали участие 5316 лиц в возрасте 70–82 лет с факторами риска или ССЗ, из которых у 71 участника выявлен субклинический гипертиреоз (ТТГ<0,45 мМЕ/л), у 199 – субклинический гипотиреоз (ТТГ≥4,5 мМЕ/л), обе группы с нормальным уровнем свободного Т4; у остальных – эутиреоз (ТТГ=0,45–4,5 мМЕ/л). Длительность наблюдения составила 3,2 года. Установлено, что частота госпитализаций в связи с обострением СН была выше у лиц с субклиническим гипертиреозом по сравнению с участниками с эутиреозом.

В ряде исследований установлено, что субклинический гипотиреоз ассоциируется с повышенным риском развития ИБС [11, 37, 38] и ХСН, а субклинический гипертиреоз ассоциируется с общей смертностью и смертностью вследствие ИБС и фибрилляции предсердий [39].

При распределении пациентов по функции щитовидной железы выявлено следующее: среди всех пациентов эутиреоз был у 82,9%, гипотиреоз – у 15%, гипертиреоз – у 2,1%. Однако при распределении по гендерному признаку среди женщин несколько чаще встречается гипотиреоз – 16,3%, что, в свою очередь, может быть связано с количеством исследуемых пациентов (n=2430); гипертиреоз также встречается вдвое чаще у женщин – 2,6%, чем у мужчин, включенных в регистр.

Заключение

Таким образом, проведенный нами анализ данных пациентов, включенных в регистр, показал, что в исследуемой выборке больных с ХСН, средний возраст которых – 70,0±9,7 года, 2331 (40,6%) составляют мужчины и 3410 (59,4%) – женщины.

Наиболее частыми ССЗ были ИБС – 55,4%, которая достоверно чаще отмечалась у мужчин, ГБ – 22,5%, частота встречаемости которой среди женщин выше, и НРС, которые значительно чаще выявляются среди мужского населения – в 13,5% случаев. Следует подчеркнуть, что полученные результаты совпадают с результатами приведенных

зарубежных регистровых исследований. Среди сопутствующих болезней внесердечного генеза, которые, в свою очередь, влияют и усугубляют течение ХСН, лидирующую тройку занимают СД, который выявлен у 31,5% пациентов, ХБП – у 31,1%, ХОБЛ – у 10%. Частота сопутствующих заболеваний имеет тенденцию к возрастанию с увеличением тяжести ХСН по ФК. Наибольшая частота сопутствующих заболеваний встречается у больных с ХСН III–IV ФК (см. табл. 3). Внедрение кодирования ХСН в качестве причины госпитализации позволит решить проблему учета и совершенствовать систему специализированного лечения в рамках трехуровневой модели оказания медицинской помощи больным с ХСН.

Ведение регистра ХСН и анализ регистровых данных позволяют оценить необходимый объем медицинской помощи, запланировать необходимые временные, материально-экономические и организационные ресурсы и учесть возможные трудности в диагностике, лечении и амбулаторном наблюдении.

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.

Литература/References

1. WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases 2013–2020 (resolution WHA66.10, 27 May 2013). Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789241506236>. Accessed: 19.08.2019.
2. Wong CY, Chaudhry SL, et al. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med.* 2011;124:136–43. DOI:10.1016/j.amjmed.2010.08.017
3. Чумбуридзе В., Кикалишвили Т. Коморбидные состояния при хронической сердечной недостаточности: как оптимизировать лечение? *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* 2018;2(1):286–90. [Chumburidze V, Kikalishvili T. Comorbidity states in chronic heart failure: how to optimize the treatment?]. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski [Emergency cardiology and cardiovascular risks].* 2018;2(1):286–90 (in Russian)]. EDN:XQZNRB
4. van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: An analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(1):103–11. DOI:10.1002/ejhf.30
5. Iyngkaran P, Majoni W, Cass A, et al. Northern Territory perspectives on heart failure with comorbidities – understanding trial validity and exploring collaborative opportunities to broaden the evidence base. *Heart Lung Circ.* 2015;24(6):536–43. DOI:10.1016/j.hlc.2014.12.007
6. Lawson CA, Zaccardi F, Squire I, et al. Risk factors for heart failure. 20-year population-based trends by sex, socioeconomic status, and ethnicity. *Circ Heart Fail.* 2020;13(2):e006472. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006472

7. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083 [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4083 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-4083
8. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации (проект) 2022. Российское кардиологическое общество. Российское научное медицинское общество терапевтов. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AGpdf. Ссылка активна на 01.03.2023 [Arterial'naia gipertenziia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii (proekt) 2022. Rossiiskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Rossiiskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AGpdf. Accessed: 01.03.2023 (in Russian)].
9. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):5–8 [Boysov SA. Chronic heart failure: Evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):5–8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201317
10. Spinar J, Parenica J, Vitovec J, et al. Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry. *Crit Care.* 2011;15(6):R291. DOI:10.1186/cc10584
11. Бойцов С.А., Бланкова З.Н., Свирида О.Н., и др. Первые результаты мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в разных регионах Российской Федерации. Часть I. Организация помощи при хронической сердечной недостаточности и распространенность заболевания с низкой и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиологический вестник.* 2023;18(2):19–28 [Boysov SA, Blankova ZN, Svirida ON, et al. The first results of advanced medical care for chronic heart failure in different regions of the Russian Federation. Part I. Organization of care for chronic heart failure and prevalence of disease with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Russian Cardiology Bulletin.* 2023;18(2):19–28 (in Russian)]. DOI:10.17116/Cardiobulletin20231802119
12. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure—A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-Card). *J Cardiol.* 2013;62(2):95–101. DOI:10.1016/j.jjcc.2013.03.009
13. Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: Rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J.* 2010;159(6):949–55.e1. DOI:10.1016/j.ahj.2010.03.019
14. Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Терещенко С.Н. Коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью (по данным регистра ХСН). *Кардиологический вестник.* 2016;(4):25–9 [Lazareva NV, Oshchepkova EV, Tereshchenko SN. Comorbidity' u bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu (po dannym registra KhSN). *Kardiologicheskii vestnik.* 2016;(4):25–9 (in Russian)].
15. Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictor of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: Insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):347–56. DOI:10.1016/j.jacc.2008.04.028
16. Jonsson A, Edner M, Alehagen U, Dahlström U. Heart failure register: A valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(1):25–31. DOI:10.1093/eurjhf/hfp175
17. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Martel M, Pérez-Calvo JI, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Register. *QJM.* 2014;107(12):989–94. DOI:10.1093/qjmed/hcu127
18. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА–ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4–14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4–14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
19. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V, et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: A cross sectional study. *BMC Fam Pract.* 2013;14:11. DOI:10.1186/1471-2296-14-11
20. Giamouzis G, Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, et al. Hospitalization epidemic in patients with heart failure: risk factors, risk prediction, knowledge gaps, and future directions. *J Card Fail.* 2011;17(1):54–75. DOI:10.1016/j.cardfail.2010.08.010
21. Damman B, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: An updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455–69. DOI:10.1093/eurheartj/ehf386
22. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The interaction between heart failure, renal failure and anemia—the cardio-renal anemia syndrome. *Blood Purif.* 2004;22(3):277–84. DOI:10.1159/000078698
23. Ding N, Shah A, Blaha M, et al. Cigarette smoking, cessation, and risk of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(23):2298–305. DOI:10.1016/j.jacc.2022.03.377
24. Lavie CJ, Arena R, Alpert MA, et al. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(1):45–56. DOI:10.1038/nrcardio.2017.108

25. Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сайпудинова К.М., и др. Сердечная недостаточность и ожирение. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1115-21 [Safullina AA, Uskach TM, Saipudinova KM, et al. Heart failure and obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(9):1115-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.09.201837
26. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13. DOI:10.1056/NEJMoa020245
27. Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции. *Доктор.Ру*. 2019;2(157):31-6 [Tkachenko EI, Borovkova NYu, Buyanova MV. Anemia in patients with chronic heart failure: A view of pathogenesis and treatment options. *Doctor.Ru*. 2019;2(157):31-6 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-157-2-31-36
28. Соломахина Н.И., Находнова Е.С., Ершов В.И. Анемия при хронической сердечной недостаточности: роль гепсидина как универсального регулятора метаболизма железа. *Сердечная недостаточность*. 2014;85(4):254-60 [Solomakhina NI, Nakhodnova ES, Ershov VI. Anemia pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: rol' gepsidina kak universal'nogo regulatora metabolizma zheleza. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2014;85(4):254-60 (in Russian)].
29. Шаварова Е.К., Бабаева Л.А., Падарьян С.С., и др. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(6):631-7 [Shavarova EK, Babaeva LA, Padaryan SS, et al. Chronic heart failure: Clinical guidelines and real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(6):631-7 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-6-631-637
30. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: Current concepts and emerging therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
31. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: Insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):223-5. DOI:10.1161/01.cir.0000052622.51963.fc
32. Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):832-45. DOI:10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00225
33. Nanchen D, Gusssekloo J, Westendorp RG, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;97(3):852-61. DOI:10.1210/jc.2011-1978
34. Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: framingham study insights. *Eur Heart J*. 1987;8(SUPPL. F):23-8. DOI:10.1093/eurheartj/8.suppl_f.23
35. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: An individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024
36. Collet TH, Gusssekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):799-809. DOI:10.1001/archinternmed.2012.402
37. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010;304(12):1365-74. DOI:10.1001/jama.2010.1361
38. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: An individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126(9):1040-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024
39. Collet TH, Gusssekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med*. 2012;172(10):799-809. DOI:10.1001/archinternmed.2012.402

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023

Различие генетических полиморфизмов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием или наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Т.С. Свёклина^{✉1}, С.Б. Шустов¹, С.Н. Колюбаева¹, А.Н. Кучмин¹, В.А. Козлов², Ю.Ш. Халимов³, В.В. Коняев¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

³ФБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Коморбидность сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности хронической сердечной недостаточности (ХСН), широко распространена среди пациентов старших возрастных групп. Исследование генетических полиморфизмов позволяет установить связь между особенностями генотипа и развитием этих заболеваний.

Цель. Выявить генетические полиморфизмы у пациентов с СД 2 и ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 106 пациентов (в возрасте 69,7±10,1 года) с СД 2 и гипертонической болезнью с ХСН и без таковой, у которых изучали полиморфизмы генов фолатного цикла, метаболизма, гемостаза, нейрогуморального статуса.

Результаты. У больных СД 2 без ХСН частоты полиморфизмов этих генов сопоставимы с популяционными. У пациентов с СД 2 и ХСН обнаружено статистически значимое увеличение часты встречаемости полиморфизмов генов *MTHFR: 677 C>T*, *MTR: A2756G*, *ITGB3: T1565C*, *PAI-1: -675 5G>4G*, *NOS3: -786 T>C*, *PPARG: C1431T* по сравнению с пациентами с СД 2 без ХСН.

Заключение. Выявленные полиморфизмы у больных СД 2 и с ХСН с нескомпromетированной сократительной способностью левого желудочка связаны с такими фенотипическими проявлениями, как склонность к тромбофилии, реализуемая через нарушение обмена гомоцистеина, тонуса и трофики сосудов, иммунного ответа, а также окисление свободных жирных кислот и активация процесса воспаления.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет второго типа, фракция выброса, генетические полиморфизмы

Для цитирования: Свёклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., Кучмин А.Н., Козлов В.А., Халимов Ю.Ш., Коняев В.В. Различие генетических полиморфизмов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием или наличием хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):693–697. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202308

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Difference of genetic polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus with absence or presence of chronic heart failure with preserved ejection fraction

Tatiana S. Sveklina^{✉1}, Sergei B. Shustov¹, Svetlana N. Kolyubaeva¹, Alexei N. Kuchmin¹, Vadim A. Kozlov², Yuri Sh. Khalimov³, Vladislav V. Konyaev¹

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

³Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. It is important to note a close comorbidity of type 2 diabetes mellitus (DM2) and cardiovascular issues, in particular, chronic heart failure (CHF) among the elderly patients. Research of predisposing genes' polymorphisms allows to connect genotype particularities with the development of such conditions.

Aim. Identify genetic polymorphisms in patients with DM2 and CHF with preserved ejection fraction.

Materials and methods. Polymorphisms of genes of folate cycle, metabolism, hemostasis, neurohumoral status were studied in 106 patients (age 69.7±10.1 years) with DM2 and hypertension with and without CHF.

Results. In patients with DM2 without CHF, the frequency of polymorphisms of these genes is comparable to the population. There are *MTHFR: 677 C>T*, *MTR: A2756G*, *ITGB3: T1565C*, *PAI-1: -675 5G>4G*, *NOS3: -786 T>C*, *PPARG: C1431T* was found in patients with DM2 and CHF, a statistically significant increase in the frequency of gene polymorphisms was found, compared with patients with DM2 without CHF.

Conclusion. The identified polymorphisms in patients with type 2 diabetes and CHF with preserved LV ejection fraction are associated with such phenotypic manifestations as: a tendency to thrombophilia, realized through a violation of homocysteine, vascular tone and trophism, immune response, as well as the oxidation of free fatty acids and the activation of the inflammation process.

Keywords: chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, ejection fraction, genetic polymorphisms

For citation: Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubaeva SN, Kuchmin AN, Kozlov VA, Khalimov YuSh, Konyaev VV. Difference of genetic polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus with absence or presence of chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):693–697. DOI:10.26442/20751753.2023.10.202308

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Свёклина Татьяна Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: Sveklinats@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9546-7049

[✉]Tatiana S. Sveklina – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: Sveklinats@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9546-7049

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН и СН соответственно) является конечным исходом любого сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). Более неблагоприятная с точки зрения прогноза – ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ). Однако последние исследования показали, что ХСН с сохраненной или нормальной ФВ имеет не менее важное значение для прогноза и качества жизни пациентов [1]. Чаще всего она выявляется у пожилых женщин с коморбидной патологией, включая сахарный диабет (СД). Показано, что СД 2 типа (СД 2) и ХСН протекают сочетанно у 40% пациентов. Тем не менее причина коморбидности ХСН и СД 2 часто неясна. Факторы риска ХСН у пациентов с СД 2 – ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ), непосредственно влияющие на миокард. В то же время симптомы СД 2 часто маскируются и неузнаваемы у пациентов с ХСН, что повышает риск возникновения неблагоприятных событий в 2–4 раза [2]. Связь данных заболеваний подтверждают достижения в области фармакологии, показавшие, что лечение диабета, особенно ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, приводит к снижению госпитализаций по поводу ХСН. Плохой гликемический контроль, пожилой возраст, ретинопатия, нефропатия, продолжительность СД 2 и гипертензия увеличивали риск развития ХСН. Предыдущие наблюдательные исследования не выявили причинно-следственной связи между СД 2 и ХСН. Именно поэтому поиск маркеров развития и прогрессирования ХСН у больных СД 2, включая полиморфизмы генов, являющиеся прочным фундаментом научных и клинических исследований, – актуальная клиническая задача.

Цель исследования – выявить генетические полиморфизмы у пациентов с СД 2 и ХСН с сохраненной ФВ.

Материалы и методы

В исследование включены 106 пациентов (средний возраст $69,7 \pm 10,1$ года). Набирались пациенты с гипертонической болезнью (ГБ), СД 2 и одышкой как одним из ранних симптомов ХСН, но без признаков нарушения гемодинамики. Для выявления пациентов с СН с сохраненной ФВ всем пациентам выполнена эхокардиография для определения ФВ и наличия диастолической дисфункции. Пациентам, у которых отсутствовала последняя, выполнен диастолический стресс-тест. Кроме того, у всех больных определен N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В окончательный анализ включали пациентов с нормальной ФВ, диастоли-

ческой дисфункцией или положительным диастолическим стресс-тестом и NT-proBNP выше 125 пг/мл. В исследование не включали пациентов с коронарной болезнью, включая перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), клапанной патологией, кардиомиопатиями, болезнями накопления, онкологическими, инфекционными, легочными заболеваниями, синдромом обструктивного ночного апноэ. В итоге пациенты разделены на 2 группы: пациенты с ГБ, СД 2 и ХСН с сохраненной ФВ (54 лица) и пациенты с ГБ, СД 2, но без ХСН – контрольная группа (52 лица). Перед включением в исследование все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

В работе изучали полиморфизмы генов (ОНП, SNP) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и проводили сравнительный анализ данных пациентов. Кроме того, частоту встречаемости аллелей риска в генах лиц контрольной группы сравнивали с частотой этого показателя у лиц европейской популяции по данным литературы [3]. Полиморфизмы генов, ассоциированные с развитием тромбофилии и АГ, выявляли с применением наборов фирм «ДНК-технология» (Россия); полиморфизмы генов, связанные с нарушениями углеводного и липидного обменов и ассоциированные с ССЗ, определяли с помощью наборов фирмы «Литех» (Россия). ДНК выделяли из образцов цельной крови по методике фирмы-производителя, чистоту и концентрацию выделенной ДНК контролировали на спектрофотометре Nanodrop2000C (ThermoScientific, США), амплификацию ДНК осуществляли в амплификаторе «ДТ-прайм 5» («ДНК-технология», Россия).

Исследованы полиморфизмы следующих 50 генов: *MTHFR*: C677T; *MTHFR*: A1298C; *MTR*: A2756G; *MTRR*: A66G; *VKORC1*: G-1639A; *CYP2C9*: A1075C; *CYP2C9*: C430T; *CYP4F2*: C1347T; *F13*: G103T; *ITGB3*: T1565C; *F2*: G20210A; *PAI-1*: 5G-6754G; *FGB*: G-455A; *F5*: G1691A; *F7*: G10976A; *ITGA2*: C807T; *ADD1*: G1378T; *AGT*: C521T; *AGT*: T704C; *AGTR1*: A1166C; *AGTR2*: G1675A; *GNB*: C825T; *CYP11B2*: C-344T; *NOS3*: T-786C; *NOS3*: G894T; *ACE*: I/D; *APOE*: *Leu28Pro*; *APOC3*: C3238G; *PON1*: *Gln192Arg*; *LPL*: *Ser447Ter*; *LIPC*: G-250A; *PPARGC1A*: *Gly482Ser*; *PPARGC1B*: *Ala203Pro*; *PPARG2*: C34G; *PPARG*: C1431T; *PPARG*: C681G; *PPARG*: T2821C; *PPARG*: A2819G; *PPARG*: A2823G; *PPARG*: C34G; *CYP2C19*: G681A; *CYP3A4*: A6986G; *CYP3A5*: 6986 G>A; *FTO*: A23525T; *APOA1*: G75A; *FABP2*: *Ala54Thr*; *LEPR*: *Arg223Gln*; *DRB2*: C>G; *ADRB2*: A>G; *ADRB3*: T>C. В статье представлен только по тем полиморфизмам генов, у которых выявлялись статистически значимые различия между исследуемыми группами.

Шустов Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., проф. первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. академика Н.С. Молчанова ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-9075-8274

Колубаева Светлана Николаевна – д-р биол. наук, ст. науч. сотр. отд. медико-биологических исследований НИИ ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-2441-9394

Кучмин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-2888-9625

Козлов Вадим Авенирович – д-р биол. наук, канд. мед. наук, проф. каф. медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». ORCID: 0000-0001-7488-1240

Халимов Юрий Шавкатович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7755-7275

Коняев Владислав Вячеславович – студент 6-го курса ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Sergei B. Shustov – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0002-9075-8274

Svetlana N. Kolyubaeva – D. Sci. (Biol.), Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-2441-9394

Alexei N. Kuchmin – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. ORCID: 0000-0003-2888-9625

Vadim A. Kozlov – D. Sci. (Biol.), Cand. Sci. (Med.), I.N. Ulyanov Chuvash State University. ORCID: 0000-0001-7488-1240

Yuri Sh. Khalimov – D. Sci. (Med.), Prof., Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-7755-7275

Vladislav V. Konyayev – Student, Kirov Military Medical Academy

Таблица 1. Результаты исследования полиморфизмов генов у больных СД 2 с ХСН и без таковой

Название гена: полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%) вариантов «риска»:				ОШ* (ДИ)** р
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный	гомозиготный	Σ гомо- и гетерозиготных	
<i>MTNFR: C677T</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	60,0	40,0	0,0	40,0	3,928 (1,461–10,614) 0,011
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	27,6	65,5	6,9	72,4	
<i>MTR: A2756G</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	82,4	14,7	2,9	17,6	0,113 (0,034–0,375) 0,000
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	34,6	57,7	7,7	65,4	
<i>ITGB3: T1565C</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	100,0	0,0	0,0	0,0	0,000 0,022***
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	66,7	33,3	0,0	33,3	
<i>PAI-1: 5G-6754G</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	50,0	44,0	6,0	50,0	0,208 (0,069–0,633) 0,009
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	17,2	48,3	34,5	82,8	
<i>NOS3: T-786C</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	100,0	0,0	0,0	0,0	0,000 0,001***
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	26,7	13,3	60,0	73,3	
<i>PPARG: C1431T</i>	Больные СД 2 без ХСН, n=52	60,0	20,0	20,0	40,0	9,000 (0,975–83,068) 0,022
	Больные СД 2 с ХСН, n=54	14,3	14,3	71,4	85,7	

Примечание: * – отношение шансов, ** – доверительный интервал, *** – данные нерепрезентативны.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью онлайн-калькуляторов Харди–Вайнберга для двух аллелей: <https://www.easycalculation.com/health/hardy-weinberg-equilibrium-calculator.php>, точного критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йейтса: <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>. Оценку отношения шансов осуществляли с помощью онлайн-калькулятора: <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html>. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга осуществляли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты

Следует заметить, что тема коморбидности ХСН и СД 2 в целом не исследована, поэтому для сравнительного анализа частоты встречаемости исследуемых полиморфизмов мы взяли те публикации, в которых представлены данные о генетическом статусе больных с патологическим паттерном, предполагающим наличие ХСН, даже если авторы не учитывали наличие ХСН в проводимом исследовании. Полученные данные частот исследуемых полиморфизмов представлены в табл. 1.

Гены фолатного цикла

Популяционная частота мутантного аллеля 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы *MTNFR: 677 C>T* (rs1801133) у больных СД 2, перенесших инсульт, составила 57% против 41% у пациентов с СД 2 без инсульта в анамнезе [4]. В другом исследовании связь между риском развития СД 2 и полиморфизмом rs1801133 в группах лиц африканских, европейских и азиатских этносов не установлена [5]. В нашем исследовании распределение генотипов СС, СТ, ТТ у больных СД 2 с ХСН (см. табл. 1) составило 27,6; 65,5 и 6,9% ($\chi^2=3,948$) соответственно и у лиц с СД 2 без ХСН – 60; 0 и 16,7% ($\chi^2=3,125$) соответственно, различия статистически значимы. Вместе с тем в исследовании [6] не выявлено существенных различий частот этого мутантного аллеля по сравнению с дикой формой, где частота аллеля и генотипа *MTNFR: 677 C>T* между пациентами с СД 2 с тромбозом глубоких вен и контролем составила 33,8 и 29,7% соответственно ($\chi^2=1,03$; $p=0,309$). У больных СД 2 без тромботических осложнений частота мутантного аллеля *677 C>T* составила 32% против 43,4% в контрольной группе [7]. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий вариантов rs1801133 (СС и СТ), возможно, что в выборке процент СС и СТ был выше, чем это представлено в процитированных публикациях.

Частота встречаемости полиморфизма гена 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-S-метилтрансферазы *MTR: 2756 A>G* (rs1805087) без ассоциации с какой-либо патологией в популяции Восточной Сибири среди русских составила 25,7%, бурят – 13,2% [8]. В испанской популяции частота встречаемости полиморфизма rs1805087 AA, AG, GG составила 69,8; 24,5 и 5,7% соответственно [9]. Так, в исследовании аллели AA, AG, GG регистрировались с частотой 82,4; 14,7 и 2,9% ($\chi^2=1,411$) соответственно в группе пациентов с СД 2 без ХСН и с частотой 34,6; 57,7, 7,7% ($\chi^2=1,411$) соответственно – у больных СД 2 в сочетании с ХСН. Иначе говоря, у обследованных нами больных СД 2 без ХСН частота встречаемости этого полиморфизма сопоставима с частотой ее встречаемости у испанцев с АГ, тогда как у наших больных СД 2, сочетанным с ХСН, в 2,4 раза выше, чем у жителей Испании с АГ, и в 1,81 раза выше, чем у больных СД 2 без ХСН.

В группе обследованных лиц с СД 2 без ХСН полиморфизм гена интегрин $\beta 3$ *ITGB3: 1565 T>C* (rs5918) в варианте СС не наблюдался (табл. 1), в то время как в группе больных СД 2 с ХСН частота аллелей ТТ, ТС составила 66,7 и 33,3% ($\chi^2=0,600$) соответственно. Генетическая вариабельность по этому полиморфизму у больных СД 2: гомозиготность составляет 3,23% и гетерозиготность – 26,34% [10].

Как видим, полученный результат несколько выше, чем в процитированной публикации, но в целом сопоставим с данными, представленными в более ранних работах. Доверительный интервал не может быть вычислен, поскольку в группе обследованных больных СД 2 без ХСН полиморфизм СС не отмечался. По ранее опубликованным данным частота полиморфизма rs5918 у больных с ХСН составляет 36,5 и 63,5% в вариантах ТС и СС соответственно, а у относительно здоровых лиц он встречался только в варианте СС – 20% [11]. Как следует из табл. 1, у больных с СД 2 с ХСН дикий аллель гена *ITGB3* регистрировался, в то время как у больных без ХСН он отсутствовал. Других работ, в которых бы рассматривалась связь полиморфизма rs5918 с ХСН, в свободном доступе нами не обнаружено.

Полиморфизм гена *NOS3: -786 T>C* (rs2070744), гена эндотелиальной синтазы оксида азота) в группе больных СД 2 без ХСН не обнаружен. Тогда как в группе больных с СД 2 с ХСН он встречался в 13,3% в гетерозиготном и в 60,0% в гомозиготном ($\chi^2=2,917$) вариантах. У больных СД 2 с диабетической нефропатией и без таковой из Северной Индии, разделенных на 2 возрастные когорты 52 и 56 лет, распределение генотипов при исследовании частот rs2070744 было следующим: ТТ – 56,8/61,1% и 58,7/65,2%, ТС – 40,7/36,6% и 34,3/37,2%, СС – 2,5/2,3% и 4,0/2,7% [1-е чис-

ло дроби – больные СД 2 с диабетической нефропатией, 2-е число – больные СД 2 без диабетической нефропатии; 1-я дробь – когорта I (257 обследованных), 2-я – когорта II (187 обследованных)]; в контрольных группах: когорта I (315 человек) – ТТ – 69,8%; ТС – 28,6%; СС – 1,6%; когорта II (200 человек) – ТТ – 72,5%; ТС – 25,0%; СС – 2,5% [12]. Как и в предыдущем случае, доверительный интервал не может быть вычислен, поскольку в группе обследованных нами больных СД 2 без ХСН этот полиморфизм не встречался. У пациентов узбекской национальности частота полиморфизма rs2070744 в варианте ТС у больных с ХСН в зависимости от функционального класса составила в среднем 44,2% против 20% у относительно здоровых лиц. Частота распространенности аллеля СС равнялась 1,2%, тогда как у относительно здоровых лиц он не наблюдался [13]. Таким образом, по данным литературы есть существенные различия частоты распространенности этого полиморфизма у больных только с ХСН и у больных СД 2 в сочетании с ХСН, у которых он встречался чаще. Полиморфизм гена плазминогена *PAI-1*: -675 5G>4G (rs1799889) встречался у 48,3% гетерозигот и 34,5% гомозигот (4G) с СД 2 и ХСН ($\chi^2=0,001$) против 44,0 и 6,0% ($\chi^2=0,417$) гетеро- и гомозигот соответственно с СД 2 без ХСН. По данным других авторов, у больных СД 2 гетерозиготный вариант встречался в 12,0% случаев, гомозиготный – в 63,0%, в то время как в контрольной группе в 34,0 и 32,0% случаев соответственно. Авторы считают, что, несмотря на отсутствие значимых статистических различий частоты встречаемости полиморфизма rs1799889 между больными СД 2 и здоровыми лицами, обнаружена значимая корреляция между вариантами гена *PAI-1* и риском развития СД 2 [14]. Полученный результат в целом соответствует данным литературы. У больных с ХСН полиморфизм rs1799889 встречался у 50% гетерозигот и 29,2% гомозигот (4G) против 92% дикого варианта и 8% гетерозигот у относительно здоровых лиц [11]. Таким образом, нами в двух разных исследованиях получены близкие значения частоты встречаемости полиморфизма rs1799889 у больных с ХСН и без таковой.

Полиморфизм гена *PPARG*: C1431T (rs1801282) в вариантах СС, СN, ТТ у больных с СД 2 без ХСН обнаружен с частотой встречаемости в 60,0; 20,0 и 20,0% случаев соответственно, тогда как у больных с СД 2 и ХСН частота встречаемости составила в 14,3; 14,3 и 71,4% случаев, т.е. полиморфные варианты у пациентов с СД 2 и ХСН обнаруживали более чем в 3 раза чаще. Ранее выявлена связь полиморфизма rs1801282 с увеличением тяжести дислипидемии, уменьшением случаев гипергликемии и АГ. У больных с метаболическим синдромом показано, что частота гетерозигот полиморфизма rs1801282 в европейских популяциях составляет примерно 20%, а гомозигот – до 2% [15]. Несмотря на большое число публикаций о связи полиморфизма rs1801282 с метаболическим синдромом, ожирением и СД 2, данных о наличии ассоциации этого полиморфизма с ХСН в свободном доступе нами не найдено.

Обсуждение

Интерес представляют результаты, полученные при исследовании генов фолатного цикла, каскада реакций, контролируемого ферментами, которые в качестве коферментов используют производные фолиевой кислоты. Ключевым этапом в этом процессе является синтез метионина из гомоцистеина. Достигается это путем процесса превращения: восстановления 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, несущего метильную группу, которая необходима для превращения гомоцистеина в метионин. Восстановление фолатов происходит при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), когда метильная группа переносится на витамин B₁₂, который затем отдает ее гомоцистеину, образуя метионин с помощью фермента метионин-синтазы (MTR). Мутации в

генах рассматриваемых ферментов, в особенности *MTHFR* 677 C>T, *MTR* 1298 A>G, приводят к снижению каталитической активности и оказывают существенное влияние на интенсивность фолатного метаболизма, что подразумевает накопление гомоцистеина. Избыточное накопление гомоцистеина внутри клетки может нанести ей значительный вред (повреждение ДНК, нарушение деятельности клетки, вплоть до гибели). Гомоцистеин обладает способностью оказывать прямое цитотоксическое (повреждающее) действие на эндотелий артерий. Гомоцистеин активирует систему свертывания крови, агрегационную активность тромбоцитов, способствует повышению в крови содержания холестерина, повышает митотическую активность гладкомышечных клеток сосудов, что в конечном итоге способствует развитию атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. Однако нужно учитывать, что уровень гомоцистеина в плазме увеличивается с возрастом, а пациенты с ХСН с нескомпрометированной ФВ преимущественно относятся к старшей возрастной категории. Кроме того, концентрация гомоцистеина в крови часто коррелирует с такими факторами, как курение, диета, дисфункция почек [16]. В связи с чем крайне затруднительно определить независимое влияние гомоцистеина на формирование ССЗ. Тем не менее в более ранних работах, например, у пациентов с ИМ, уровень гомоцистеина выше референтных значений в 75% случаев, и более 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили то, что гипергомоцистеинемия является новым независимым фактором риска развития ССЗ наряду с традиционными [17].

Важно отметить, что повышенный уровень гомоцистеина ассоциируется с более высоким уровнем С-реактивного белка – маркера воспаления и повреждения эндотелия.

Полиморфизм генов *ITGB3* и *NOS3* часто ассоциирован с риском развития ИМ. Обусловлено это несколькими факторами, в частности влиянием на эндотелий сосудистой стенки. В реализации функций эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Соответственно полиморфизм гена *NOS3* обуславливает снижение синтеза и высвобождения NO, что может привести к дисфункции эндотелия и служить основой для развития коронарной болезни сердца [18]. Необходимо отметить, что у пациентов с СН чаще всего нарушена опосредованная NO периферическая вазодилатация, что связано со снижением экспрессии и активности *NOS3*. Помимо того, показано влияние *NOS3* на усиление ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у трансгенных мышей после ИМ. В прогрессировании поражения коронарных артерий важнейшую роль играют тромбоциты. Процесс агрегации тромбоцитов заканчивается конформационным изменением комплекса *GP1b/IIIa*. Субъединица *GP1IIa* кодируется геном *ITGB3*. У носителей аллеля 1565C полиморфизма *T1565C* (rs5918) данного гена регистрируется более высокая степень агрегации тромбоцитов, что лежит в основе предрасположенности к атеротромбозу [19]. С точки зрения ХСН с сохраненной ФВ, важную роль играют оба гена, учитывая, что в основе развития и прогрессирования ХСН лежит микрососудистое эндотелиальное воспаление, ремоделирование ЛЖ и в некоторых случаях – микротромбоз коронарных артерий.

Оба гена: *PAI-1* и *PPARG* – отличаются чувствительностью к различным метаболическим и гормональным факторам, ассоциированным с ожирением, включая СД 2. *PAI-1* также считается острым фазовым реагентом, который в значительной степени зависит от воспалительных цитокинов (например, интерлейкинов 1, 6, фактора некроза опухоли α , факторов роста (например, тканевой фактор роста β). Это подтверждает современную парадигму патогенеза ХСН с нескомпрометированной сократительной способностью ЛЖ у пациентов с АГ и СД 2, предполагающую участие системного низкоинтенсивного воспаления и нарушений основных видов обмена веществ [20].

Заключение

Таким образом, проведенный анализ собственных и литературных данных позволяет прийти к заключению о том, что патогенез развития ХСН у пациентов с СД 2 связан с полиморфизмом некоторых генов фолатного цикла, генов – регуляторов состояния эндотелия и тонуса сосудов, а также β -окисления липидов. Полученный результат хорошо коррелирует с известными биохимическими механизмами формирования ХСН и СД 2. Это позволяет сделать следующие выводы.

1. Пациенты с ХСН с сохранной ФВ и СД 2 по сравнению с пациентами без СН имеют статистически значимые различия частот встречаемости полиморфизмов таких генов, как:
 - *MTHFR* – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза;
 - *MTR* – 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-S-метилтрансфераза;
 - *ITGB* – интегрин β 3;
 - *PAI-1* – ингибитор активатора плазминогена 1;
 - *NOS3* – эндотелиальная синтаза оксида азота;
 - *PPARG* – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом- γ .
2. Выявленные полиморфизмы у больных СД 2 и с ХСН с нескомпрометированной сократительной способностью ЛЖ связаны с такими фенотипическими проявлениями, как склонность к тромбофилии, реализуемая через нарушение обмена гомоцистеина, тонуса и тонуса сосудов, иммунного ответа, а также окисление свободных жирных кислот и активация процесса воспаления.

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.

Литература/References

1. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853–72. DOI:10.1002/ehfj.1170
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979;241(19):2035–8. DOI:10.1001/jama.241.19.2035
3. Asić A, Salazar R, Storm N, et al. Population study of thrombophilic markers and pharmacogenetic markers of warfarin prevalence in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J*. 2019;60(3):212–20. DOI:10.3325/cmj.2019.60.212
4. Hermans MP, Gala JL, Buysschaert M. The MTHFR CT polymorphism confers a high risk for stroke in both homozygous and heterozygous T allele carriers with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23(5):529–36. DOI:10.1111/j.1464-5491.2006.01841.x
5. Zhong JH, Rodríguez AC, Yang NN, Li LQ. Methylentetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(9):e74521. DOI:10.1371/journal.pone.0074521
6. Jusić-Karić A, Terzić R, Jerkić Z, et al. Frequency and association of 1691 (G>A) FVL, 20210 (G>A) PT and 677 (C>T) MTHFR with deep vein thrombosis in the population of Bosnia and Herzegovina. *Balkan J Med Genet*. 2016;19(1):43–50. DOI:10.1515/bjmg-2016-0006
7. Settin A, El-Baz R, Ismael A, et al. Association of ACE and MTHFR genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: Susceptibility and complications. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):838–43. DOI:10.1177/1470320313516172
8. Kahleová R, Palyzová D, Zvára K, et al. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins. *Am J Hypertens*. 2002;15(10 Pt 1):857–64. DOI:10.1016/s0895-7061(02)02984-9
9. Ruiz-Cosano J, Torres-Moreno D, Conesa-Zamora P. Influence of polymorphisms in ERCC5, XPA and MTR DNA repair and synthesis genes in B-cell lymphoma risk. A case-control study in Spanish population. *J BUON*. 2013;18(2):486–90. PMID: 23818366
10. Helmer P, Damm E, Schiekofer S, et al. β 3-integrin Leu33Pro gain of function variant does not modulate inflammatory activity in human derived macrophages in diabetes. *Int J Med Sci*. 2021;18(12):2661–5. DOI:10.7150/ijms.55648
11. Свеклина Т.С., Шустов С.Б., Колюбаева С.Н., и др. Генетические маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3(3):111 [Sveklina TS, Shustov SB, Kolyubaeva SN, et al. Genetic markers of chronic heart disease insufficiency with a preserved ejection fraction. *Modern Problems of Science and Education*. 2021;3(3):111 (In Russian)]. DOI:10.17513/spno.30769
12. Raina P, Sikka R, Gupta H, et al. Association of eNOS and MCP-1 genetic variants with type 2 diabetes and diabetic nephropathy susceptibility: A case-control and meta-analysis study. *Biochem Genet*. 2021;59(4):966–96. DOI:10.1007/s10528-021-10041-2
13. Abdullayeva ChA, Karimov KhYa, Kamilova UK, et al. The NOS3 T-786C (rs2070744) gene polymorphism in patients of Uzbek nationality with chronic heart failure. *International Journal of BioMedicine*. 2014;4(4)(Suppl 1):S12–4.
14. Bayramoğlu IA, Bayramoğlu G, Güler Hİ. The role of rs1799889 genetic variation in type 2 diabetes and diabetic nephropathy risk. *Erciyes Med J*. 2020;42(4):441–6. DOI:10.14744/etd.2020.04378
15. Курбанов Р.Д., Срождинова Н.З. Значение PRO12ALA полиморфизма гена PPAR γ при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. *Евразийский кардиологический журнал*. 2012;(2):47–54 [Kurbanov RD, Srojidinova NZ. Role of the PPAR γ PRO12ALA polymorphism in hypertension and metabolic syndrome. *Eurasian Heart Journal*. 2012;(2):47–54 (In Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2012-2-47-54
16. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: A mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(8):559–65. DOI:10.1080/14779072.2018.1497974
17. Мухина П.Н., Воробьева Н.А., Белякова И.В. Генетические полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта миокарда. *Экология человека*. 2012;19(10):54–60 [Mukhina PN, Vorobyova NA, Belyakova IV. Genetic polymorphism in the gene of methyltetrahydrofolate reductase and its impact on plasma homocysteine level and on long-term effects of acute myocardial infarction. *Ekologiya Cheloveka*. 2012;19(10):54–60 (In Russian)]. DOI:10.17816/humeco17427
18. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285–95. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859
19. Galasso G, Santulli G, Piscione F, et al. The GPNIIA P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:41. DOI:10.1186/1471-2261-10-41
20. Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, Mehta JL. Role of inflammation in heart failure. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(6):27. DOI:10.1007/s11883-017-0660-3

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Эндоваскулярное лечение аневризм брюшной аорты с применением фенестрированных эндографтов, изготовленных под заказ компанией-производителем

С.А. Абугов¹, Г.С. Власко^{✉1}, Р.С. Поляков^{1,2}, М.В. Пурецкий^{1,2}, Г.В. Марданян¹, А.А. Пиркова¹, Д.А. Карамян¹, Ш.Г. Чаргазия¹, К.А. Кур-ипа¹

¹ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье представлены два клинических случая эндоваскулярного протезирования брюшного отдела аорты с применением изготовленных компанией-производителем фенестрированных эндографтов у пациентов с юкта- и параренальной аневризмами брюшной аорты. Проанализированы варианты эндоваскулярных подходов к лечению патологии. На клинических примерах показаны специфика выбора и обоснование использования эндоваскулярного метода лечения. Сделан вывод об эффективности примененной методики.

Ключевые слова: эндопротезирование брюшного отдела аорты, фенестрированный стент-графт, неблагоприятная проксимальная шейка

Для цитирования: Абугов С.А., Власко Г.С., Поляков Р.С., Пурецкий М.В., Марданян Г.В., Пиркова А.А., Карамян Д.А., Чаргазия Ш.Г., Кур-ипа К.А. Эндоваскулярное лечение аневризм брюшной аорты с применением фенестрированных эндографтов, изготовленных под заказ компанией-производителем. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):698–702. DOI:10.26442/20751753.2023.10.202254

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Endovascular aneurysm repair using fenestrated endoprostheses made to order from the manufacturer: Case report

Sergey A. Abugov¹, Gordey S. Vlasko^{✉1}, Roman S. Polyakov^{1,2}, Mikhail V. Puretskiy^{1,2}, Gayk V. Mardanyan¹, Aleksandra A. Pirkova¹, Dzhul'etta A. Karamyan¹, Shota G. Chargaziya¹, Kiazim A. Kur-ipa¹

¹Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

This article presents two clinical cases of endovascular aneurysm repair using fenestrated endografts manufactured by the manufacturer in patients with juxta and pararenal aortic aneurysm. The variants of endovascular approaches to the treatment of pathology were analyzed. Clinical examples show the specifics of the choice and justification for the use of endovascular treatment. The conclusion is made about the effectiveness of the method.

Keywords: endovascular aortic repair, fenestrated stent-graft, unfavorable proximal neck

For citation: Abugov SA, Vlasko GS, Polyakov RS, Puretsky MV, Mardanyan GV, Pirkova AA, Karamyan DA, Chargaziia ShG, Kur-ipa KA. Endovascular aneurysm repair using fenestrated endoprostheses made to order from the manufacturer: Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):698–702. DOI:10.26442/20751753.2023.10.202254

Информация об авторах / Information about the authors

✉Власко Гордей Станиславович – аспирант отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: Vlasko13@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8521-7126

Абугов Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0001-7636-4044

Поляков Роман Сергеевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», проф. каф. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-9323-4003

Пурецкий Михаил Владимирович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», проф. каф. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-4988-4102

Марданян Гайк Ваникович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0002-7442-520X

✉Gordey S. Vlasko – Graduate Student, Petrovsky Russian Research Center of Surgery. E-mail: Vlasko13@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8521-7126

Sergey A. Abugov – D. Sci. (Med.), Prof., Petrovsky Russian Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0001-7636-4044

Roman S. Polyakov – D. Sci. (Med.), Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9323-4003

Mikhail V. Puretskiy – D. Sci. (Med.), Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-4988-4102

Gayk V. Mardanyan – Cand. Sci. (Med.), Petrovsky Russian Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-7442-520X

Введение

К настоящему времени эндоваскулярное протезирование (ЭВП) вытеснило открытую хирургию в лечении аневризм брюшного отдела аорты у пациентов с благоприятной для такого хирургического подхода анатомией. Сдвиг в сторону рентгенохирургических методов лечения произошел отчасти в связи с более низкой заболеваемостью и смертностью, связанных с применением минимально инвазивного подхода при такого рода вмешательствах [1].

Тем не менее в соответствии с инструкциями по применению большинства эндоваскулярных протезов (ЭВП) подходящей категорией для выполнения ЭВП являются приблизительно 60% всех пациентов с аневризмами брюшной аорты (АБА). Остальные составляют когорту больных, которым в связи с особенностями анатомии аорты рекомендуется открытая хирургическая реконструкция [2].

В то же время за последние десятилетия разработаны устройства и технологии, позволяющие применять малоинвазивный эндоваскулярный метод в лечении в том числе пара- и юкстаренальных АБА. Однако выбор подхода к лечению этих пациентов все еще является предметом для дискуссий. К эндоваскулярным возможностям лечения относятся различные варианты, среди которых применение технологии висцеральных параллельных стент-графтов; моделей ЭВП, включающих в конфигурацию фенестрации для вовлечения висцеральных сосудов в кровотоки браншированных графт-стентов.

Первые сообщения об использовании фенестрированно-го эндографта (ФЭГ и ЭГ соответственно) описаны J. Park в 1996 г. [3]. В 1999 г. R. Faruqi [4] модернизировал устройство для увеличения зоны проксимальной герметизации, а в 2012 г. FDA одобрило первый изготовленный производителем фенестрированный стент-графт (ФСГ) ZFEN (Zenith Fenestrated stent graft), выполненный под заказ фирмой Cook Medical. Процесс изготовления протеза такого типа включает в себя тщательное планирование процедуры и требует высокого качества предоперационной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) аорты с внутривенным контрастированием. Вместе с тем уже имеющиеся сегодня предварительные данные демонстрируют благоприятные результаты применения ФСГ в лечении АБА [5].

В представленной работе проанализированы варианты эндоваскулярных подходов к лечению описанной патологии, обоснован выбор метода лечения. Продемонстрирована серия клинических случаев успешного применения таких эндоваскулярных ФЭГ.

Описание клинических случаев

Клиническое наблюдение 1

В отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения поступил пациент 65 лет с АБА. Известно, что впервые АБА выявлена в 2012 г. После ее обнаружения

большой динамически наблюдался по месту жительства. По данным УЗИ от 2022 г. зафиксирован рост размеров АБА, по результатам контрольной МСКТ-аортографии (АГ) ее максимальный диаметр составил 57 мм. На основании мультиспиральной реконструкции получены следующие морфометрические параметры: длина проксимальной шейки от левой почечной артерии (ПА) – 2,5 мм, от правой ПА – 5,1 мм, проксимальный диаметр шейки на уровне нижнего края левой ПА – 28,5 мм, дистальный диаметр – 29,1 мм. В связи с отсутствием шейки выставлен диагноз: юкстаренальная аневризма брюшного отдела аорты. Пациент имел отягощенный коронарный анамнез: ранее в 2009 г. и 2016 г. перенес Q-образующий инфаркт миокарда. В 2010 г. проведены аортокоронарное шунтирование к правой ПА и огибающей артерии, маммарокоронарное шунтирование к передней нисходящей артерии, в 2016 г. – стентирование огибающей артерии. Учитывая данные клинико-инструментального обследования и принимая во внимание мнение пациента, коллегиальное решение подразумевало ЭВП аорты с применением изготовленного под заказ фенестрированного ЭВП ZFEN. По данным МСКТ-АГ в индивидуальном порядке подобран и изготовлен фенестрированный компонент Zenith ZFEN-P-2-32-124 с двумя фенестрациями под правую и левую ПА и инцизурой – для верхней брыжеечной. В качестве бифуркационного компонента выбран ZFEN-D-20-62-94, дополнительный бранша ZSLE-16-74-ZT.

С целью улучшения позиции для имплантации и сопоставления ФСГ с ПА применялось программное обеспечение 3D Fusion. Так, I этапом по сверхжесткому проводнику Lunderquist® (Cook Medical, США) в брюшной отдел аорты заведен фенестрированный компонент. Выполнено его частичное раскрытие без открытия проксимальной короны. Затем последовательно катетеризованы правая и левая ПА, в которые установлены интродьюсеры 7 Fr. Выполнено полное раскрытие ФСГ. В правую и левую ПА последовательно имплантированы стенты-графты Bentley (InnoMed, Германия) 6,0×28 мм и 7,0×27 мм соответственно. Позиционирование и имплантация бифуркационного компонента с перекрытием дистального края ранее установленного стент-графта выполнены II этапом. Далее имплантирована бранша в левую общую подвздошную артерию. Выполнена постдилатация зон перекрытия и компонентов графтов баллонным катетером Reliant (Medtronic Inc., США). При контрольной интраоперационной аортографии выявлено выключение АБА из магистрального кровотока с сохранением кровотока по всем висцеральным артериям. Гемостаз мест доступов выполнен с помощью систем для ушивания мест доступов ProGlide (Abbott Vascular Inc., США). Ход оперативного вмешательства представлен на рис. 1.

Время рентгеноскопии составило 53 мин, объем контрастного вещества – 210 мл. По данным контрольной госпитальной МСКТ-АГ аневризма выключена из кровотока,

Пиркова Александра Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0002-5101-1004

Карамян Джульетта Арташеговна – аспирант отд-ния рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0001-7803-4698

Чаргазия Шота Георгиевич – аспирант отд-ния рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0002-8598-2933

Кур-ипа Киазим Асланович – аспирант отд-ния рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных) методов диагностики и лечения ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». ORCID: 0000-0002-2395-5999

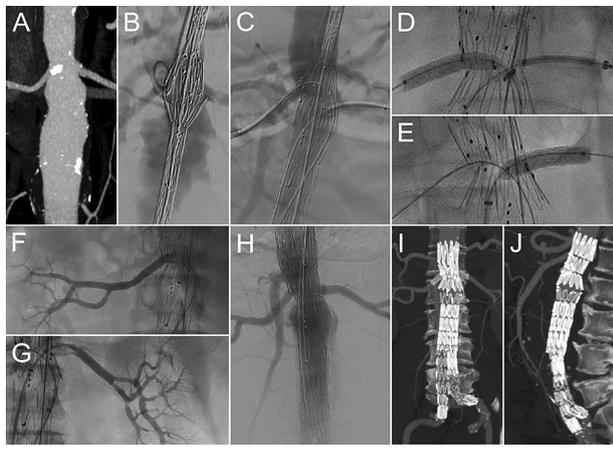
Aleksandra A. Pirkova – Cand. Sci. (Med.), Petrovsky Russian Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-5101-1004

Dzhul'etta A. Karamyan – Graduate Student, Petrovsky Russian Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0001-7803-4698

Shota G. Chargaziya – Graduate Student, Petrovsky Russian Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-8598-2933

Kiazim A. Kur-ipa – Graduate Student, Petrovsky Russian Research Center of Surgery. ORCID: 0000-0002-2395-5999

Рис. 1. Клинический пример 1. ЭВП заранее подготовленным ФЭГ: А – МСКТ-АГ брюшной аорты, прямая проекция; В – начальный этап имплантации: открыто 1-е звено и частично раскрыто 2-е, совмещены метки ЭВП с устьями артерий; С – имплантация ЭГ, катетеризированы устья ПА, через интродьюсеры 7 Fr заведены стент-графты в ПА; D, E, F, G – последовательная имплантация стент-графтов в ПА; H – контрольная аортография: позиция ЭГ удовлетворительная, аневризма выключена из кровотока; I, J – контрольная МСКТ-АГ в госпитальный период: отмечается полное выключение аневризмы из кровотока.



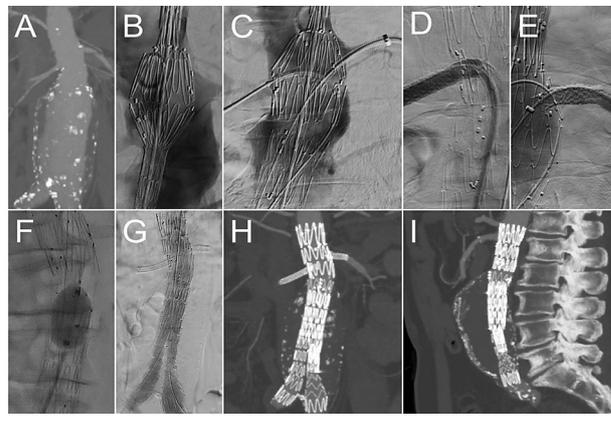
подтеканий не выявлено. На 3-и сутки после вмешательства пациент в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение по месту жительства.

Клиническое наблюдение 2

В отделение рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения поступил пациент 66 лет с диагнозом: аневризма брюшного отдела аорты. Впервые АБА выявлена в 2019 г., максимальный диаметр на момент обнаружения составлял 45 мм. В дальнейшем пациент регулярно наблюдался, для наблюдения за размером АБА выполняли МСКТ-АГ. По данным контрольной МСКТ-АГ от 2022 г. максимальный диаметр АБА составил 69 мм, в связи с чем рекомендовано хирургическое лечение. На основании мультипланарной реконструкции выявлены следующие морфометрические параметры аорты: диаметр аорты на уровне нижнего края верхней брыжеечной артерии – 30,2 мм, на уровне левой ПА – 31,1 мм, на уровне правой ПА – 33,2 мм. Аневризма определена как параренальная. Из сопутствующих заболеваний обращало внимание наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, атриовентрикулярной блокады 3-й степени (имплантирован электрокардиостимулятор), сахарного диабета II типа, хронической болезни почек II стадии по классификации Всемирной организации здравоохранения, ожирения 1-й степени. Учитывая данные клинико-инструментального обследования и мнение пациента, принято коллегиальное решение выполнении ЭВП аорты изготовленным под заказ фирмой-производителем фенестрированным ЭВП. По данным МСКТ-АГ компанией Cook Medical по индивидуальному заказу изготовлен фенестрированный компонент Zenith ZFEN-P-2-32-124 с двумя фенестрациями под ПА и инцизурой для верхней брыжеечной артерии. В качестве бифуркационного компонента подобран ЭГ ZFEN-D-20-45-94 с дополнительной ветвью ZSLE-24-56-ZT.

Для точности позиционирования применялось программное обеспечение 3D Fusion. Так, I этапом по сверхжесткому проводнику Lunderquist® (Cook Medical, США) в брюшной отдел аорты заведен фенестрированный компонент. Далее выполнено его частичное раскрытие. После через интродьюсеры 7 Fr катетеризованы правая и левая ПА с последовательной имплантацией в них стент-графтов Bentley (InnoMed GmbH, Германия) 6,0×58 и 6,0×28 мм соответственно. Следующим шагом выполнено полное раскрытие

Рис. 2. Клинический пример 2. ЭВП заранее подготовленным ФЭГ: А – МСКТ-АГ брюшной аорты, прямая проекция; В – начальный этап имплантации: открыто 1-е звено и частично раскрыто 2-е, совмещены метки ЭВП с устьями артерий; С – имплантация ЭГ без раскрытия проксимальной короны, катетеризированы устья ПА, заведены интродьюсеры 7 Fr; D, E – последовательная имплантация стент-графтов в ПА; F – баллонная дилатация ЭВП; G – контрольная аортография: позиция ЭГ удовлетворительная, аневризма выключена из кровотока; H, I – контрольная МСКТ-АГ в госпитальный период: отмечается полное выключение аневризмы из кровотока



фенестрированного компонента с подтвержденной проходимостью обеих ПА и брыжеечной артерии по данным аортографии. Следующий, II этап включал позиционирование и имплантацию бифуркационного компонента с перекрытием раннее установленного ФЭГ по дистальному краю, имплантацию контралатеральной ветви и постдилатацию компонентов и зон перекрытия баллонным катетером Reliant. При контрольной интраоперационной аортографии выявлено полное выключение АБА из магистрального кровотока с сохранением кровотока по всем висцеральным артериям. Ход оперативного вмешательства представлен на рис. 2.

Гемостаз мест доступов выполнен с помощью систем для ушивания ProGlide. Время рентгенографии составило 102 мин, объем контрастного вещества – 280 мл. По данным контрольной госпитальной МСКТ-АГ аневризма выключена из кровотока, подтеканий не отмечалось. На 4-е сутки после хирургического вмешательства пациент в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдение по месту жительства.

Обсуждение

Известно, что универсальность методик ЭВП брюшной аорты ограничена некоторыми анатомическими параметрами, в том числе характеристиками ее проксимальной шейки [6].

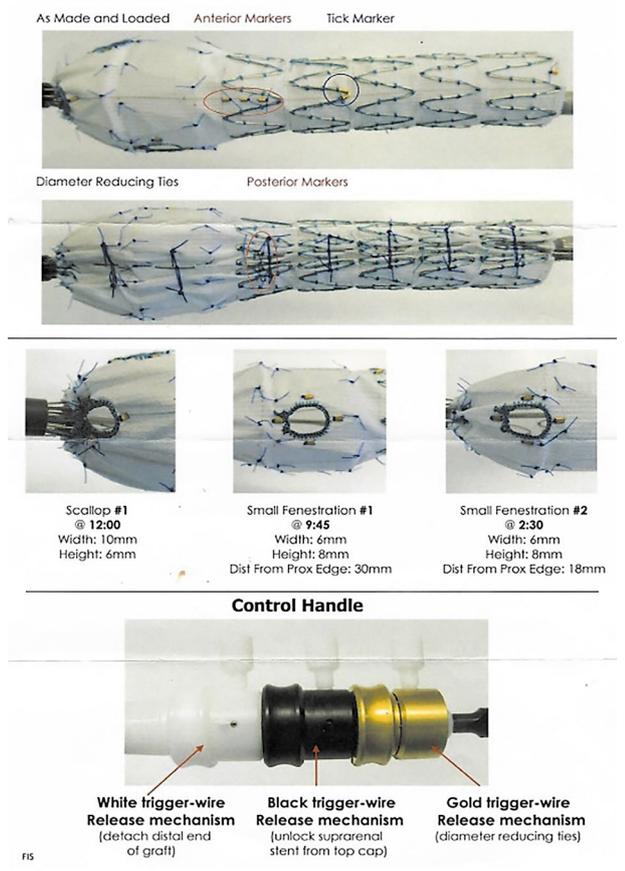
Неблагоприятная анатомия проксимальной шейки аорты или ее отсутствие являются наиболее распространенными причинами отказа от метода ЭВП аорты. В свою очередь, пренебрежение анатомическими критериями с использованием ЭВП вне рекомендованной производителем инструкции может ухудшать прогноз после ЭВП [6, 7].

Для преодоления названных анатомических ограничений в течение последних 20 лет продолжают развиваться и усовершенствуются устройства, позволяющие удлинить зону проксимальной герметизации, в том числе за счет фенестраций в ЭВП. Преимущество такого ФЭГ – наличие дополнительной зоны проксимального прилегания, что позволяет значительно снизить риски эндоподтекания по проксимальному краю ЭГ. Первоначально технология ФЭГ применялась в лечении пациентов исключительно высокого риска, для которых непригодно открытое хирургическое вмешательство или стандартное ЭВП аорты. С течением времени данная технология получила широкое распространение, и сегодня

Рис. 3. Индивидуальный протокол, прилагаемый к изготовленному на заказ ФЭГ.

Zenith® AAA Fenestrated Endovascular Graft – Proximal Body

Ref: ZFEN-P-2-32-124



в некоторых экспертных центрах она является методом выбора в лечении АБА при отсутствии проксимальной шейки аорты либо при ее неблагоприятной анатомии [8].

Особого внимания заслуживает применение стент-графтов, изготовленных фирмой-производителем на заказ по предоставленным заранее данным МСКТ-АГ с контрастированием. Любое изготовленное производителем в таком случае устройство уникально и наиболее подходящее для конкретного пациента, именно поэтому к каждому устройству прилагается индивидуальный протокол, в котором указаны параметры ЭВП, количество фенестраций и/или вырезов, их размеры и точная локализация. Пример индивидуального протокола, прилагаемого к ЭГ и использованного в клиническом случае 1, представлен на рис. 3: ЭГ Zenith ZFEN-P-2-32-124 с двумя фенестрациями под ПА и инцизурой для верхней брыжеечной артерии. Каждая фенестрация, выполненная производителем, отмечена на рисунках в верхней части протокола. В нижней части представлено описание доставляющей системы ЭВП.

Вместе с названными преимуществами такие устройства имеют и ряд недостатков, среди которых наибольшее значение имеют ценообразование, связанное с индивидуальным подходом к разработке и изготовлению ЭВП; время, затраченное на создание изделия, и его сроки доставки от производителя до лечебного учреждения (1–3 мес в зависимости от региона). Время изготовления и срок доставки – критические параметры, повышающие риск разрыва аневризмы в период ожидания в случаях с увеличением времени логистики. Так, А. Mirza и соавт. сообщили об экстренном эндоваскулярном лечении симптомной торакоабдоминальной аневризмы модифицированным врачом фенестрированным ЭВП в период ожидания изготовленного на заказ производителем ФЭГ,

что еще раз демонстрирует то, что длительный период ожидания изготовления устройства ограничивает его применение при симптомных случаях или при разрывах аневризм [9]. По этой причине фенестрирование ЭГ on table является актуальной альтернативой изготовленным на заказ ЭВП [10, 11].

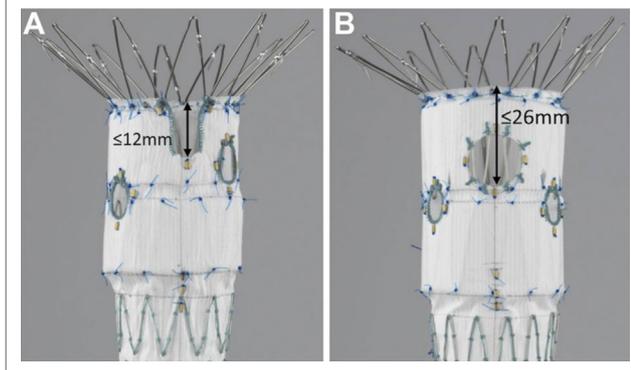
В нашем случае объединенный показатель времени изготовления и доставки у обоих пациентов составил примерно 3 мес, что сходится с представленными данными.

Применение модифицированных ФСГ позволяет нивелировать время ожидания, вместе с тем по точности и качеству выполненных на хирургическом столе фенестраций такие стент-графты, несомненно, уступают графтам, изготовленным фирмами-производителями. O'Donnell и соавт. в работе, посвященной сравнению ретроспективных результатов открытой хирургии и эндоваскулярных подходов с применением изготовленных на заказ и модифицированных ФЭГ у 3253 пациентов с АБА сообщает о сопоставимых результатах лечения модифицированными и изготовленными на заказ ФЭГ. Тем не менее, несмотря на отсутствие достоверных различий, имеется тенденция к более высокой смертности в отдаленный период в группе модифицированных ФСГ [относительный риск (ОР) 1,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,9–3,1; $p=0,09$]. Сравнение интраоперационной смертности при ЭВП ФЭГ с таковыми показателями при открытой хирургии демонстрирует сопоставимые результаты (4,7% против 3,3% соответственно; $p=0,17$). Однако в отдаленный период смертность достоверно чаще наблюдалась в группе ФЭГ (ОР 1,7; 95% ДИ 1,1–2,6; $p=0,02$). Стоит заметить, что пациенты в группе ФЭГ были старше и с большим количеством сопутствующих заболеваний. Открытая хирургия также достоверно чаще связана с более высокой частотой развития инфаркта миокарда и повреждением почек [12]. S. Dossabho и соавт. в работе, сравнивая результаты лечения модифицированными врачом и изготовленными на заказ ФЭГ, также сообщают об отсутствии различий по выживаемости и осложнениям (эндоподтекания I и III типа) за годичный период наблюдения. Однако, по данным исследователей, статистически достоверная разница с преимуществом ЭВП, изготовленных под заказ, все же наблюдалась по таким показателям, как количество использованного контрастного препарата ($p=0,02$), время рентгеноскопии ($p=0,001$) и время оперативного вмешательства ($p=0,04$) [13]. По данным другого исследования, в котором изучены результаты лечения ФЭГ при юкстаренальных аневризмах, среди 66 пациентов ЭВП графт-стентом с двумя фенестрациями выполнялось в 22 (33%) случаях, 3 и 4 фенестрации выполнялись в 27 (41%) и 15 (23%) случаях соответственно. В 65 (99%) случаях зарегистрированы приемлемые технические результаты вмешательства. У 1 больного причиной неэффективного технического выполнения ЭВП стало эндоподтекание III типа в месте имплантации стент-графта в одну из ПА. В течение 30 дней пациент повторно успешно прооперирован путем повторной имплантации стент-графта в ПА. Через 1 мес после вмешательства наблюдался 1 летальный исход, не связанный с имплантацией ЭГ. Свобода от повторных вмешательств через 5 лет составила 88%. Пятилетняя выживаемость – 67%, летальных исходов, связанных с аневризмой или хирургическим вмешательством, не отмечалось [14].

По результатам нашего опыта среднее время рентгеноскопии составило $77,5 \pm 34,6$ мин, что косвенно сходится с данными других авторов. E. Gallitto и соавт. сообщают, что среднее время рентгеноскопии у пациентов с изготовленными на заказ ФЭГ в лечении брюшных и торакоабдоминальных аневризм составляло 83 ± 11 мин [14].

Рассуждая о достаточной зоне проксимальной герметизации, следует сказать, что в настоящее время модификации ЭГ ZFEN, предложенные фирмой-производителем, подразумевают 2 конфигурации: с вырезкой под верхнюю брыжеечную артерию или с полноценно выполненной фе-

Рис. 4. Конфигурации ЭВПр Zenith (по D. Newton и соавт. [15]):
А – с вырезкой; В – с полноценной фенестрацией.



нефестрацией. В нашей работе в обоих случаях анатомические характеристики требовали использования стент-графта с вырезкой. В последнем случае диаметр был подходящим для ЭГ с вырезкой, к тому же зона прилегания была достаточной. Коллектив авторов под руководством D. Newton в одной из работ изучил влияние выбора конфигурации ЭГ на длину проксимальной зоны фиксации. Результаты исследования продемонстрировали, что при использовании ЭГ с фенестрацией возможно извлечь дополнительных $5,8 \pm 2,8$ мм зоны прилегания [15]. Настоящую рекомендацию необходимо принимать во внимание в отдельных случаях, где длина прилегания может быть решающим фактором при выборе модификации ЭВПр, например, при выраженных супраренальных углах аорты (подробнее – на рис. 4).

На рис. 4 представлены два варианта конфигурации: с вырезкой (А) и с полноценной фенестрацией (В). По данным исследования [15] при применении ЭГ с вырезкой ее глубина составляла ≤ 12 мм от верхнего края ткани ЭГ (до нижнего края). При варианте конфигурации с фенестрацией расстояние от верхнего края ЭГ ткани до нижнего края фенестрации составляло ≤ 26 мм. По мнению D. Newton и соавт., в случае использования конфигурации А-типа ЭГ может быть потеряно $5,8 \pm 1,9$ мм длины проксимальной зоны прилегания. В свою очередь, при использовании конфигурации В-типа ЭГ может быть получено дополнительных $5,8 \pm 2,8$ мм длины зоны уплотнения, притом применение ЭГ такого типа не всегда подразумевает обязательное ЭВП верхней брыжеечной артерии [15].

Заключение

Сводя все сказанное воедино, можно заключить, что применение изготовленных под заказ ЭВПр, по литературным и собственным данным, демонстрирует приемлемые ранние и среднесрочные результаты, однако многие исследования, доказывающие эффективность использования ФЭГ, ограничены периодом наблюдения и объемом выборки, что требует проведения более крупных научных изысканий. Изготовленные под заказ ЭГ также обладают преимуществом контроля качества и более широкого спектра вариантов фенестраций. Вместе с тем необходимо принимать во внимание высокую зависимость клинических результатов от опыта работы экспертного центра и аортальной команды специалистов. В то время как логистические издержки, связанные с изготовлением и доставкой устройства, являются основным ограничением для рутинного применения ФЭГ.

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 ав-

торы 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.

Литература/References

- Lederle FA, Kyriakides TC, Stroupe KT, et al. Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2019;380(22):2126-35. DOI:10.1056/NEJMoa1715955
- Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, et al. Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair. *Circulation.* 2011;123(24):2848-55. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014902
- Park JH, Chung JW, Choo IW, et al. Fenestrated stent-grafts for preserving visceral arterial branches in the treatment of abdominal aortic aneurysms: Preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol.* 1996;7(6):819-23. DOI:10.1016/S1051-0443(96)70854-0
- Faruqi RM, Chuter TAM, Reilly LM, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm using a pararenal fenestrated stent-graft. *J Endovasc Surg.* 1999;6(4):354-8. DOI:10.1177/152660289900600411
- Locham S, Faath M, Dhaliwal J, et al. Outcomes and cost of fenestrated versus standard endovascular repair of intact abdominal aortic aneurysm in the United States. *J Vasc Surg.* 2019;69(4):1036-44.e1. DOI:10.1016/j.jvs.2018.06.211
- D'Oria M, Galeazzi E, Veraldi GF, et al. Impact of proximal neck anatomy on short-term and mid-term outcomes after treatment of abdominal aortic aneurysms with new-generation low-profile endografts. Results from the multicentric "Italian North-East Registry of Endovascular Aortic Repair With the BoltOn Treo Endograft (ITA-ENDOBOOT)". *Ann Vasc Surg.* 2022;80:37-49. DOI:10.1016/j.avsg.2021.08.059
- Karathanos C, Spanos K, Kouvelos G, et al. Hostility of proximal aortic neck anatomy in relation to abdominal aortic aneurysm size and its impact on the outcome of endovascular repair with the new generation endografts. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2020;61(1):60-6. DOI:10.23736/S0021-9509.18.10001-2
- Brinster CJ, Milner R. Fenestrated endovascular aortic repair and clinical trial devices for complex abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2018;59(3):342-59. DOI:10.23736/S0021-9509.18.10460-5
- Mirza AK, Kärrkäinen JM, Tenorio ER, et al. Emergency endovascular repair of symptomatic post-dissection thoraco-abdominal aneurysm using a physician modified fenestrated endograft during the waiting period for a manufactured endograft. *EJVES Vasc Forum.* 2020;49:11-5. DOI:10.1016/j.ejvsf.2020.08.003
- Georgiadis GS, van Herwaarden JA, Antoniou GA, et al. Systematic Review of Off-the-Shelf or Physician-Modified Fenestrated and Branched Endografts. *Journal of Endovascular Therapy.* 2016;23(1):98-109. DOI:10.1177/1526602815611887
- Поляков РС, Пурецкий МВ, Марданян ГВ, и др. Применение модифицированного фенестрированного стент-графта при юкстаренальных аневризмах. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2022;10(4):16-21 [Polyakov RS, Pureskiy MV, Mardanyan GV, et al. The use of physician-modified stent graft during EVAR in patient with juxtarenal aneurysm. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2022;10(4):16-21 (in Russian)]. DOI:10.33029/2308-1198-2022-10-4-16-21
- O'Donnell TFX, Boitano LT, Deery SE, et al. Open versus fenestrated endovascular repair of complex abdominal aortic aneurysms. *Ann Surg.* 2020;271(5):969-77. DOI:10.1097/SLA.0000000000003094
- Dossabhoy SS, Simons JP, Flahive JM, et al. Fenestrated endovascular aortic aneurysm repair using physician-modified endovascular grafts versus company-manufactured devices. *J Vasc Surg.* 2018;67(6):1673-83. DOI:10.1016/j.jvs.2017.10.055
- Gallitto E, Faggioli G, Pini R, et al. Endovascular repair of thoraco-abdominal aortic aneurysms by fenestrated and branched endografts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;56(5):993-1000. DOI:10.1093/ejcts/ezz125
- Newton DH, Etkin J, Foley PJ 3rd, et al. Maximizing proximal seal zone in fenestrated endografting: Evolution in the approach to graft configuration. *J Vasc Surg.* 2020;72(6):1891-6. DOI:10.1016/j.jvs.2020.03.049

Статья поступила в редакцию /

The article received:

20.10.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU

Особенности нефрэктомии гемодиализ-зависимых пациентов. Опыт регионального центра

М.А. Фирсов^{1,2}, П.А. Симонов^{1,2}, С.В. Сорсунов^{1,2}, С.В. Ивлиев^{1,2}, Т.А. Гаркуша^{2,3}, Е.А. Безруков^{2,4}

¹КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

³КГБУЗ «Красноярское краевое патологоанатомическое бюро», Красноярск, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Особенность послеоперационного периода пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (тХБП) после перенесенной нефрэктомии заключается в необходимости продолжения сеансов гемодиализа с учетом высокого риска развития геморрагических осложнений. Значительное место в литературных источниках, посвященных орган-уносящей операции, отводится обсуждению видеоэндоскопического метода, который по мере развития медицины постоянно совершенствуется, модифицируется и отмечается как одно из перспективных направлений. Открытые оперативные вмешательства сопровождаются более тяжелым течением. В связи с этим остается актуальным вопрос выбора сроков и метода хирургического вмешательства данной группы пациентов.

Цель. Оценить результаты нефрэктомий гемодиализ-потребных пациентов за период с 2013 по 2023 г., выполненных в КГБУЗ ККБ.

Материалы и методы. Проведен анализ 68 случаев нефрэктомий с оценкой эффективности принятого в клинике протокола ведения гемодиализ-потребных пациентов. Группа включала 31 (44,6%) мужчину и 37 (55,4%) женщин. Нефрэктомия люмботомным доступом проведена 31 (45,6%) пациенту, лапароскопическая односторонняя нефрэктомия – 23 (33,8%) пациентам, билатеральная лапароскопическая нефрэктомия – 14 (20,6%) пациентам.

Результаты. Пациенты с тХБП, которым проводилась нефрэктомия, разделены на 3 группы – с неотложными, плановыми открытыми и лапароскопическими нефрэктомиями. тХБП и необходимость проведения сеансов гемодиализа являются утяжеляющими факторами пери- и послеоперационного лечения пациентов с более высоким риском развития осложнений, с целью минимизации которых в клинике принят специализированный протокол ведения этой категории пациентов, состоящий из предоперационной подготовки, интраоперационного и послеоперационного этапа, примененный в 89,7% случаев. Открытые оперативные вмешательства проведены 31 пациенту, лапароскопическая билатеральная нефрэктомия выполнена 14 пациентам и проводилась исключительно в плановом порядке, лапароскопическая моносторонняя нефрэктомия – 23 пациентам. Показаниями для оперативного вмешательства у большинства пациентов являлись наличие осложненной инфекции на фоне нарушения уродинамики верхних мочевых путей, планируемая трансплантация почки у пациентов с поликистозом, диагностированное злокачественное образование почки и мочеточников. Проведенный анализ свидетельствует о большем количестве геморрагических осложнений при открытых вмешательствах. Внедрение эндовидеохирургической нефрэктомии и ведение пациентов по специализированному протоколу приводит к существенному уменьшению частоты послеоперационных осложнений.

Заключение. Хирургическая малоинвазивность, использование специализированного протокола ведения гемодиализ-зависимых пациентов дает возможность обоснованно расширить показания для плановых вмешательств с уменьшением пери- и послеоперационных рисков осложненного течения.

Ключевые слова: гемодиализ, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, лапароскопический доступ, аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, нефрэктомия

Для цитирования: Фирсов М.А., Симонов П.А., Сорсунов С.В., Ивлиев С.В., Гаркуша Т.А., Безруков Е.А. Особенности нефрэктомии гемодиализ-зависимых пациентов. Опыт регионального центра. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):703–708. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202512

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

Фирсов Михаил Анатольевич – канд. мед. наук, зав. каф. урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-уролог КГБУЗ ККБ. E-mail: firisma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0887-0081

Симонов Павел Андреевич – ассистент каф. урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-уролог КГБУЗ ККБ. E-mail: wildsnejok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9114-3052

Сорсунов Сергей Владимирович – канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог КГБУЗ ККБ, ассистент каф. анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: sorsunov.sergey@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7116-9925

Ивлиев Сергей Викторович – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-нефролог КГБУЗ ККБ. E-mail: sergivil@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0606-872X

Гаркуша Татьяна Андреевна – ассистент каф. патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-патологоанатом КГБУЗ ККПАБ. E-mail: sapfiradracula@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3343-6973

Безруков Евгений Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии, андрологии и сексологии ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», проф. ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: eabezrukov@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2746-5962

Mikhail A. Firsov – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. E-mail: firisma@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0887-0081

Pavel A. Simonov – Assistant of Professor, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. E-mail: wildsnejok@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9114-3052

Sergey V. Sorsunov – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. E-mail: sorsunov.sergey@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7116-9925

Sergei V. Ivliev – Cand. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital. E-mail: sergivil@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0606-872X

Tatyana A. Garkusha – Assistant of Professor, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk Regional Pathoanatomical Bureau. E-mail: sapfiradracula@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3343-6973

Eugene A. Bezrukov – D. Sci. (Med.), Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: eabezrukov@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-2746-5962

Features of nephrectomy hemodialysis dependent patients. Experience of the regional center

Mikhail A. Firsov^{✉1,2}, Pavel A. Simonov^{1,2}, Sergey V. Sorsunov^{1,2}, Sergei V. Ivliev^{1,2}, Tatyana A. Garkusha^{2,3}, Eugene A. Bezrukov^{2,4}

¹Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia;

²Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

³Krasnoyarsk Regional Pathoanatomical Bureau, Krasnoyarsk, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. A feature of the postoperative period of patients with end-stage chronic kidney disease (ESKD) after nephrectomy is the need to continue hemodialysis sessions, taking into account the high risk of developing hemorrhagic complications. A significant place in the literature devoted to organ removal surgery is devoted to a discussion of the video endoscopic method, which, as medicine develops, is constantly being improved, modified and noted as one of the promising areas. Open surgical interventions are accompanied by a more severe course. In this connection, the issue of choosing the timing and method of surgical intervention for this group of patients remains relevant.

Aim. To evaluate the results of nephrectomy of hemodialysis patients for the period from 2013 to 2023, performed at the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital.

Materials and methods. An analysis of 68 cases of nephrectomy was carried out to evaluate the effectiveness of the protocol adopted in the clinic for the management of nephrectomy in hemodialysis patients. The group included 31 (44.6%) men and 37 (55.4%) women. Nephrectomy through the lumbotomy approach was performed in 31 (45.6%) patients, laparoscopic unilateral nephrectomy – in 23 (33.8%) patients, and bilateral laparoscopic nephrectomy – in 14 (20.6%) patients.

Results. Patients with ESKD who underwent nephrectomy were divided into 3 groups – emergency, elective open and laparoscopic nephrectomy. The end-stage of chronic kidney disease and the need for hemodialysis sessions are aggravating factors in the peri- and postoperative treatment of patients with a higher risk of developing complications, in order to minimize which the clinic has adopted a specialized protocol for the management of this category of patients, consisting of preoperative preparation, intraoperative and postoperative stages, applied in 89.7% of cases. Open surgical interventions were performed in 31 patients. Laparoscopic bilateral nephrectomy was performed in 14 patients and was carried out exclusively as planned. Laparoscopic monolateral nephrectomy was performed in 23 patients. Indications for surgical intervention in most patients were the presence of a complicated infection against the background of impaired urodynamics of the upper urinary tract, planned kidney transplantation in patients with polycystic disease, diagnosed malignant tumors of the kidney and ureters. The analysis indicates a greater number of hemorrhagic complications during open interventions. The introduction of endovideosurgical nephrectomy and patient management according to a specialized protocol leads to a significant reduction in the incidence of postoperative complications.

Conclusion. Surgical minimally invasiveness and the use of a specialized protocol for the management of hemodialysis-dependent patients makes it possible to reasonably expand the indications for planned interventions, reducing the peri- and postoperative risks of a complicated course.

Keywords: hemodialysis, end-stage chronic renal failure, laparoscopic approach, autosomal dominant polycystic kidney disease, nephrectomy

For citation: Firsov MA, Simonov PA, Sorsunov SV, Ivliev SV, Garkusha TA, Bezrukov EA. Features of nephrectomy hemodialysis dependent patients. Experience of the regional center. *Consilium Medicum.* 2023;25(10):703–708. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202512

Актуальность

Глобальное бремя хронической болезни почек (ХБП) продолжает расти примерно на 10% взрослых во всем мире, что приводит к 1,2 млн смертей и 28 млн лет жизни, теряемых ежегодно [1]. ХБП носит необратимый и прогрессирующий характер с постепенным развитием терминальной стадии заболевания при несвоевременных диагностике и назначении лечения. Терминальная стадия ХБП (тХБП) приводит к потере трудоспособности и резко снижает качество жизни, что связано с необходимостью непрерывного проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Почти 4 млн человек в мире живут на ЗПТ, а гемодиализ (ГД) остается наиболее распространенной формой ЗПТ, на долю которой приходится примерно 69% всех ЗПТ и 89% всех случаев диализа [2]. По данным Российского диализного общества Общероссийского регистра заместительной почечной терапии на 31.12.2019 г., в Российской Федерации темп прироста числа больных в 2019 г. по отношению к 2018 г. составил 7,6%, а все виды ЗПТ суммарно получали 59 153 пациента [3]. Число пациентов с тХБП в Красноярском крае ежегодно увеличивается, так, если в 2003 г. лишь 86 пациентов получали программный ГД, в 2013 г. – уже 478 пациентов, а в 2022 г. – 664 человека [4].

Показания к удалению собственных почек у диализ-потребных пациентов, которым не планируется трансплантация, очень ограничены, поскольку собственные почки могут выполнять остаточную функцию по обмену кальция, фосфора, продукции эритропоэтина, ренина, а также выделяют воду из организма. Все это благоприятным об-

разом влияет на гомеостаз. Вопрос о нефрэктомии встает только при развитии инфекционно-воспалительных, онкологических, геморрагических и других осложнений. Наиболее часто открытая нефрэктомия данной категории пациентов выполняется при развитии активного пиелонефрита [5]. Значительное место в литературных источниках, посвященных орган-уносящей операции, отводится обсуждению видеоэндоскопического метода, который по мере развития медицины постоянно совершенствуется, модифицируется и отмечается как одно из перспективных направлений [6]. Особенностью послеоперационного периода пациентов с тХБП после перенесенной нефрэктомии является необходимость продолжения сеансов ГД с учетом высокого риска развития геморрагических осложнений. Это обстоятельство требует применения алгоритма безгепаринового режима диализа, в том числе на мембранах с антикоагуляционным покрытием, регионарной цитратной антикоагуляции, диализа с цитратным диализатом [7]. Применение нестандартных режимов ГД наиболее актуально при выполнении нефрэктомии, диктуется формированием достаточно массивной раневой поверхности, а открытый доступ увеличивает хирургическую агрессию.

Цель исследования – оценить результаты нефрэктомий ГД-потребных пациентов за период с 2013 по 2023 г., выполненных в КГБУЗ ККБ.

Материалы и методы

Особенностью регионального здравоохранения лечения сопутствующей патологии пациентов, находящихся на ГД,

является преимущественная концентрация их в одном лечебном учреждении – КГБУЗ ККБ. За период с 2013 по май 2023 г. выполнено 68 нефрэктомий у этой категории пациентов. Изучаемая группа включала 31 (44,6%) мужчину и 37 (55,4%) женщин. Возраст пациентов составлял от 19 до 70 лет, средний возраст – $51,1 \pm 13,6$ года.

Наиболее частой причиной развития тХБП пациентов, которым потребовалась нефрэктомия, является поликистоз почек – 39,7%, в меньшей степени – злокачественные новообразования почек и верхних мочевых путей – 14,7%, мочекаменная болезнь – 11,8%, обструктивная уропатия верхних мочевых путей – 22,1%, пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 6%, гломерулонефрит – 2,9%, аномалии развития почек и диабетическая нефропатия – по 1,5%.

Результаты

Нефрэктомия люмботомным доступом проведена 31 (45,6%) пациенту, лапароскопическая односторонняя нефрэктомия – 23 (33,8%), билатеральная лапароскопическая нефрэктомия – 14 (20,6%). Преимущественно хирургическое вмешательство выполнялось в плановом порядке 50 (73,9%) пациентам (из них 14 открытых), 18 (26,1%) пациентов имели неотложные показания.

Показанием к неотложной нефрэктомии являлось развитие или инфекционно-воспалительных осложнений, или почечного кровотечения. При этом группа пациентов с инфекционно-воспалительным синдромом оказалась неоднородной и состояла из пациентов с поликистозом почек – 17%, мочекаменной болезнью – 33%, абсцессом единственной нефункционирующей почки на фоне пузырно-мочеточникового рефлюкса – 11%, 6% – инфицированным уретерогидронефрозом на фоне рака простаты. Преимущественно геморрагические осложнения отмечены у пациентов с поликистозом почек – 28%, у 6% – со спонтанным разрывом ангиомиолипом почки при болезни Прингла–Бурневилля.

Показанием к плановому оперативному вмешательству у большей части пациентов являлось диагностирование злокачественного новообразования почек – 16% (8 пациентов, при этом 3 из них – с ранее установленным диагнозом «гломерулонефрит»). Обструктивная уропатия с развитием нефросклероза и постоянно рецидивирующими обострениями пиелонефрита потребовала нефрэктомии в 12% случаев (6 пациентов). Злокачественная протеинурия отмечена у 3 пациентов, резкое снижение диуреза вплоть до анурии – у 5 больных. Злокачественная гипертония выявлена у 8 пациентов. Немаловажным фактом является выраженность болевого синдрома у пациентов с поликистозом почек, который послужил показанием для нефрэктомии в 15 (30%) случаях. Удаление почки перед предстоящей трансплантацией почки проведено у 15 пациентов, 7 из которых – с поликистозом почек, 3 – с пузырно-мочеточниковым рефлюксом, обструктивная уропатия верхних мочевых путей и рецидивирующее течение пиелонефрита диагностированы у 4 пациентов, 1 пациентка – с туберозным склерозом (болезнь Прингла–Бурневилля с образованием двусторонних ангиомиолипом почек). Лишь в 1 случае выполнялась открытая нефрэктомия, остальным пациентам операция проведена лапароскопическим доступом, из них 7 – одномоментные билатеральные, 2 – этапные билатеральные нефрэктомии, 6 – односторонние.

Необходимо отметить, что нефрэктомия диализным пациентам до 2018 г. осуществлялась исключительно из люмботомного доступа, выполнено 31 оперативное пособие, более 1/2 (51,6%) которых – по неотложным показаниям. Начиная с 2018 г. в клиническую практику клиники внедрена нефрэктомия лапароскопическим доступом, которая проведена 37 пациентам, с тех пор нефрэктомия люмботомным доступом выполнена только 3 пациентам по неотложным показаниям, 1 пациенту потребовалась сроч-

ная лапароскопическая нефрэктомия в связи со стойкой макрогематурией. Доля лапароскопических вмешательств после 2018 г. составила 91,9%.

тХБП и необходимость проведения сеансов ГД являются утяжеляющими факторами пери- и послеоперационного лечения пациентов с более высоким риском развития осложнений, с целью минимизации которых принят специализированный протокол ведения этой категории пациентов, состоящий из предоперационной подготовки, интраоперационного и послеоперационного этапа.

Предоперационная подготовка

Гемодиализ. Важно узнать дату последнего сеанса диализа. Оптимальное время для планового хирургического вмешательства – следующий день после очередного сеанса диализа, т.е. выполнение оперативного вмешательства возможно только после проведения диализа, с обязательным контролем ионограммы и азотемических показателей за 2 ч до хирургического вмешательства. Необходимо воздержаться от операции у пациентов, у которых фиксируются гиперкалиемия (более 6,0 ммоль/л), перегрузка жидкостью, метаболический ацидоз, уремическая интоксикация. Даже если у пациента нет абсолютных показаний к диализу, рассматривается вопрос о его проведении накануне операции. Если диализ все же выполняется в день операции, то после его окончания необходимо выждать 4–6 ч либо проводить безгепариновый диализ, если речь идет об экстренном оперативном вмешательстве [8].

Сосудистый доступ. Необходимо заранее определиться с сосудистым доступом для проведения инфузионной терапии. При установке центрального венозного катетера нужно убедиться, что диализная фистула не будет повреждена. Как правило, центральный венозный катетер устанавливается за день до операции, что позволяет исключить интраоперационные риски, связанные с катетеризацией центральной вены. Категорически запрещается использовать сосудистые диализные фистулы для проведения инфузионной терапии и введения препаратов. Приоритетной веной для катетеризации является внутренняя яремная вена справа.

Коррекция анемии. Для пациентов с тХБП типична нормохромная нормоцитарная анемия. Согласно руководству *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, оперативное вмешательство рекомендуется проводить пациентам, у которых уровень гемоглобина (Hb) находится в пределах 110–120 г/л, а гематокрит составляет 33–36%. Пациентам с уровнем Hb ниже 90 г/л проводится трансфузия эритроцитов, что лучше всего выполнить во время или сразу после очередного сеанса диализа [9].

Коррекция гемодинамики. Частота системной гипертонии у пациентов с тХБП достигает 80%. Для адекватного контроля артериального давления (АД) требуется применение β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, α -адреноблокаторов и вазодилаторов. Проведение плановых оперативных вмешательств целесообразно при цифрах систолического АД (САД) не выше 180 мм рт. ст.

Интраоперационное ведение

Коррекция дозы препаратов. Дозы бензодиазепинов и барбитуратов должны быть снижены на 30–50%. Фармакодинамика пропофола при ХБП не претерпевает изменений, однако распределение объема и исходного психического состояния больных вынуждает снижать индукционную дозу этого анестетика [10]. Необходимо увеличить интервал между введениями морфина, и несмотря на то, что фентанил преимущественно метаболизируется в печени и не обладает активными метаболитами, его клиренс снижается при уремии [11]. Препаратом выбора из группы ингаляционных анестетиков у данной категории пациентов является десфлуран. Среди миорелаксантов в нашей

практике мы отдаем предпочтение атракурия безилату и дисатракурия безилату. Данный выбор обусловлен тем, что около 90% данных препаратов метаболизируется путем эфирного гидролиза и элиминации Гофмана. Могут также использоваться мивакурия хлорид и суксаметония хлорид, если отсутствуют признаки гиперкалиемии. Риски анестезии у пациентов с тХБП связаны в основном с потенциальной клинической передозировкой препаратов.

Послеоперационное ведение

В послеоперационном периоде в первую очередь необходимо корректировать режим введения антимикробных препаратов, антикоагулянтов, наркотических анальгетиков, а также проводить строгий контроль гидробаланса [12].

Антимикробные препараты. Назначение препаратов, которые активно выводятся с мочой (аминогликозиды, β -лактамы и др.), требует уменьшения суточной дозы антибиотиков и/или увеличения интервалов между отдельными введениями.

Тромбопрофилактика. Антикоагулянт выбора для проведения послеоперационной тромбопрофилактики у пациентов с тХБП – нефракционированный гепарин, так как при его применении не наблюдается кумулятивного эффекта. Низкомолекулярные гепарины в значительной степени элиминируются почечным механизмом, поэтому на фоне снижения клиренса креатинина увеличивается время полувыведения этих препаратов.

Безгепариновый диализ является наиболее оптимальным методом профилактики геморрагических осложнений в послеоперационном периоде [13–15].

Безантикоагуляционный протокол ГД в модификации, принятый в ККБ.

1. Промывание диализатора 0,9% раствором хлорида натрия при скорости насоса (PS) 200 мл/мин.
2. Рециркуляция 0,9% раствором хлорида натрия при PS 500 мл/мин в течение 30 с или до момента удаления всего воздуха из диализных магистралей и диализатора.
3. Продолжение рециркуляции 0,9% раствором хлорида натрия при PS 200 мл/мин в течение 10 мин.
4. Продолжительность сеанса ГД – 120 мин.
5. Рекомендуемая скорость кровотока – 300–400 мл/мин, скорость ультрафильтрации – не более 1000 мл/ч.
6. Диализ прекращается досрочно до 120 мин при повышении давления в экстракорпоральном контуре, что свидетельствует о начале тромбообразования в контуре.
7. Если при предыдущем сеансе ГД произошел тромбоз магистралей и/или диализатора, то во время процедуры ГД, диализатор промывается каждые 15–30 мин 100 мл 0,9% раствором хлорида натрия. Это достигается путем закрытия кровяной магистрали и открытия заранее закрепленного мешка с 0,9% раствором хлорида натрия в насос крови до тех пор, пока диализатор не промылся. Манипуляция проводится 15–20 с на той же скорости насоса, которая использовалась для крови во время процедуры. Общий объем промываний учитывается в общем количестве жидкости, удаляемой ультрафильтрацией в процессе процедуры ГД.
8. Недельная продолжительность диализного времени должна составлять не менее 720 мин.

Результаты применения протокола

Пациенты с тХБП, которым проводилась нефрэктомия, разделены на 3 группы – с неотложными, плановыми открытыми и лапароскопическими нефрэктомиями. Предлагаемый протокол ГД-зависимых пациентов применен в 89,7% случаев.

Открытые оперативные вмешательства проведены 31 пациенту, преимущественно по неотложным показаниям – 18 (58%) операций. Наибольшее число в группе экстренных нефрэктомий составили пациенты с инфекционно-вос-

палительными осложнениями, признаками синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса: пиелонефроз и гнойный пиелонефрит – 48%, нагноение кист – 16%, инфицированный гидронефроз – 5%. Геморрагические осложнения, требующие неотложного хирургического пособия, отмечены у 6 пациентов: спонтанный разрыв почки – 21%, разрыв кисты – 5%, прогрессирующая некорректируемая макрогематурия – 5%.

Лабораторно у пациентов этой группы отмечена исходная склонность к анемии: Hb – $100,7 \pm 18,9$ г/л, с целевым значением уровня калия крови – $4,7 \pm 0,8$ ммоль/л, при этом уровень креатинина и мочевины имел повышенные показатели до $638,5 \pm 249,6$ и $19,0 \pm 11,1$ ммоль/л соответственно.

Длительность оперативного вмешательства составила $90,1 \pm 22,7$ мин, зафиксированная интраоперационная кровопотеря – $567,3 \pm 127,1$ мл, длительность анестезиологического пособия – $119,9 \pm 44,4$ мин. Преимущественно пациентам в послеоперационном периоде проводились сеансы безгепаринового ГД – 88%, половине из которых сеанс ГД проведен в 1-е сутки после операции, 1 пациенту – на 3-й день в стандартном режиме, еще 1 – на 2-е сутки.

Течение раннего послеоперационного периода сопровождалось повышением уровня калия крови до $5,1 \pm 0,7$ ммоль/л, креатинина – до $641,4 \pm 234,6$ мкмоль/л и мочевины – до $20,6 \pm 5,8$ ммоль/л, при этом отмечалось прогрессирование анемии (Hb – $94,4 \pm 15,21$ г/л). Коррекция снижения уровня Hb в 61,1% случаев (11 пациентов) потребовала проведения плазмо- и гемотрансфузии в объеме $2928,5 \pm 968,1$ мл. В 4 (36,4%) случаях в связи с признаками кровотечения из послеоперационной раны выполнялось повторное оперативное вмешательство – ревизия послеоперационной раны, в 1 случае ревизия проведена дважды, при этом источником кровотечения являлась раневая поверхность ложа удаленной почки.

Стоит отметить, что у пациентов после выполненного оперативного вмешательства отмечено снижение САД и диастолического АД с $133,6 \pm 22,2$ до $121,3 \pm 19,1$ мм рт. ст. и с $80,4 \pm 11,3$ до $77,6 \pm 10,6$ мм рт. ст. соответственно.

Средний койко-день этой группы пациентов составил $20,7 \pm 9,5$. Послеоперационные осложнения носили преимущественно геморрагический характер и зафиксированы у 61% больных. Развитие рефрактерного септического шока и полиорганной недостаточности, которые привели к смерти, отмечено в 4 (22%) случаях.

Показанием для плановой открытой нефрэктомии (выполнена 13 пациентам) в 61,8% случаев являлось наличие злокачественного образования почки и верхних мочевых путей. Остальным пациентам (48,2%) оперативное вмешательство проводилось с целью санации очагов инфекции верхних отделов мочевыделительного тракта на фоне мочекаменной болезни (15,4%), пузырно-мочеточникового рефлюкса (7,7%), терминального гидронефроза (7,7%), инфицирования и нагноения кист при поликистозе почек (7,7%). Стоит отметить, что все пациенты оперированы до 2018 г., до внедрения видеоэндоскопического доступа.

Азотемические показатели пациентов этой группы имели более низкие значения по сравнению с группой пациентов, которым нефрэктомия проводилась по неотложным показаниям. Так, концентрация калия составляла $4,5 \pm 0,8$ ммоль/л, креатинина – $557,1 \pm 290,7$ мкмоль/л, мочевины – $17,7 \pm 9,4$ ммоль/л. При этом уровень Hb соответствовал рекомендуемым значениям – $117,1 \pm 7,8$ г/л.

Длительность оперативного вмешательства составила $76,4 \pm 24,8$ мин, зарегистрированная интраоперационная кровопотеря – $232,7 \pm 155,2$ мл. После оперативного вмешательства отмечалось нарастание уровня калия до $5,2 \pm 0,7$ ммоль/л, креатинина – до $680,6 \pm 230,1$ мкмоль/л и мочевины – до $20,8 \pm 5,3$ ммоль/л. В подавляющем большинстве (92,3%) у пациентов этой группы применен специализированный протокол ведения диализных пациентов. Одному

(7,7%) пациенту после плановой нефрэктомии из люмботомного доступа проведен ГД на 2-е сутки в стандартном режиме дозирования антикоагулянтов. Течение послеоперационного периода осложнялось развитием анемии (Hb – 100,5±14,4 г/л), что потребовало проведения гемотрансфузии у 46% пациентов. В связи с возникшими признаками кровотечения 2 пациентам потребовалось повторное оперативное вмешательство с ревизией послеоперационной раны. Средний койко-день этой группы пациентов составил 18,5±9,4. Летальных исходов не зафиксировано.

Лапароскопическая монолатеральная нефрэктомия выполнена 23 пациентам (справа – 11 случаев, слева – 12) в 95,7% случаев в плановом порядке, у 1 пациента операция проведена по срочным показаниям в связи с некупируемой макрогематурией на фоне поликистоза почек. Показанием для оперативного вмешательства у большинства пациентов (43,5%) являлось наличие осложненной инфекции на фоне нарушения уродинамики верхних мочевых путей, в 39,1% – планируемая трансплантация почки у пациентов с поликистозом, в 13,1%: – диагностированное злокачественное образование почки и мочеточников, в 4,3% – выраженный болевой синдром на фоне поликистоза почки. Пациенты этой группы характеризовались более значимым повышением САД – 141±12,3/88,3±9,1 мм рт. ст., при этом уровни калия, мочевины и креатинина имели наименьшие значения: 4,7±0,6 ммоль/л, 450±195,2 мкмоль/л, 12,7±4,6 ммоль/л соответственно, и меньшими признаками анемии, Hb – 123,3±13,9 г/л.

Длительность оперативного вмешательства составила 157,5±35 мин. Необходимо отметить, что на этапе внедрения технологии операция проводилась более длительно, в последующем время сократилось на 30 мин. Интраоперационная кровопотеря составила 149,5±107,1 мл. В послеоперационном периоде у пациентов данной группы безгепариновый протокол ГД применен в 86,9% случаев, 2 пациентам в 1-е сутки в связи с резким увеличением азотемических показателей, в 1 случае по причине гиперкалиемии более 7 ммоль/л проведен экстренный сеанс сразу после операции.

Ранний послеоперационный период сопровождался снижением уровня Hb до 105±14,4 г/л, что потребовало переливания крови в 17,3% случаев, средний объем которой составил 580±157,2 мл. Снижение Hb не сопровождалось признаками кровотечения по сигнальным дренажам и чаще отмечалось на 4–5-е сутки после операции. В раннем послеоперационном периоде отмечалось нарастание уровня калия до 5,2±0,6 ммоль/л, креатинина – до 633,7±202,6 мкмоль/л и мочевины – до 16,8±5,3 ммоль/л с постепенным снижением до значений к моменту выписки: калий – 4,69±0,56 ммоль/л, креатинин – 511±156,2 мкмоль/л и мочевины – 11,6±4,66 ммоль/л.

Средний койко-день составил 7,9±2,8 сут. Летальный исход зафиксирован в 1 случае в результате развития вирусной пневмонии, ассоциированной с COVID-19-инфекцией. Повторных оперативных вмешательств и осложненного послеоперационного периода не отмечено.

Лапароскопическая билатеральная нефрэктомия выполнена 14 пациентам и проводилась исключительно в плановом порядке. Исходно эта группа имела повышенные значения калия до 5,5±0,8 ммоль/л, креатинина – до 559,6±199,2 мкмоль/л, мочевины – до 11,3±5,2 ммоль/л. При этом в этой группе отмечены средние значения уровня Hb на уровне 113,3±13,9 г/л, а гипертензионный синдром имел более выраженные проявления (144,1±29,8/84,5±18,2 мм рт. ст.). Вероятно, это связано с более длительным анамнезом тХБП у пациентов этой группы, части которых проводилась санационная нефрэктомия перед трансплантацией почки.

Длительность оперативного вмешательства при лапароскопической билатеральной нефрэктомии составила 258,9±95,4 мин. Стоит отметить, что при завершении операции на одной стороне и продолжении на контралатеральной

наблюдался период ожидания до 30 мин, связанный с анестезиологическим пособием и техническими причинами (перемещение эндовидеохирургического оборудования, повторная укладка пациента и повторная обработка операционного поля, установка портов). Интраоперационная кровопотеря в среднем составила 157,5±70,6 мл. Сеансы ГД в послеоперационном периоде проводились в безгепариновом режиме. Необходимость экстренного ГД (сразу после операции) в связи с зафиксированным нарастанием уровня калия крови выше 6,5 ммоль/л отмечена в 2 (14,3%) случаях. Остальным (78,5%) сеансы ГД проводились на следующий день после хирургического пособия. Нарастающая анемия отмечена в 28,5% случаев, что потребовало гемотрансфузии в объеме 520,1 мл±178,4. Снижение Hb не сопровождалось признаками кровотечения. Уровень калия после операции составил 5,9±1,1 ммоль/л, креатинина – 692,6±209,1 мкмоль/л, мочевины – 15,4±4,6 ммоль/л с постепенным снижением к моменту выписки до значений, близких к дооперационному периоду: калий – 5,06±0,96 ммоль/л, креатинин – 583,07±193,2 мкмоль/л и мочевина – 12,02±3,02 ммоль/л.

Наиболее значимое снижение АД отмечено у пациентов этой группы со 144,1±29,8/84,5±18,2 до 123,3±10,8/75,7±8,3 мм рт. ст. Средний койко-день оказался несколько больше по сравнению с группой пациентов, которым выполнена монолатеральная лапароскопическая нефрэктомия, и составил 8,5±1,9 сут. Летальных исходов не зафиксировано. Необходимости в повторных оперативных вмешательствах не отмечалось.

Обсуждение

Актуальность проблемы оперативного лечения пациентов, находящиеся на ГД, неоспорима. Эта группа пациентов на фоне повышенных азотемических показателей и систематической гепаринизации организма подвержена более частым геморрагическим осложнениям, что особенно важно при планировании оперативного вмешательства. Снижение выработки эритропоэтина, в свою очередь, также усугубляет анемию.

Неоспоримым остается факт, что показания к проведению нефрэктомии ограничены. Необходимость вмешательства зачастую сопряжена с развитием тяжелых осложнений, чаще всего инфекционно-воспалительного генеза, неконтролируемой макрогематурией, выраженной протениурией, злокачественной вазоренальной гипертензией и наличием онкологических заболеваний почек, что ставит эти состояния в ранг абсолютных показаний для нефрэктомии у пациентов с тХБП. При этом тяжесть послеоперационного периода связана как раз с развивающимися осложняющими факторами. Это обстоятельство, а также неизбежность формирования абсолютных показаний к нефрэктомии ГД-зависимых пациентов требуют разработки более четких указаний для определения наиболее оптимальных сроков для проведения хирургического вмешательства как для нефролога, так и для уролога.

Принимая во внимание полученные данные, считаем, что необходимо поднимать вопрос о нефрэктомии ГД-потребных пациентов до развития тяжелых осложнений. Возможность подготовить пациента к оперативному вмешательству позволяет использовать современные малоинвазивные методики нефрэктомии, которые сами по себе минимизируют риски послеоперационных осложнений, а комплексный подход и использование специализированного протокола для этой категории пациентов сводят процент развития осложнений к значениям пациентов, которым ГД не проводится.

Проведенный анализ свидетельствует о большем количестве геморрагических осложнений при открытых вмешательствах, при этом выполнение оперативного пособия по неотложным показаниям на фоне развития синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса существен-

но снижает вероятность благоприятного исхода. Меньшая продолжительность оперативного лечения при открытой нефрэктомии нивелируется большим количеством послеоперационных осложнений. Несмотря на более длительное вмешательство (в среднем на 1 ч) при лапароскопической нефрэктомии, необходимость стационарного периода лечения значительно меньше.

Внедрение эндовидеохирургической нефрэктомии и ведение пациентов по специализированному протоколу приводят к существенному уменьшению частоты послеоперационных осложнений и летальности. Доказательством приверженности пациента выполнению этого оперативного вмешательства является увеличение числа пациентов, самостоятельно обращающихся за данным видом медицинской помощи.

Заключение

Внедрение у ГД-зависимых пациентов эндовидеохирургического доступа и применение специализированного протокола ведения позволяют уменьшить количество осложнений и существенно сократить необходимость пребывания пациента на стационарном этапе лечения, несмотря на более длительное время оперативного пособия. Хирургическая малоинвазивность дает возможность обоснованно расширить показания для плановых вмешательств, послеоперационный период после которых протекает с меньшим риском для пациента.

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.

Литература/References

1. Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, et al. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2021;398(10302):786-802.
2. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(6):378-95.
3. Андрусов А.М., Томила Н.А., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5-й стадии в Российской Федерации 2015–2019 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2021;23(3):255-329 [Andrusov AM, Tomilina NA, Peregudova NG, Shinkarev MB. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney Disease in Russian Federation, 2015-2019. Russian National Kidney Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society". *Nephrology and Dialysis*. 2021;23(3):255-329 (in Russian)].
4. Симонов П.А., Фирсов М.А., Дунц Д.А., и др. Роль урологической патологии в развитии терминальной почечной недостаточности. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):759-62 [Simonov PA, Firsov MA, Dunc DA, et al. The role of urological pathology in the development of terminal renal failure. *Consilium Medicum*. 2022;24(10):759-62 (in Russian)].
5. Трушкин Р.Н., Лубеников А.Е., Сысоев А.М., Соколов А.А. Нефрэктомия у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности и активным течением пиелонефрита. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015(4):104-9 [Trushkin RN, Lubennikov AE, Sysoev AM, Sokolov AA. Nephrectomy in patients with terminal stage of chronic kidney insufficiency and active pyelonephritis. *Ekspperimentalnaia i klinicheskaiia urologiia*. 2015(4):104-9 (in Russian)].
6. Кадыров З.А., Одилов А.Ю. Осложнения традиционной, лапароскопической и ретроперитонеоскопической нефрэктомии при различных заболеваниях почек. *Урология*. 2020(4):151-6 [Kadyrov ZA, Odilov A Yu. Oslozhneniia traditsionnoi, laparoskopicheskoi i retroperitoneoskopicheskoi nefrektomii pri razlichnykh zabolevaniakh pochk. *Urologiia*. 2020(4):151-6 (in Russian)].
7. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82 [Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaiia bolezn' pochk (KHBP). *Nefrologiia*. 2021;25(5):10-82 (in Russian)].
8. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Patient with chronic renal failure undergoing surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016;29(3):413-20.
9. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.
10. Tsubokawa T. Pharmacokinetics of anesthesia related drugs in patients with chronic kidney disease. *Masui. The Japanese Journal of Anesthesiology*. 2013;62(11):1293-303.
11. Brentjens TE, Chadha R. Anesthesia for the patient with concomitant hepatic and renal impairment. *Anesthesiol Clin*. 2016;34(4):645-58.
12. Методические рекомендации МЗ РФ «Периоперационное ведение взрослых пациентов с почечной недостаточностью». Профессиональные ассоциации: Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». М., 2021 [Metodicheskiye rekomendatsii MZ RF «Perioperatsionnoye vedeniye vzroslykh patsiyentov s pochechnoy nedostatochnost'yu». Professional'nyye assotsiatsii: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Federatsiya anesteziologov i reanimatologov». Moscow, 2021 (in Russian)].
13. Руководство по диализу. Под ред. Д.Т. Даугирдас, П.Д. Блейк, Т.С. Инг. М.: Центр диализа, 2003 [Rukovodstvo po dializu. Pod red. DT Daugirdas, PD Bleik, TS Ing. Moscow: Tsentr dializa, 2003 (in Russian)].
14. Kodras K, Benesch T, Neumann I, Haas M. Comparison of two dialysers (AN69ST vs. FX100) for heparin-free dialysis in patients with oral anticoagulation. *Blood Purif*. 2008;26(3):226-30.
15. Строчков А.Г., Поз Я.Л. Антикоагуляция при заместительной почечной терапии: классические подходы и новые возможности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;12(4):80-5 [Strokov AG, Poz YL. Clotting prevention in renal replacement therapy: classical approaches and new opportunities. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2010;12(4):80-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.11.2023

Эффективность и переносимость фиксированных комбинаций телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и без метаболических нарушений

Д.А. Напалков[✉] от имени участников исследования SMART

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

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и переносимость антигипертензивной терапии (АГТ), основанной на фиксированных комбинациях с телмисартаном, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при наличии или отсутствии метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы. В исследование включены 5985 пациентов: 1879 составили группу 1 (АГ без метаболических нарушений), а 4106 – группу 2 (АГ в сочетании с МС). У всех пациентов оценивали динамику артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений, а дополнительно в группе пациентов с МС – индекс массы тела, окружность талии и обхват бедер. Переносимость АГТ оценивалась на основании заполненных опросников в баллах по шкале Лайкерта и данных о нежелательных явлениях.

Результаты. Через 12 нед приема комбинации телмисартана и амлодипина в группе АГ без метаболических нарушений целевого уровня систолического АД (САД) < 140 мм рт. ст. достигли 92% пациентов, целевой уровень диастолического АД (ДАД) достигнут у 96% пациентов. На фоне приема комбинации телмисартана и гидрохлортиазида уровень САД < 140 мм рт. ст. зафиксирован у 92% пациентов, целевой уровень ДАД < 90 мм рт. ст. – у 96% пациентов. Через 12 нед приема комбинации телмисартана и амлодипина в группе АГ в сочетании с МС целевого уровня САД < 140 мм рт. ст. достигли 89% пациентов, целевого уровня ДАД < 90 мм рт. ст. – 93% пациентов. За аналогичное время приема комбинации телмисартана и гидрохлортиазида целевого уровня САД < 140 мм рт. ст. достигли 90% пациентов, целевого уровня ДАД < 90 мм рт. ст. – 94% пациентов. Подавляющее большинство врачей и пациентов (97–98%) оценили эффективность и переносимость фиксированных комбинаций телмисартана как хорошую и очень хорошую. Серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было.

Заключение. На фоне АГТ фиксированными комбинациями телмисартана и амлодипина, телмисартана и гидрохлортиазида отмечен высокий уровень достижения целевых цифр АД как в группе пациентов с АГ, так и в более сложной с точки зрения эффективности лечения группе пациентов, у которых АГ сочетается с МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, целевой уровень артериального давления, фиксированные комбинации, телмисартан, метаболический синдром, наблюдательное исследование

Для цитирования: Напалков Д.А. Эффективность и переносимость фиксированных комбинаций телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и без метаболических нарушений. Consilium Medicum. 2023;25(10):709–714. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202564

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Терапия фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов (АГП) уже несколько лет является «золотым стандартом» лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) согласно зарубежным и отечественным рекомендациям [1, 2]. В настоящее время препараты из группы сартанов (блокаторов рецепторов к ангиотензину II – БРА) широко применяются в лечении пациентов с АГ. Одним из наиболее изученных сартанов в ходе рандомизированных клинических исследований считается телмисартан. В исследовании ONTARGET телмисартан оказался сопоставим с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприлом по своей эффективности в профилактике сердечно-сосудистых событий, а его отмена происходила на 10% реже, чем в группе ингибитора АПФ. Телмисартан в настоящее время является единственным представителем класса сартанов, который имеет показание не только для лечения АГ, но и для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеротромботического генеза. Так, в исследовании ONTARGET около 70% пациентов имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), примерно у половины в анамнезе инфаркт миокарда, у 20% – инсульт, около трети участников имели сахарный диабет (СД) [3].

Еще одно свойство телмисартана заключается в его способности влиять на PPAR-γ-рецепторы и тем самым снижать выраженность инсулинорезистентности, что может приносить определенную пользу у пациентов с признаками метаболического синдрома (МС). У пациентов с АГ и МС достижение целевых цифр артериального давления (АД) представляет собой более сложную задачу, чем в общей популяции пациентов с повышенным давлением [4].

Целью наблюдательного исследования SMART 24, включившего 1879 пациентов с АГ без МС и 4106 пациентов с АГ и МС, было оценить эффективность и переносимость антигипертензивной терапии (АГТ) фиксированными комбинациями телмисартана и гидрохлортиазида, телмисартана и амлодипина (препараты Телмиста® Н и Телмиста® АМ, КРКА, Словения). **Первая задача** исследования – определить число пациентов, достигших целевого уровня АД (систолическое АД – САД < 140 мм рт. ст., диастолическое АД – ДАД < 90 мм рт. ст.) через 12 нед в группе АГ и в группе АГ+МС. **Вторая задача** включала в себя оценку эффективности фиксированных комбинаций телмисартана с гидрохлортиазидом и телмисартана с амлодипином в различных подгруппах пациентов (в зависимости от наличия МС, при изолированной систолической АГ – ИСАГ). **Третья задача** заключалась в оценке переносимо-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Напалков Дмитрий Александрович – 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). E-mail: dminap@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6241-2711

[✉]Dmitry A. Napalkov – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dminap@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6241-2711

Effectiveness and tolerability of fixed-dose combinations of telmisartan in patients with hypertension with metabolic syndrome and without metabolic changes

Dmitry A. Napalkov[✉] on behalf of the SMART study participants

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

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness and tolerability of antihypertensive therapy with fixed combinations of telmisartan in patients with hypertension (Htn) in the presence or absence of metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. A total of 5985 patients were included in the study: 1879 were group 1 (Htn without metabolic disorders) and 4106 were group 2 (Htn combined with MS). The duration of follow-up was 12 weeks. Blood pressure and heart rate dynamics were evaluated in all patients, and additionally in the group of patients with MS body mass index, waist circumference and hip circumference were assessed. Tolerability was evaluated on the basis of completed questionnaires in Likert scale scores and data on adverse events.

Results. After 12 weeks of taking the combination of telmisartan and amlodipine in the hypertension group without metabolic disorders, the target level of systolic blood pressure (SBP) was <140 mmHg. reached 92% of patients, the target diastolic blood pressure (DBP) level was achieved in 96% of patients. While taking a combination of telmisartan and hydrochlorothiazide, the SBP level was <140 mmHg. was recorded in 92% of patients, target DBP <90 mmHg. was recorded in 96% of patients. After 12 weeks of taking the combination of telmisartan and amlodipine in the hypertension group in combination with MS, the target SBP level was <140 mmHg. reached 89% of patients, level <90 mmHg. 93% of patients achieved target DBP levels. During a similar period of taking the combination of telmisartan and hydrochlorothiazide, the target SBP level was <140 mmHg. reached 90% of patients, level <90 mmHg. 94% of patients achieved target DBP levels. The vast majority of physicians and patients (97–98%) evaluated the efficacy and tolerability of telmisartan-based fixed combinations as good to very good. No serious adverse events were registered.

Conclusion. During therapy with fixed combinations of telmisartan and amlodipine, telmisartan and hydrochlorothiazide a high level of achievement of target values of blood pressure was observed both in the group of patients with hypertension and in the group of patients with hypertension combined with metabolic syndrome, which is more difficult from the point of view of treatment effectiveness.

Keywords: hypertension, target blood pressure level, fixed-dose combinations, telmisartan, metabolic syndrome, observational study

For citation: Napalkov DA. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combinations of telmisartan in patients with hypertension with metabolic syndrome and without metabolic changes. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):709–714. DOI: 10.26442/20751753.2023.10.202564

сти назначенной АГТ. Наконец, реализация **четвертой задачи** состояла в оценке динамики окружности талии (ОТ), обхвата бедер (ОБ) и индекса массы тела (ИМТ) на фоне приема телмисартана с учетом его возможного позитивного влияния на нарушенный обмен в группе АГ+МС.

Материалы и методы

На **визите 1** происходило включение пациентов, получающих лечение препаратами Телмиста® АМ или Телмиста® Н в течение месяца, собирались анамнестические данные по основным показателям (АД, частота сердечных сокращений – ЧСС, рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ) и предшествующей АГТ (МНН, причины замены и на какие препараты). Кроме того, оценивалось наличие МС, фиксировалась оценка переносимости АГТ. На **визите 2** (через 4 нед после визита 1) данные текущего обследования (текущее измерение АД, ЧСС) проводили вместе с оценкой переносимости АГТ. На **визите 3** (через 4 нед после визита 2) собирали данные текущего обследования (измерение АД, ЧСС, массы тела, ОТ и ОБ, расчет ИМТ) в динамике параллельно с оценкой клинического эффекта, переносимости, удовлетворенности и приверженности лечению. Переносимость оценивалась на основании заполненных опросников в баллах по шкале Лайкерта и данных о нежелательных явлениях (НЯ).

Наличие МС определялось следующим образом. Основной критерий МС: центральный (абдоминальный) тип ожирения (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Дополнительные критерии МС: АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.), и/или повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л), и/или снижение уровня липопротеидов высокой плотности ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин), и/или нарушенная толерантность к глюкозе (при наличии в анамнезе результатов перорального глюкозотолерантного теста 7,8–11,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы составляла менее 7,0 ммоль/л), и/или гипергликемия натощак (6,1–6,9 ммоль/л), и/или комбинированное нарушение углеводного обмена (гипергликемия натощак 6,1–6,9 ммоль/л в сочетании с результатом перорального глюкозотолерантного теста 7,8–11,0 ммоль/л).

МС определялся у пациентов при наличии основного и не менее двух дополнительных критериев.

Результаты

В исследовании включены в общей сложности 5985 пациентов, из них 1879 (1157 мужчин – 61,6% и 722 женщины – 38,4%; средний ИМТ – 25,3 кг/м²) с АГ без метаболических нарушений (группа 1) и 4106 (1466 мужчин – 35,7% и 2640 женщин – 64,3%; средний ИМТ – 32,7 кг/м²) с АГ в сочетании с МС (группа 2).

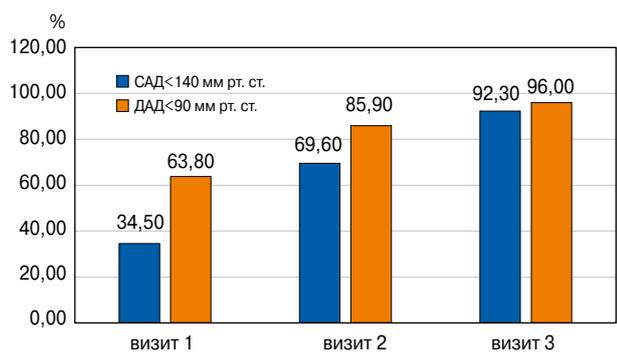
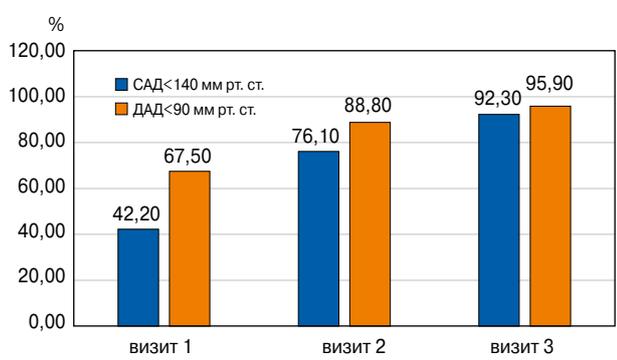
1. Результаты лечения фиксированными комбинациями телмисартана в группе пациентов с АГ без метаболических нарушений (группа 1)

Распределение пациентов по возрастным группам в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения следующее: наибольшее число – 680 (36,2%) пациентов относились к пожилому возрасту (60–74 лет), 661 (35,2%) пациент среднего возраста (45–59 лет), 361 (19,2%) – молодого возраста (18–44 года) и 177 (9,4%) – старческого возраста (75 лет и более). Курили или недавно бросили курить 37% пациентов.

Наибольшее число пациентов имели II стадию АГ – 50,6% (n=950), у 29,6% пациентов (n=556) диагностирована I стадия и только у 19,8% (n=373) – III стадия АГ. Больше половины пациентов имели 2-ю степень повышения АД (52,4%, n=984), 30,9% – 1-ю степень (n=580), 16,8% – 3-ю степень (n=315). В зависимости от добавочного сердечно-сосудистого риска больше всего в данной группе было пациентов с умеренным риском (n=673, 36%), несколько меньше – с высоким (n=598, 32%) и очень высоким (n=416, 22%) риском, меньше всего – с низким риском (n=192, 10%).

В группе 1 АГ чаще всего сопутствовали дислипидемия (62,3%, n=1171), ИБС (25,2%, n=474) и заболевания периферических артерий (22,2%, n=418); рис. 1.

Ранее регулярно принимали АГП 878 пациентов (47%), 610 (32%) делали это эпизодически, 391 (21%) ранее не получали АГТ. Чаще всего в качестве предшествующей иссле-

Рис. 1. Структура сопутствующей патологии в группе пациентов с АГ без метаболических нарушений (группа 1).**Рис. 2. Достижение целевых цифр АД в группе телмисартана и амлодипина у пациентов с АГ без метаболических нарушений (группа 1).****Рис. 3. Достижение целевых цифр АД в группе телмисартана и гидрохлортиазида у пациентов с АГ без метаболических нарушений (группа 1).**

дованию АГТ назначали ингибиторы АПФ – в 45% случаев (n=671), диуретики – у 28% пациентов (n=423) и БРА – у 27% пациентов (n=401).

На **визите 2** (через 8 нед АГТ) в подгруппе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина, средние показатели АД со времени начала АГТ снизились с $159,0 \pm 12,6/91,2 \pm 9,9$ мм рт. ст. до $133,0 \pm 11,0/80,0 \pm 8,2$ мм рт. ст., ЧСС – с $74,3 \pm 10,6$ до $70,3 \pm 7,1$ уд/мин. В подгруппе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и гидрохлортиазида, средние показатели АД со времени начала АГТ снизились с $155,8 \pm 11,5/90,9 \pm 8,8$ мм рт. ст. до $130,0 \pm 11,2/79,5 \pm 8,3$ мм рт. ст., ЧСС – с $74,4 \pm 10,0$ до $70,1 \pm 7,5$ уд/мин.

На **визите 3** (через 12 нед АГТ) в подгруппе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина, средние показатели АД составили $126,9 \pm 7,9/77,7 \pm 7,0$ мм рт. ст., ЧСС – $70,0 \pm 7,3$ уд/мин. По сравнению с началом АГТ у пациентов с АГ 1-й степени АД снизилось на $25,6 \pm 9,9/10,9 \pm 8,7$ мм рт. ст., у пациентов с АГ 2-й степени – на $31,8 \pm 11,8/13,5 \pm 10,3$ мм рт. ст., а при АГ 3-й степени – с $41,3 \pm 16,7/17,2 \pm 10,6$ мм рт. ст. В подгруппе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и гидрохлортиазида, средние показатели АД составили

$125,6 \pm 8,7/77,5 \pm 7,1$ мм рт. ст., ЧСС – $69,6 \pm 6,4$ уд/мин. По сравнению с началом АГТ АД снизилось у пациентов с АГ 1-й степени на $24,9 \pm 10,2/11,9 \pm 7,9$ мм рт. ст., у пациентов с АГ 2-й степени – на $32,0 \pm 12,8/13,9 \pm 9,2$ мм рт. ст., а при АГ 3-й степени – на $38,3 \pm 13,7/15,3 \pm 11,3$ мм рт. ст.

Достижение целевого АД в группе телмисартана и амлодипина у пациентов с АГ без метаболических нарушений

Число пациентов, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина и достигших целевого уровня САД и ДАД, представлено на рис. 2. В группе 1 использование фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина приводило к сопоставимому достижению целевых цифр АД: уровня САД < 140 мм рт. ст. достигли примерно 92% пациентов, уровня ДАД < 90 мм рт. ст. – 96% пациентов.

Достижение целевого АД в группе телмисартана и гидрохлортиазида у пациентов с АГ без метаболических нарушений

Число пациентов, получавших комбинацию телмисартана и гидрохлортиазида и достигших целевого уровня САД и ДАД, представлено на рис. 3. В группе 1 использование фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлортиазида приводило к сопоставимому достижению целевых цифр АД: уровня САД < 140 мм рт. ст. достигли примерно 92% пациентов, уровня ДАД < 90 мм рт. ст. – 96% пациентов.

Достижение целевого АД у пациентов с ИСАГ без метаболических нарушений

Пациенты с ИСАГ, принимавшие фиксированную комбинацию телмисартана и амлодипина, через 12 нед лечения достигли целевого уровня САД < 140 мм рт. ст. в 95% случаев. Аналогичные пациенты, получавшие фиксированную комбинацию телмисартана и гидрохлортиазида, через 3 мес приема препарата продемонстрировали целевой уровень САД < 140 мм рт. ст. примерно в 94% случаев.

Распределение фиксированных комбинаций и их дозировок в зависимости от частоты применения среди пациентов с АГ без метаболических нарушений, достигших целевых уровней АД к концу исследования

Достижение целевых цифр АД при АГТ, основанной на фиксированных комбинациях телмисартана, представлено в табл. 1.

У пациентов с АГ 1-й степени в подавляющем большинстве случаев для достижения целевых значений АД (< 140/90 мм рт. ст.) было достаточно минимальных дозировок препаратов в фиксированных комбинациях: при использовании комбинации телмисартана и амлодипина в 72% случаев эффективной оказался вариант 40+5 мг, а при использовании комбинации телмисартана и гидрохлортиазида – в 80% случаев достаточно комбинации 40+12,5 мг.

У пациентов с АГ 2-й степени практически одинаково по частоте для достижения целевых цифр АД задействованы комбинации телмисартана и амлодипина 40+5 мг (44%) и 80+5 мг (37%), а также комбинации телмисартана и гидрохлортиазида 40+12,5 мг (59%) и 80+12,5 мг (41%).

У пациентов с АГ 3-й степени при использовании комбинации телмисартана и амлодипина чаще всего применялись дозировки 80+10 мг (44%) и 80+5 мг (38%), а при назначении комбинации телмисартана и гидрохлортиазида в 65% случаев применялась дозировка 80+12,5 мг.

Удовлетворенность врачей и пациентов по шкале Лайкерта и переносимость АГТ фиксированными комбинациями телмисартана при лечении пациентов с АГ без метаболических нарушений

Полностью удовлетворены клиническим эффектом фиксированных комбинаций телмисартана в группе пациентов

Таблица 1. Процентное соотношение дозировок фиксированных комбинаций телмисартана и амлодипина, телмисартана и гидрохлортиазида на визите 3 среди пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.), в зависимости от исходного уровня АД (группа 1, АГ без метаболических нарушений)

Исходная степень АГ	Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина, мг	Соотношение дозировок в подгруппе, %	Фиксированная комбинация телмисартана и гидрохлортиазида, мг	Соотношение дозировок в подгруппе, %
1-я	5+40	72	–	–
	5+80	22	12,5+40	80
	10+80	7	12,5+80	20
2-я	5+40	44	–	–
	5+80	37	12,5+40	59
	10+80	19	12,5+80	41
3-я	5+40	19	–	–
	5+80	38	12,5+40	35
	10+80	44	12,5+80	65

с АГ без метаболических нарушений 80% врачей, удовлетворенными остались 18% врачей. Полную удовлетворенность переносимостью АГТ высказали 83% врачей, удовлетворенность – 16% врачей. Таким образом, 98–99% врачей оценили эффективность и переносимость фиксированных комбинаций телмисартана как очень хорошие или хорошие.

Среди пациентов полностью удовлетворенными удобством использования блистера оказались 80% респондентов, удовлетворенными – 19%. Полную удовлетворенность клиническим эффектом АГТ выразили 77% пациентов, удовлетворены остались 21% пациентов. Полностью удовлетворены переносимостью АГТ 81% пациентов, удовлетворены – 18% пациентов. Подводя итоги для данной группы пациентов, можно отметить, что 98–99% пациентов (как и медицинских работников) оценили удобство, эффективность и переносимость АГТ как очень хорошие или хорошие.

На фоне АГТ фиксированными комбинациями телмисартана выявлены НЯ у 10 пациентов (0,53% общего числа), серьезные НЯ зафиксированы не были.

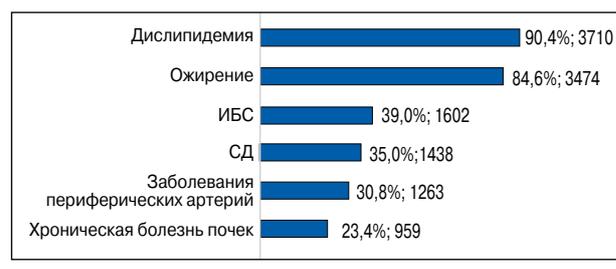
2. Результаты лечения фиксированными комбинациями телмисартана в группе пациентов с АГ+МС (группа 2)

Распределение пациентов по возрастным группам в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения следующее: наибольшее число пациентов – 1998 (48,6%) – относились к пожилому возрасту (60–74 лет), 1412 (35,2%) пациентов – среднего возраста (45–59 лет), 378 (9,2%) – старческого (75 лет и более), 318 (7,7%) – молодого возраста (18–44 лет). Активно курили или недавно бросили курить 27% пациентов.

Наибольшее число пациентов имели II стадию АГ – 58,5% (n=2402), у 32,8% пациентов (n=1345) диагностирована III стадия и только у 8,7% (n=359) – I стадия АГ. Больше половины пациентов имели 2-ю степень повышения АД (57,1%, n=2344), 30,3% пациентов – 3-ю степень (n=1245) и только 12,6% – 1-ю степень (n=517) повышения АД. В зависимости от добавочного сердечно-сосудистого риска больше всего в данной группе пациентов с высоким риском (n=1831, 45%) и с очень высоким риском (n=1631, 40%), существенно меньше – с умеренным (n=592, 14%) и низким риском (n=52, 1%).

Таким образом, в этой группе пациентов АГ чаще сопровождалась поражением органов-мишеней, наличием ассоциированных состояний и более высокими исходными цифрами АД.

Рис. 4. Структура сопутствующей коморбидной патологии в группе 2.



Сопутствующая АГ патология в группе 2 (рис. 4) чаще всего представлена дислипидемией (90,4%, n=3710), ожирением (84,6%, n=3474) и ИБС (39,0%, n=1602).

В группе 2 2899 пациентов (71%) ранее регулярно принимали АГП, 952 (23%) пациента делали это эпизодически, а 255 (6%) ранее не получали АГТ. Чаще всего в качестве предшествующей исследованию АГТ назначались ингибиторы АПФ – в 51% случаев (n=1978), диуретики – у 42% пациентов (n=1606) и БРА – у 34% пациентов (n=1320).

На визите 2 (через 8 нед АГТ) в подгруппе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина, средние показатели АД с момента начала АГТ снизились с $164,7 \pm 14,4/95,4 \pm 10,6$ мм рт. ст. до $133,5 \pm 11,0/81,5 \pm 8,1$ мм рт. ст., ЧСС – с $77,6 \pm 11,1$ до $71,6 \pm 7,3$ уд/мин. В подгруппе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и гидрохлортиазида, средние показатели АД с момента начала АГТ снизились с $160,0 \pm 13,2/94,0 \pm 10,5$ мм рт. ст. до $132,9 \pm 10,9/81,0 \pm 8,2$ мм рт. ст., ЧСС – с $77,6 \pm 11,1$ до $71,6 \pm 7,3$ уд/мин.

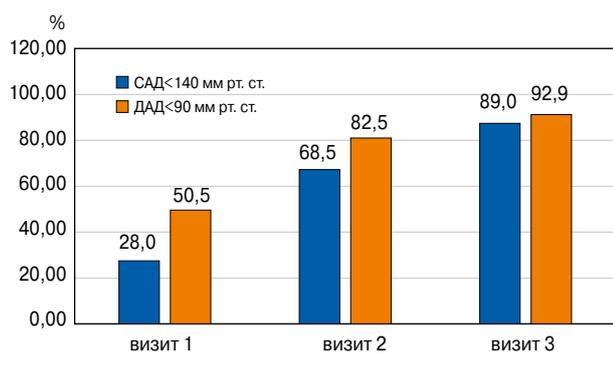
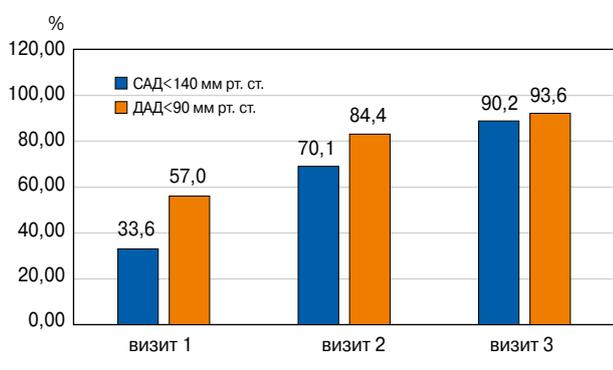
На визите 3 (через 12 нед АГТ) в подгруппе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина, средние показатели АД составили $128,5 \pm 8,0/79,5 \pm 6,8$ мм рт. ст., ЧСС – $71,2 \pm 6,9$ уд/мин. По сравнению с началом АГТ АД снизилось у пациентов с АГ 1-й степени на $26,5 \pm 11,0/12,6 \pm 8,6$ мм рт. ст., у пациентов с АГ 2-й степени – на $32,9 \pm 12,1/14,3 \pm 10,1$ мм рт. ст., а при АГ 3-й степени – на $44,0 \pm 16,3/19,7 \pm 11,3$ мм рт. ст. В подгруппе пациентов, получавших комбинацию телмисартана и гидрохлортиазида, средние показатели АД составили $127,6 \pm 8,4/77,5 \pm 7,1$ мм рт. ст., ЧСС – $70,7 \pm 7,0$ уд/мин. По сравнению с началом АГТ АД снизилось у пациентов с АГ 1-й степени на $26,1 \pm 9,9/12,3 \pm 7,8$ мм рт. ст., у пациентов с АГ 2-й степени – $31,2 \pm 12,8/14,1 \pm 10,1$ мм рт. ст., а при АГ 3-й степени – на $41,3 \pm 16,5/18,5 \pm 10,8$ мм рт. ст.

Достижение целевого АД в группе телмисартана и амлодипина у пациентов с АГ+МС

Число пациентов, получавших комбинацию телмисартана и амлодипина и достигших целевого уровня САД и ДАД, представлено на рис. 5. В группе пациентов с АГ+МС использование фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина приводило к аналогичному уровню достижения целевых цифр АД с группой пациентов, имеющих АГ без метаболических нарушений: уровня САД <140 мм рт. ст. достигли примерно 89% пациентов, уровня ДАД <90 мм рт. ст. – 93% пациентов.

Достижение целевого АД в группе телмисартана и гидрохлортиазида у пациентов с АГ+МС

Число пациентов, получавших комбинацию телмисартана и гидрохлортиазида и достигших целевого уровня САД и ДАД, представлено на рис. 6. В группе пациентов с АГ+МС использование фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлортиазида приводило к аналогичному достижению целевых цифр АД: уровня САД <140 мм рт. ст. достигли 90% пациентов, уровня ДАД <90 мм рт. ст. – 94% пациентов.

Рис. 5. Достижение целевых цифр АД в группе телмисартана и амлодипина у пациентов с АГ+МС.**Рис. 6. Достижение целевых цифр АД в группе телмисартана и гидрохлортиазида у пациентов с АГ+МС.****Достижение целевого АД у пациентов с ИСАГ при наличии МС**

Пациенты с ИСАГ, принимавшие фиксированную комбинацию телмисартана и амлодипина, через 12 нед лечения достигли целевого уровня САД < 140 мм рт. ст. в 93,0% случаев. Аналогичные пациенты, получавшие фиксированную комбинацию телмисартана и гидрохлортиазида, через 3 мес приема препарата продемонстрировали целевой уровень САД < 140 мм рт. ст. в 94,2% случаев.

Распределение фиксированных комбинаций и их дозировок в зависимости от частоты применения среди пациентов с АГ+МС, достигших целевого АД к концу исследования

Достижение целевых цифр АД при АГТ, основанной на фиксированных комбинациях телмисартана, представлено в табл. 2.

У пациентов с АГ 1-й степени для достижения целевых значений АД (<140/90 мм рт. ст.) чаще всего приходилось использовать комбинации телмисартана и амлодипина 40+5 мг (42%) и 80+5 мг (40%), а при применении комбинации телмисартана и гидрохлортиазида – в 60% случаев было достаточно варианта 40+12,5 мг, а в 40% – дозировки 80+12,5 мг.

У пациентов с АГ 2-й степени при использовании комбинации телмисартана и амлодипина наиболее часто применялась дозировка 80+5 мг (45%), несколько реже – дозировки 80+10 мг (30%) и 40+5 мг (25%). При использовании фиксированной комбинации телмисартана и гидрохлортиазида чаще использовалась дозировка 80+12,5 мг (60%), несколько реже – 40+12,5 мг.

У пациентов с АГ 3-й степени при использовании комбинаций, основанных на телмисартане, применялись максимальные дозировки: телмисартан/амлодипин 80+10 мг (61% от общего числа дозировок в данной подгруппе) и телмисартан/гидрохлортиазид 80+12,5 мг (80% от общего числа дозировок в данной подгруппе).

Таблица 2. Процентное соотношение дозировок фиксированных комбинаций телмисартана и амлодипина, телмисартана и гидрохлортиазида на визите 3 среди пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.), в зависимости от исходного уровня АД (группа АГ+МС)

Исходная степень АГ	Фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина, мг	Соотношение дозировок в подгруппе, %	Фиксированная комбинация телмисартана и гидрохлортиазида, мг	Соотношение дозировок в подгруппе, %
1-я	5+40	42	–	–
	5+80	40	12,5+40	60
	10+80	18	12,5+80	40
2-я	5+40	25	–	–
	5+80	45	12,5+40	40
	10+80	30	12,5+80	60
3-я	5+40	8	–	–
	5+80	31	12,5+40	20
	10+80	61	12,5+80	80

Динамика изменений показателей ОТ, ОБ, ИМТ у пациентов с АГ+МС

Достоверного снижения показателя ИМТ за 12 нед лечения не произошло ни на одном из принимаемых препаратов. Однако у пациентов с ОТ < 85 см, получавших фиксированную комбинацию телмисартана и амлодипина, произошло достоверное снижение данного показателя с 82,5 до 81,6 см ($p=0,009$), а у пациентов с ОТ в диапазоне от 85,0 до 115,9 см – со 100,0 до 99,1 см ($p<0,001$).

Кроме того, отмечена достоверная положительная динамика еще одного показателя – ОБ. В группе приема фиксированной комбинации телмисартана и амлодипина у пациентов с исходными значениями ОБ от 100 до 130,9 см произошло достоверное снижение с 112,1 до 111,4 см ($p=0,014$).

Удовлетворенность врачей и пациентов по шкале Лайкерта и переносимость АГТ фиксированными комбинациями телмисартана при лечении пациентов с АГ+МС

Полностью удовлетворенными клиническим эффектом фиксированных комбинаций телмисартана в группе пациентов с АГ+МС оказались 78% врачей, удовлетворенными остались 19% врачей. Полную удовлетворенность переносимостью АГТ высказали 82% врачей, удовлетворенность – 16% врачей. Таким образом, 97–98% врачей оценили эффективность и переносимость фиксированных комбинаций телмисартана как очень хорошие и хорошие.

Среди пациентов полностью удовлетворены удобством использования блистера оказались 80% респондентов, удовлетворены – 18%. Полную удовлетворенность клиническим эффектом АГТ выразили 77% пациентов, удовлетворены остались 21% пациентов. Полностью удовлетворены переносимостью АГТ 79% пациентов, удовлетворены – 19% пациентов. Анализируя оценки в данной группе пациентов, следует отметить, что 98% пациентов оценили удобство, эффективность и переносимость АГТ как очень хорошие или хорошие.

На фоне АГТ фиксированными комбинациями телмисартана в группе АГ+МС НЯ выявлены у 61 пациента (1,48% от общего числа), серьезные НЯ зафиксированы не были.

Обсуждение

Крупное наблюдательное исследование SMART 24 с двумя фиксированными комбинациями телмисартана (с амлодипином и гидрохлортиазидом) в очередной раз доказало, что современный подход к лечению АГ, основанный на применении блокатора ренин-ангиотензиновой системы в сочета-

нии с препаратом, имеющим альтернативный механизм действия, является эффективной стратегией. Переносимость АГТ, основанная на классе БРА, является одной из лучших среди всех классов АПП, что также продемонстрировано в нашем исследовании: НЯ возникли всего у 1,2% пациентов.

Что касается эффективности лечения, то в группе пациентов с АГ без метаболических нарушений использование обеих фиксированных комбинаций приводило к сопоставимому достижению целевых цифр АД: уровня САД<140 мм рт. ст. достигли 92% пациентов, уровня ДАД<90 мм рт. ст. – 96% пациентов. Это можно расценить как высокоэффективный результат.

В то же время в группе АГ+МС на данных фиксированных комбинациях снижение САД сопоставимо с группой АГ без метаболических нарушений (около 90% пациентов достигли целевых значений ниже 140 мм рт. ст.).

Необходимость использования более высоких дозировок препаратов у пациентов с сочетанием АГ с метаболическими нарушениями по сравнению с пациентами без таковых может быть связана с механизмами, усиливающими АГ: инсулинорезистентностью, гиперактивацией симпатической нервной системы и задержкой жидкости [5, 6].

Несмотря на сравнительно небольшую длительность исследования, выявленная достоверная динамика показателя ОТ и ОБ вызывает интерес. Влияние телмисартана на РРАУ-рецепторы хорошо известно, а оценка такого плейотропного действия АПП на метаболизм проводилась в ряде предыдущих исследований. Так, в исследовании MATH (Metabolic Abnormalities, Telmisartan and HIV-infection) шестимесячный прием телмисартана приводил к достоверному снижению показателей ОТ и ОБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией, имеющих метаболические нарушения. При этом, как и в нашем исследовании, данная динамика не сопровождалась снижением показателя ИМТ [7]. В исследовании ADIPO применение телмисартана (а не валсартана) в дозе 40 мг в течение 6 мес приводило к достоверному снижению количества висцерального жира по данным компьютерной томографии у пациентов с АГ+МС, но не приводило к снижению показателей ОТ, ОБ и ИМТ. Возможно, более долгосрочное наблюдение может привести к получению более достоверных результатов влияния комбинаций телмисартана на антропометрические показатели.

Значение подобных масштабных исследований в российской популяции пациентов с АГ сложно переоценить. Практикующие врачи получают уверенность в том, что назначение фиксированных комбинаций телмисартана даже пациентам с АГ+МС дает высокую вероятность достижения целевых цифр АД уже в первые 2 мес лечения, что при очень хорошей переносимости может стать основой для снижения сердечно-сосудистого риска у кардиометаболических пациентов.

Заключение

На фоне АГТ фиксированными комбинациями телмисартана и амлодипина, телмисартана и гидрохлортиазида отмечен высокий уровень достижения целевых цифр АД как в группе пациентов с АГ, так и в более сложной с точки зрения эффективности лечения группе пациентов, у которых АГ сочетается с МС. Аналогичные результаты получены и в подгруппе пациентов с ИСАГ, где частота достижения целевых цифр АД приближалась к 95%. Число НЯ было незначительным (около 1%) как в группе пациентов с АГ без метаболических нарушений, так и в группе пациентов с АГ+МС. И врачи, и пациенты оценили АГТ комбинированными препаратами компании КРКА телмисартана и амлодипина (Телмиста® АМ) и телмисартана и гидрохлортиазида (Телмиста® Н) по шкале Лайкерта как очень хоро-

шую. Результаты исследования могут внести значительный вклад в оптимизацию и повышение эффективности комбинированной терапии АГ с помощью фиксированных комбинаций, что является одной из ключевых задач современного здравоохранения.

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

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

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of he 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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (KPASESI17/2022-SMART24/RU). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of (KPASESI17/2022-SMART24/RU). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339
- Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786 [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
- ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59. DOI:10.1056/NEJMoa0801317
- Watanabe M, Inukai K, Sumita T, et al. Effects of telmisartan on insulin resistance in Japanese type 2 diabetic patients. *Intern Med.* 2010;49(17):1843-7. DOI:10.2169/internalmedicine.49.3189
- Da Silva AA, do Carmo JM, Li X, et al. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):671-82. DOI:10.1016/j.cjca.2020.02.066
- Stanciu S, Rusu E, Miricescu D, et al. Links between Metabolic Syndrome and Hypertension: The Relationship with the Current Antidiabetic Drugs. *Metabolites.* 2023;13(1):87. DOI:10.3390/metabo13010087
- Lake JE, Tseng CH, Currier JS. A pilot study of telmisartan for visceral adiposity in HIV infection: the metabolic abnormalities, telmisartan, and HIV infection (MATH) trial. *PLoS One.* 2013;8(3):e58135. DOI:10.1371/journal.pone.0058135

Статья поступила в редакцию /

The article received:

01.11.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.11.2023



OMNIDOCTOR.RU