

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
Российское кардиологическое общество
Национальный медицинский исследовательский
центр терапии и профилактической медицины

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)

SCOPUS 1,4

- Cardiovascular medicine
- Education



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



Официальный сайт журнала

<https://cardiovascular.elpub.ru>

№ 1, 2024

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний

Российское
кардиологическое общество

Национальный медицинский
исследовательский центр
терапии и профилактической
медицины

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 30.11.2001 г. (Свидетельство ПИ № 77-11335)

Журнал с открытым доступом

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

Журнал включен в Scopus, DOAJ
Российский индекс научного цитирования (ядро),
RSCI (Russian Science Citation Index)

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте Научной Электронной Библиотеки: www.elibrary.ru

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: <https://cardiovascular.elpub.ru>

Информация о подписке:
www.rosradio.ru/ru/subscription

Объединенный каталог "Пресса России":
42434 — для индивидуальных подписчиков
42524 — для предприятий и организаций

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Периодичность: 12 раз в год

Установочный тираж: 5 000 экз.

Отдел рекламы и распространения
Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик
Клещеногов А. С.

Компьютерная верстка
Добрынина Е. Ю.
Звёздкина В. Ю.
Старцев Д. С.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., д. 6
www.onebook.ru

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Номер подписан в печать: 12.02.2024

Цена свободная

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Основан в 2002 г.
Том 23 1'2024

Главный редактор

Драпкина О. М. (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Голухова Е. З. (Москва, Россия)
Карпов Ю. А. (Москва, Россия)
Шальнова С. А. (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Научный редактор

Метельская В. А. (Москва, Россия)

Ответственный секретарь

Кутишенко Н. П. (Москва, Россия)

Рабочая группа

Бернс С. А. (Москва, Россия)
Горшков А. Ю. (Москва, Россия)
Киселев А. Р. (Москва, Россия)
Таратухин Е. О. (Москва, Россия)
Шепель Р. Н. (Москва, Россия)
Явлов И. С. (Москва, Россия)

Авксентьева М. В. (Москва)
Джозеф С. Альперт (Тусон, Аризона, США)
Бадтиева В. А. (Москва, Россия)
Бойцов С. А. (Москва, Россия)
Бубнова М. Г. (Москва, Россия)
Бузиашвили Ю. И. (Москва, Россия)
Васюк Ю. А. (Москва, Россия)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург, Россия)
Галивич А. С. (Казань, Россия)
Глезер М. Г. (Москва, Россия)
Горбунов В. М. (Москва, Россия)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск, Россия)
Джигоева О. Н. (Москва, Россия)
Калинина А. М. (Москва, Россия)
Кобалава Ж. Д. (Москва, Россия)

Комаров А. Л. (Москва, Россия)
Концевая А. В. (Москва, Россия)
Томас Люшер (Лондон, Великобритания)
Мамедов М. Н. (Москва, Россия)
Марцевич С. Ю. (Москва, Россия)
Небиеридзе Д. В. (Москва, Россия)
Недогода С. В. (Волгоград, Россия)
Ойроткинова О. Ш. (Москва, Россия)
Пекка Пуска (Хельсинки, Финляндия)
Подзолков В. И. (Москва, Россия)
Редько М. В. (Краснодар)
Скрипкинова И. А. (Москва, Россия)
Толпыгина С. Н. (Москва, Россия)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург, Россия)

Профессиональное образование

Заместитель главного редактора

Астанина С. Ю. (Москва, Россия)

Абдуганиева Д. И. (Казань, Россия)
Авдеева Е. А. (Красноярск, Россия)
Алисов Е. А. (Москва, Россия)
Андреева Н. Д. (Санкт-Петербург, Россия)
Ванчакова Н. П. (Санкт-Петербург, Россия)
Жарылкасынова Г. Ж. (Бухара, Узбекистан)

Кузнецова О. Ю. (Санкт-Петербург, Россия)
Мазуров В. И. (Санкт-Петербург, Россия)
Ниязов Л. Н. (Бухара, Узбекистан)
Плугина М. И. (Ставрополь, Россия)
Теремов А. В. (Москва, Россия)
Чумаков В. И. (Волгоград, Россия)

Редакция журнала

Заведующий редакцией

Минина Ю. В.

Корректор

Чекрыгина Л. Л.

Выпускающие редакторы

Родионова Ю. В.

Рыжов Е. А.

Рыжова Е. В.

Адрес редакции: 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
e-mail: cardioasc.journal@yandex.ru, Тел. +7 (499) 553 67 78

Издатель: ООО "Силица-Полиграф", e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18, www.rosradio.ru

Russian Society for Prevention
of Noncommunicable Diseases
Russian Society of Cardiology
National Medical Research
Center for Therapy
and Preventive Medicine

**Scientific peer-reviewed
medical journal**

Mass media registration certificate
ПИ № 77-11335 dated 30.11.2001

Open Access

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, DOAJ,
Russian Science Citation Index (RSCI)

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<https://cardiovascular.elpub.ru>

Submit a manuscript:
<https://cardiovascular.elpub.ru>

Subscription:
www.rosradio.ru/ru/subscription

United catalogue "Pressa of Russia":
42434 — for individual subscribers
42524 — for enterprises and organizations

For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products
or organizations, and the inclusion of advertisements
in the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher

Periodicity: 12 issues per year

Circulation: 5 000 copies

Advertising and Distribution department
Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Translator
Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing
Dobrynina E. Yu.
Zvezdkina V. Yu.
Startsev D. S.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6
www.onebook.ru

Font's license № 180397 от 21.03.2018

©CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

founded in 2002

Vol.23 1'2024

Editor-In-Chief

Oxana M. Drapkina (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editors

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)
Yuri A. Karpov (Moscow, Russia)
Svetlana A. Shalnova (Moscow, Russia)

Editorial Board

Senior editor

Victoria A. Metelskaya (Moscow, Russia)

Executive Secretary

Natalia P. Kutishenko (Moscow, Russia)

Content Editors

Svetlana A. Berns (Moscow, Russia)
Alexandr Yu. Gorshkov (Moscow, Russia)
Anton R. Kiselev (Moscow, Russia)
Evgeny O. Taratukhin (Moscow, Russia)
Ruslan N. Shepel (Moscow, Russia)
Igor S. Yavelov (Moscow, Russia)

Maria V. Avksentieva (Moscow, Russia)
Josef S. Alpert (Tucson, Arizona, USA)
Victoria A. Badtieva (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)
Marina G. Bubnova (Moscow, Russia)
Yuri I. Buziashvili (Moscow, Russia)
Yuri A. Vasyuk (Moscow, Russia)
Yan L. Gabinskiy (Ekaterinburg, Russia)
Albert S. Galyavich (Kazan, Russia)
Maria G. Glezer (Moscow, Russia)
Vladimir M. Gorbunov (Moscow, Russia)
Yuri I. Grinshteyn (Krasnoyarsk, Russia)
Olga N. Dzhiioeva (Moscow, Russia)
Anna M. Kalinina (Moscow, Russia)
Zhanna D. Kobalava (Moscow, Russia)

Andrei L. Komarov (Moscow, Russia)
Anna V. Kontsevaya (Moscow, Russia)
Thomas Lüscher (London, The United Kingdom)
Mekhman N. Mamedov (Moscow, Russia)
Sergey Yu. Martsevich (Moscow, Russia)
David V. Nebieridze (Moscow, Russia)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd, Russia)
Olga Sh. Oynotkina (Moscow, Russia)
Valery I. Podzolkov (Moscow, Russia)
Pekka Puska (Helsinki, Finland)
Michael V. Redko (Krasnodar, Russia)
Irina A. Skripnikova (Moscow, Russia)
Svetlana N. Tolpygina (Moscow, Russia)
Evgeny V. Shlyakhto (St-Petersburg, Russia)

Professional education

Deputy Chief Editor

Svetlana Y. Astanina (Moscow, Russia)

Diana I. Abdulganieva. (Kazan, Russia)
Elena A. Avdeeva (Krasnoyarsk, Russia)
Evgeny A. Alisov (Moscow, Russia)
Natalia D. Andreeva (St. Petersburg, Russia)
Nina P. Vanchakova (St. Petersburg, Russia)
Gauhar Zh. Zharylkasynova (Bukhara, Uzbekistan)

Olga Yu. Kuznetsova (St. Petersburg, Russia)
Vadim I. Mazurov (St. Petersburg, Russia)
Laziz N. Niyazov (Bukhara, Uzbekistan)
Maria I. Plugina (Stavropol, Russia)
Alexander V. Teremov (Moscow, Russia)
Vyacheslav I. Chumakov (Volgograd, Russia)

Editorial office

Editorial Assistant

Yulia V. Minina (Moscow, Russia)

Proofreader

Chekrygina L. L. (Moscow, Russia)

Managing editors

Rodionova Yu. V. (Moscow, Russia)
Ryzhov E. A. (Moscow, Russia)
Ryzhova E. V. (Moscow, Russia)

Address: Petroverigsky per., 10, str. 3; Moscow 101990, Russia
e-mail: cardioasc.journal@yandex.ru; +7 (499) 553 67 78

Publisher: Silicea-Poligraf, e-mail: cardio.nauka@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18, www.rosradio.ru

Содержание

Вступительное слово

Оригинальные статьи

Артериальная гипертензия

Шевченко А. О., Юферева Ю. М., Герасимова Ю. А., Тимофеев Р. Г., Фараджов Р. А.

Стратегии совладания со стрессом — новые маркеры в диагностике скрытой артериальной гипертензии у лиц молодого возраста

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.

Эпикардальный жир и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с персистирующей фибрилляцией предсердий и без нарушения сердечного ритма

Ишемическая болезнь сердца

Фатеев С. С., Оранжерева В. Н., Федулов В. К., Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л.

Галектин-3 и структурно-функциональные параметры левого желудочка при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической болезнью почек

Захарьян Е. А., Ушаков А. В.

Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клинико-патогенетические аспекты

Самородская И. В., Бубнова М. Г., Акулова О. А.

Повлиял ли COVID-19 на региональную смертность от острых форм ишемической болезни сердца? (сравнение двух периодов 2017-2019 гг и 2020-2022 гг)

Сахарный диабет

Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Хорошуннова Е. А., Подчиненова Д. В., Максимова Л. Л., Горбач Г. Г., Тривоженко А. Б., Авхименко В. А.

Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией

Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Джигоева О. Н., Драпкина О. М.

Биомаркеры и субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний

Мнение по проблеме

Марцевич С. Ю.

Является ли метаанализ "вершиной пирамиды доказательств" в кардиологии?

Мурашко С. С., Бернс С. А., Пасечник И. Н.

Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения?

Contents

Address to the readers

Original articles

Arterial hypertension

Shevchenko A. O., Yufereva Yu. M., Gerasimova Yu. A., Timofeev R. G., Faradzhev R. A.

Stress coping strategies — novel markers in the diagnosis of masked hypertension in young people

Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O.

Epicardial fat and left atrial mechanical dispersion in patients with hypertension with persistent atrial fibrillation and without cardiac arrhythmia

Ischemic heart disease

Fateev S. S., Oranzhereeva V. N., Fedulov V. K., Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L.

Galectin-3 and structural and functional left ventricular characteristics in coronary artery disease in combination with chronic kidney disease

Zakharyan E. A., Ushakov A. V.

Serum levels of neuregulin-1 in patients with coronary artery disease: clinical and pathogenetic aspects

Samorodskaya I. V., Bubnova M. G., Akulova O. A.

Has COVID-19 affected regional mortality from acute coronary artery disease? (comparison of two periods of 2017-2019 and 2020-2022)

Diabetes mellitus

Samoilova Yu. G., Matveeva M. V., Khoroshunova E. A., Podchinenova D. V., Maksimova L. L., Gorbach G. G., Trivozhenko A. B., Avkhimenko V. A.

Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia

Utina T. G., Akasheva D. U., Korsunsky D. V., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

Biomarkers and subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes without clinical manifestations of cardiovascular diseases

Opinion on a problem

Martsevich S. Yu.

Is meta-analysis the "top of the evidence pyramid" in cardiology?

Murashko S. S., Berns S. A., Pasechnik I. N.

Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what remains out of sight?

Консенсус экспертов

Драпкина О. М., Мазуров В. И., Мартынов А. И.,
Насонов Е. Л., Сайганов С. А., Лила А. М.,
Башинов Р. А., Бобкова И. Н., Баймухамедов Ч. Т.,
Гайдукова И. З., Гусейнов Н. И., Дупляков Д. В.,
Елисеев М. С., Мамасаидов А. Т., Мартусевич Н. А.,
Мирахмедова Х. Т., Муркамилов И. Т., Набиева Д. А.,
Невзорова В. А., Остроумова О. Д., Салухов В. В.,
Тогизбаев Г. А., Трофимов Е. А., Халимов Ю. Ш.,
Чесникова А. И., Якушин С. С.

Консенсус для врачей по ведению пациентов
с бессимптомной гиперурикемией
в общетерапевтической практике

Experts' consensus

89

*Drapkina O. M., Mazurov V. I., Martynov A. I.,
Nasonov E. L., Saiganov S. A., Lila A. M.,
Bashkinov R. A., Bobkova I. N., Baimukhamedov Ch. T.,
Gaidukova I. Z., Guseinov N. I., Duplyakov D. V.,
Eliseev M. S., Mamasaidov A. T., Martusevich N. A.,
Mirakhmedova Kh. T., Murkamilov I. T., Nabieva D. A.,
Nevzorova V. A., Ostroumova O. D., Salukhov V. V.,
Togizbaev G. A., Trofimov E. A., Khalimov Yu. Sh.,
Chesnikova A. I., Yakushin S. S.*

Consensus statement on the management of patients
with asymptomatic hyperuricemia in general medical
practice

Уважаемые читатели,

повышение уровня мочевой кислоты (гиперурикемия, ГУ) в сыворотке крови широко распространено среди взрослого населения в России и за рубежом, чаще выявляется у мужчин и возрастает по мере старения. В крупных эпидемиологических исследованиях показано, что, помимо подагры, ГУ представляет собой модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (в т.ч. преэклампсия), сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек, метаболический синдром, синдром обструктивного апноэ сна, остеоартрит, ревматоидный артрит. Данные многочисленных эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что бессимптомная ГУ выступает независимым и модифицируемым сердечно-сосудистым фактором риска. В 2023г появилось большое число российских и международных данных, уточняющих роль ГУ при ранее обсуждавшихся нозологических формах и состояниях. Все это определило необходимость дополнительного экспертного обсуждения и обновления ранее сформированных подходов к наблюдению за пациентами с ГУ.

На страницах этого номера журнала опубликован **"Консенсус по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике"**, в котором приведены целевые уровни мочевой кислоты, обсуждены принципы немедикаментозного лечения, коррекция текущей медикаментозной терапии. Эксперты сошлись во мнении о необходимости разработки алгоритма ведения и маршрутизации пациентов с ГУ для врачей первичного звена здравоохранения.

Самородская И. В. и соавт. изучили влияние COVID-19 на региональную смертность от острых форм ишемической болезни сердца и сравнили два периода 2017-2019гг и 2020-2022гг. Выявлена значительная региональная вариабельность динамики стандартизованного показателя смертности от острых форм ишемической болезни сердца без значимого изменения среднерегионального значения стандартизованного показателя смертности за период пандемии COVID-19.

Утина Т. Г. и соавт. изучали биомаркеры и субклиническую дисфункцию миокарда левого желудоч-



ка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Они отмечают, что установленное с помощью эхокардиографии наличие концентрической гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка ассоциировано с более высоким уровнем в крови биомаркеров — N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и высокочувствительного C-реактивного белка.

Метаанализы традиционно рассматриваются как аргументы самого высокого уровня принятой в клинических рекомендациях иерархии доказательств. *Марцевич С. Ю.* высказывает сомнения, что метаанализ может служить "вершиной иерархии доказательств", т.к. он по определению является видом ретроспективного нерандомизированного исследования.

В статье, посвященной сердечно-сосудистым осложнениям в некардиальной хирургии, *Мурашко С. С. и соавт.* высказывают предположение, что MACE (Major Adverse Cardiac Events) не позволяют оценить значимость всех осложнений после некардиальных операций. Впервые ими предложено объединить любые отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде в категорию ACVE (Any Cardio-Vascular Events).

Приятного чтения,
Главный редактор,
д.м.н., профессор, академик РАН
Драпкина Оксана Михайловна

Стратегии совладания со стрессом — новые маркеры в диагностике скрытой артериальной гипертензии у лиц молодого возраста

Шевченко А.О., Юферева Ю.М., Герасимова Ю.А., Тимофеев Р.Г., Фараджов Р.А.

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

Цель. Установить частоту скрытой артериальной гипертензии (АГ) и определить ее маркеры у "практически здоровых" молодых лиц.

Материал и методы. В кросс-секционное исследование включались лица молодого возраста (20-30 лет), имеющие I или II группу здоровья, с клиническим артериальным давлением (АД) <140/90 мм рт.ст. Всем участникам проводилось суточное мониторирование АД, оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и способов совладания со стрессом.

Результаты. Включены 347 участников, средний возраст 22 (21-23) года, лиц мужского пола — 101 (29,1%). После проведения суточного мониторирования АД скрытая АГ была выявлена у 46 (13,3%) участников. При выполнении многофакторного анализа установлено, что маркерами скрытой АГ являются: клиническое систолическое АД (скорректированное отношение шансов (сОШ) 1,109; $p<0,001$), частота сердечных сокращений в покое (сОШ 1,051; $p=0,021$), индекс массы тела ≥ 25 кг/м² (сОШ 2,345; $p=0,039$), две модели совладания со стрессом — дистанцирование (сОШ 1,071; $p=0,001$) и самоконтроль (сОШ 0,951; $p=0,012$). Эти показатели включены в формулу для расчета вероятности скрытой АГ.

Заключение. Скрытая АГ встречается у 13,3% "практически здоровых" молодых лиц. Установлены ассоциации скрытой АГ со стратегиями совладания со стрессом, что позволяет расценить их как

новые маркеры маскированной АГ. Описанный в статье способ позволяет с высокой степенью вероятности выявить скрытую АГ у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: скрытая артериальная гипертензия, стратегии совладания со стрессом, факторы риска, лица молодого возраста.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 27/11-2023

Рецензия получена 20/12-2023

Принята к публикации 26/12-2023



Для цитирования: Шевченко А.О., Юферева Ю.М., Герасимова Ю.А., Тимофеев Р.Г., Фараджов Р.А. Стратегии совладания со стрессом — новые маркеры в диагностике скрытой артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3866. doi:10.15829/1728-8800-2024-3866. EDN HAGOOD

Stress coping strategies — novel markers in the diagnosis of masked hypertension in young people

Shevchenko A. O., Yufereva Yu. M., Gerasimova Yu. A., Timofeev R. G., Faradzhov R. A.

Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Aim. To establish the prevalence and markers of masked hypertension (HTN) in apparently healthy young people.

Material and methods. The cross-sectional study included young people (20-30 years old) with health group I or II, with clinical blood pressure (BP) <140/90 mm Hg. All participants underwent 24-hour blood pressure monitoring, assessment of traditional cardiovascular risk factors and ways of coping with stress.

Results. A total of 347 participants were included (mean age, 22 (21-23) years; male, 101 (29,1%)). After 24-hour blood pressure monitoring, masked HTN was detected in 46 (13,3%) participants. Multivariate analysis found following markers of masked HTN: office systolic blood pressure (adjusted odds ratio (AOR) 1,109; $p<0,001$), resting heart rate (AOR 1,051; $p=0,021$), body mass index ≥ 25 kg/m² (AOR 2,345; $p=0,039$), two models of coping with stress — distancing (AOR 1,071;

$p=0,001$) and self-control (AOR 0,951; $p=0,012$). These parameters are included in the formula for calculating the masked HTN probability.

Conclusion. Masked HTN occurs in 13,3% of apparently healthy young people. Associations of masked HTN with strategies for coping with stress have been established, which allows them to be regarded as novel markers of masked HTN. The method described in the article makes it possible to identify masked HTN with a high probability in young people.

Keywords: latent hypertension, strategies for coping with stress, risk factors, young people.

Relationships and Activities: none.

Shevchenko A. O. ORCID: 0000-0003-4719-9486, Yufereva Yu. M.* ORCID: 0000-0003-4274-0667, Gerasimova Yu. A. ORCID: 0000-0002-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: yulija74@bk.ru

[Шевченко А.О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии ФДПО ИНОПР, ORCID: 0000-0003-4719-9486, Юферева Ю.М.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФДПО ИНОПР, ORCID: 0000-0003-4274-0667, Герасимова Ю.А. — ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина, ORCID: 0000-0002-5513-2196, Тимофеев Р.Г. — студент 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0000-2468-2200, Фараджов Р.А. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФДПО ИНОПР, ORCID: 0000-0002-5629-7275].

5513-2196, Timofeev R. G. ORCID: 0009-0000-2468-2200, Faradzhov R. A. ORCID: 0000-0002-5629-7275.

*Corresponding author: yulija74@bk.ru

Received: 27/11-2023

Revision Received: 20/12-2023

Accepted: 26/12-2023

For citation: Shevchenko A. O., Yufereva Yu. M., Gerasimova Yu. A., Timofeev R. G., Faradzhov R. A. Stress coping strategies — novel markers in the diagnosis of masked hypertension in young people. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3866. doi:10.15829/1728-8800-2024-3866. EDN HAGOOD

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое АД, СМАД — суточное мониторирование АД, сОШ — скорректированное отношение шансов, ФР — факторы риска, ФА — физическая активность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Скрытая артериальная гипертензия (АГ) характеризуется повышенным амбулаторным при нормальном уровне клинического артериального давления и ассоциируется с риском сердечно-сосудистых событий близким к стабильной АГ.
- Оптимальный подход к выявлению скрытой АГ не установлен.

Что добавляют результаты исследования?

- Скрытая АГ является частой находкой и встречается у 13,3% "практически здоровых" молодых лиц.
- Впервые установлены ассоциации между скрытой АГ и стратегиями совладания со стрессом.
- Описанный в статье способ позволяет с высокой степенью вероятности выявить скрытую АГ у лиц молодого возраста.

Key messages

What is already known about the subject?

- Masked hypertension (HTN) is characterized by elevated ambulatory blood pressure at a normal level of clinical blood pressure and is associated with a risk of cardiovascular events close to stable HTN.
- The optimal approach to detecting masked HTN has not been established.

What might this study add?

- Masked HTN is a common finding and occurs in 13,3% of apparently healthy young people.
- Associations between masked HTN and stress coping strategies have been established for the first time.
- The method described in the article makes it possible to identify masked HTN in young people with a high probability.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является важным фактором риска (ФР) нежелательных сердечно-сосудистых событий, широко распространена в российской популяции и практически не диагностируется в молодом возрасте [1-3]. При этом распространенность предгипертензии (систолического (САД) артериального давления (АД) в диапазоне от 120 до 139 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) — от 80 до 89 мм рт.ст.) у лиц молодого возраста в различных странах мира колеблется от 30,0 до 61,5% [4]. Следует учитывать, что в эпидемиологических исследованиях используются только результаты клинических измерений АД.

Известно, что скрытую, или маскированную, АГ можно обнаружить у ~15% лиц с нормальным клиническим АД, и она чаще встречается у молодых, чем у пожилых лиц [5]. Это особый фенотип АГ, которому, к сожалению, в реальной клинической практике уделяют мало внимания. И это вполне объяснимо, т.к. скрытую АГ невозможно выявить при оценке клинического АД. При отсут-

ствии характерных жалоб пациента или признаков поражения органов-мишеней врач может не выполнить обследования по выявлению скрытой АГ. Кроме того, в актуальных Российских и Европейских рекомендациях предлагается проведение амбулаторного мониторирования АД у лиц с высоким нормальным АД [1, 5], хотя в ряде исследований продемонстрировано, что скрытая АГ выявляется и при более низких пороговых значениях [6]. Необходим поиск дополнительных признаков, помимо высокого нормального уровня АД, при наличии которых необходимо проводить суточное мониторирование АД (СМАД) для выявления маскированной АГ.

Важность своевременного выявления скрытой АГ трудно переоценить, т.к. она ассоциируется с 2-кратным риском развития сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт и др.) по сравнению с истинной нормотонией (нормально и клиническое, и амбулаторное АД) [7]. Частота неблагоприятных исходов при данном фенотипе АД сопоставима с таковой при устойчивой АГ, что

подтверждается результатами как более ранних, так и недавно опубликованных исследований [7, 8]. В крупнейшем исследовании Staplin N, et al. (2023) с общим числом включенных пациентов >59 тыс. убедительно продемонстрировано равнозначное влияние на общую смертность скрытой АГ (отношение рисков (ОР) 1,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12-1,37) и устойчивой АГ (ОР 1,24; 95% ДИ: 1,15-1,32) по сравнению с лицами с нормальным 24-ч уровнем АД [9]. Аналогичные результаты продемонстрированы и в отношении сердечно-сосудистой смертности: при маскированной гипертензии ОР составило 1,37; 95% ДИ: 1,15-1,63 и при устойчивой гипертензии — ОР 1,38; 95% ДИ: 1,22-1,55 [9]. Высокий риск смерти, ассоциированный со скрытой АГ, вызывает беспокойство, поскольку эти пациенты обычно остаются незамеченными при скрининге с использованием только клинического АД.

Многие аспекты скрытой АГ остаются неясными, особенно у лиц молодого возраста. Причины, как и маркеры, скрытой АГ многообразны и различаются в различных группах пациентов, когортах и популяциях. Известно, что скрытая АГ распространена при наличии сахарного диабета, хронической болезни почек, ожирения и синдрома обструктивного апноэ сна. У молодых пациентов при отсутствии явных признаков заболеваний поиск маркеров, ассоциированных со скрытой АГ, имеет особое значение. Показано, что формированию скрытой АГ способствуют поведенческие ФР — избыточная масса тела, низкий уровень физической активности (ФА), курение, злоупотребление алкоголем. Исследования, оценивающие зависимость эффекта скрытой АГ от особенностей психологического статуса, посвящены в основном лицам, испытывающим стресс на рабочем месте [10].

В современном обществе в повседневной жизни взрослые лица постоянно сталкиваются со стрессом. С позиций когнитивно-поведенческого подхода стресс рассматривается как когнитивная деятельность, включающая две основные оценки. Первичная оценка сосредоточена на восприятии угрозы, а вторичная оценка включает планирование реакции на возникшую проблему. В этом контексте воспринимаемый стресс представляется менее важным, чем эффективность стратегий и ресурсов, используемых для борьбы с ним. Стоящие у истоков изучения проблемы совладания со стрессом Р. Лазарус и С. Фолкман выделяли проблемно- и эмоционально-фокусированные стратегии. Первые предполагают рациональный анализ проблемы, построение плана разрешения трудной ситуации и проявляются в самостоятельном анализе случившегося. Вторые включают саморегуляцию эмоций в случае невозможности разрешения ситуации [11, 12].

Стратегии совладания со стрессом (или копинг-стратегии) — это действия, предпринимаемые че-

ловеком, чтобы справиться со стрессом. В некоторых исследованиях продемонстрировано, что устойчивая АГ, как правило, положительно ассоциируется с эмоционально-ориентированными копинг-стратегиями и отрицательно — с проблемно-ориентированными моделями совладания со стрессом [13]. Однако исследования, посвященные изучению взаимосвязи между стратегиями совладающего поведения и скрытой АГ, ранее не проводились.

Необходимость выявления скрытой АГ с целью проведения своевременного профилактического вмешательства очевидна и актуальна для лиц молодого возраста в силу начала формирования и устойчивости характера поведенческих и психологических стереотипов в этом возрасте. Комплексному изучению скрытой АГ и основных факторов ее развития у лиц молодого возраста посвящено весьма ограниченное количество работ.

Целью настоящего исследования явилось установление частоты скрытой АГ и определение ее маркеров у "практически здоровых" молодых лиц для последующей разработки подходов к диагностике и лечению скрытой АГ у этой категории населения.

Материал и методы

По дизайну — это кросс-секционное исследование, в которое в 2022-2023 гг включались лица молодого возраста (20-30 лет): ординаторы и студенты старших курсов медицинского университета, имеющие I или II группу здоровья¹, с клиническим АД <140/90 мм рт.ст., отсутствием когда-либо установленного диагноза АГ и приема любых антигипертензивных препаратов. Критерием не включения являлось наличие известных хронических заболеваний, предполагающих развитие вторичной АГ, а также сахарного диабета, выраженных нарушений ритма и проводимости, сердечной, почечной и печеночной недостаточности, онкологических заболеваний, бронхиальной астмы, обструктивного апноэ сна, психических заболеваний, алкогольной, лекарственной и иных зависимостей (лица с III-й (а и б) группой здоровья). Все участники подписали информированное добровольное согласие, исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России (протокол № 220 от 27.06.2022).

Учитывая высокий уровень экзаменационного стресса, студентов не включали в исследование в период сессии. Всем участникам проводилось 3-кратное клиническое измерение АД в положении сидя через 5 мин отдыха с помощью электронного тонометра Omron M6 с расчетом среднего значения из двух последних измерений. Всем участникам исследования проводилось СМАД (монитор АД "CONTEC™ ABPM50", Китай). Критери-

¹ Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 124н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения".

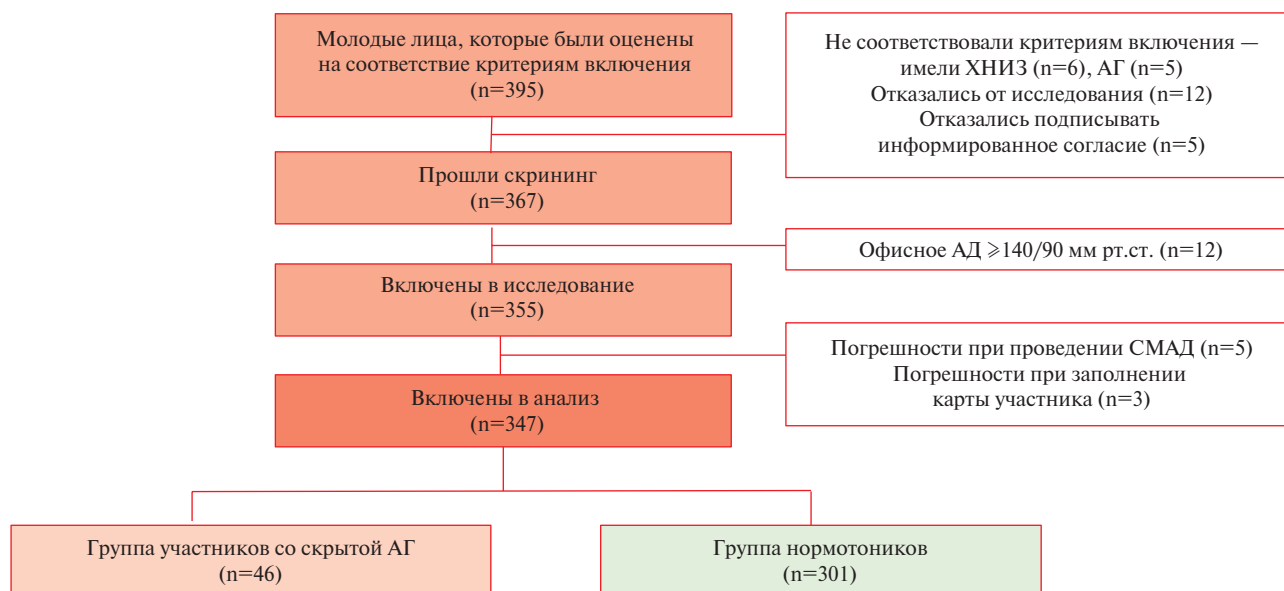


Рис. 1 Этапы отбора участников исследования.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование АД, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

ем скрытой АГ было принято наличие хотя бы одного из следующих параметров: среднесуточное АД ≥ 130 или 80 мм рт.ст., дневное АД ≥ 135 или 85 мм рт.ст., ночное АД ≥ 120 или 70 мм рт.ст.

Каждый участник заполнял индивидуальную регистрационную карту, в которой фиксировались демографические (пол, возраст), антропометрические (рост, вес, окружность талии), анамнестические (регистрация повышенного АД в анамнезе, семейный анамнез АГ и сердечно-сосудистых заболеваний) данные, клинические показатели АД, частота сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин в покое, а также информация о поведенческих ФР. Курением считали выкуривание ≥ 1 обычной или электронной сигареты или системы нагревания табака в сутки. Предельно допустимым безопасным порогом потребления алкоголя считалось <100 г/нед. в пересчете на этанол [14]. Уровень ФА определялся по данным Короткого международного опросника по физической активности (International Questionnaire on Physical Activity, IPAQ) [15]. Сумма баллов <21 соответствовала гиподинамии. Наличие избыточной массы тела и ожирения определялось при индексе массы тела (ИМТ) 25–29,9 и ≥ 30 кг/м², соответственно. Значения окружности талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин расценивались как абдоминальное ожирение. Выраженность психоэмоционального стресса определялась с помощью валидированной русскоязычной версии Шкалы воспринимаемого стресса-10 (The Perceived Stress Scale-10, PSS-10) [16]. Оценка ≥ 24 баллов соответствовала высокому уровню воспринимаемого стресса. Частота использования копинг-стратегий оценивалась при помощи опросника "Способы совладающего поведения" (Ways of Coping Questionary, WCQ) в адаптации Т.Л. Крюковой [17]. Наличие личностной и реактивной тревожности оценивалось с помощью Шкалы самооценки уровня тревоги (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) по Ч.Д. Спилбергеру в адаптации Ю.Л. Хани-

на [18]. Для оценки депрессивной симптоматики использовался опросник для самодиагностики депрессии (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) [19].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых <50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых >50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (М) $\pm$ стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. Для их сравнения применяли независимый выборочный Т-критерий. Непрерывные переменные, распределение которых отличается от нормального, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для их сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные указаны как количество случаев (n) с частотой в %. Значение $p < 0,05$ считалось порогом статистической значимости. Построение прогностической модели вероятности скрытой АГ выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании скрытой АГ применялся метод анализа ROC-кривых. Пороговое значение количественного признака определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

На соответствие критериям включения были оценены 395 лиц молодого возраста. Этапы отбора участников исследования представлены на рисунке 1. В окончательный анализ включены 347 лиц (32 ординатора и 315 студентов) в возрасте от 20 до 29 лет (медиана 22 года (21; 23)), из них 101

Таблица 1

Характеристика лиц молодого возраста со скрытой АГ и нормотонией

Показатель	Скрытая АГ (n=46)	Нормотония (n=301)	p
Мужской пол, n (%)	18 (39,1)	83 (27,6)	0,108
Регистрация АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. в анамнезе, n (%)	18 (39,1)	59 (19,6)	0,006
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ, n (%)	11 (23,9)	71 (23,6)	0,961
Клиническое САД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	124 (118; 130)	114 (108; 120)	<0,001
Клиническое ДАД, мм рт.ст., Ме (Q25; Q75)	79 (73; 84)	70 (65; 76)	<0,001
ЧСС в покое, уд./мин, Ме (Q25; Q75)	82 (76; 86)	78 (72; 84)	0,005
Факторы риска			
ИМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	18 (39,1)	34 (11,3)	<0,001
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	23,0 (20,5; 26,4)	20,7 (19,1; 22,8)	<0,001
Абдоминальное ожирение, n (%)	10 (21,7)	24 (8,0)	0,003
Низкая физическая активность, n (%)	15 (32,6)	134 (44,5)	0,129
Курение, n (%)	10 (21,7)	86 (28,6)	0,335
Избыточное потребление алкоголя, n (%)	10 (21,7)	42 (14,0)	0,168
Ночной сон <7 ч, n (%)	24 (52,2)	172 (57,3)	0,511
Тревожная и депрессивная симптоматика, Ме (Q25; Q75)			
Личностная тревожность, балл	45 (37; 52)	46 (39; 53)	0,304
Реактивная тревожность, балл	40 (30; 48)	40 (33; 49)	0,282
Депрессивная симптоматика, балл	6 (5; 10)	7 (5; 12)	0,591
Воспринимаемый стресс, Ме (Q25; Q75)			
Перенапряжение, балл	16 (13; 21)	18 (14; 21)	0,430
Противодействие стрессу, балл	10 (7; 12)	10 (8; 12)	0,879
Воспринимаемый стресс, балл	28 (21; 30)	27 (23; 33)	0,602
Высокий уровень воспринимаемого стресса, n (%)	32 (69,6)	190 (63,1)	0,397
Стратегии совладания со стрессом, Ме (Q25; Q75)			
Конфронтация, балл	50 (45; 58)	48 (42; 55)	0,112
Дистанцирование, балл	54 (51; 60)	52 (45; 58)	0,012
Самоконтроль, балл	46 (38; 50)	46 (40; 55)	0,294
Поиск социальной поддержки, балл	47 (38; 56)	51 (44; 57)	0,043
Принятие ответственности, балл	46 (42; 54)	47 (42; 54)	0,515
Избегание/бегство, балл	54 (51; 56)	53 (52; 55)	0,865
Планирование решения, балл	53 (49; 60)	53 (45; 60)	0,660
Положительная переоценка, балл	53 (44; 60)	50 (42; 58)	0,376

Примечание: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИМТ — индекс массы тела, Ме — медиана, САД — систолическое АД, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Характеристика связи маркера с вероятностью выявления скрытой АГ

Маркеры	Некорректированное ОШ; 95% ДИ	p	Скорректированное ОШ; 95% ДИ	p
Клиническое САД, мм рт.ст.	1,116; 1,074-1,160	<0,001	1,109; 1,062-1,158	<0,001
ЧСС в покое, уд./мин	1,053; 1,014-1,094	0,007	1,051; 1,007-1,096	0,021
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	4,992; 2,499-9,964	<0,001	2,345; 1,042-5,275	0,039
Дистанцирование, балл	1,037; 1,006-1,070	0,020	1,071; 1,027-1,116	0,001
Самоконтроль, балл	0,985; 0,956-1,014	0,302	0,951; 0,915-0,989	0,012

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

(29,1%) мужского пола. По результатам клинического измерения АД установлено, что оптимальный уровень клинического АД имели 218 (62,8%), нормальный — 86 (24,8%), высокий нормальный — 43 (12,4%) обследованных. При проведении СМАД

у 46 (13,3%) участников выявлена скрытая АГ при расчете средних уровней АД за 24 ч и отдельно в дневной и ночной периоды. При этом скрытая АГ регистрировалась не только при высоком нормальном уровне офисного АД, но и при более низких

его значениях. Среди лиц со скрытой АГ 17 (37,0%) имели высокий нормальный, 18 (39,1%) — нормальный, 11 (23,9%) — оптимальный уровень офисного АД. При анализе клинического уровня АД в зависимости от наличия скрытой АГ установлены достоверные ($p < 0,001$) различия. Таким образом, среди обследованных лиц со скрытой АГ более половины (63,0%) имели нормальный и оптимальный уровень клинического АД (рисунок 2).

Демографические, анамнестические, антропометрические, клинические и психологические различия между пациентами со скрытой АГ и лицами с истинной нормотонией представлены в таблице 1. Регистрация повышенного уровня клинического АД в анамнезе встречалась чаще у пациентов со скрытой АГ, чем у лиц с нормотонивным офисным и амбулаторным измерением АД (39,1 vs 19,6%, $p = 0,006$). Обращает на себя внимание достоверно более высокий уровень клинического САД и ДАД, а также ЧСС в покое у пациентов со скрытой АГ по сравнению с лицами с нормотонией (таблица 1).

Среди участников исследования установлена высокая распространенность поведенческих ФР. Так, недостаточный уровень ФА отмечался у 42,9% обследованных, курил каждый четвертый (27,7%) участник, почти каждый шестой (15,0%) превышал предельно допустимый безопасный порог потребления алкоголя (≤ 100 г/нед. в пересчете на этанол). У каждого шестого (15,0%) участника выявлены избыточный вес или ожирение. Абдоминальное ожирение зарегистрировано у 9,8% студентов медицинского вуза. На момент включения в исследование о недостаточной продолжительности ночного сна сообщили более половины (56,6%) участников исследования. Установлено, что избыточный вес и ожирение встречались достоверно чаще у лиц со скрытой АГ. Так, в группе лиц со скрытой АГ чаще отмечался ИМТ ≥ 25 кг/м², чем в группе нормотоников (39,1 vs 11,3%, $p < 0,001$; отношение шансов (ОШ) 4,992; 95% ДИ: 2,499-9,964, $p < 0,001$). Аналогичные результаты продемонстрированы и в отношении абдоминального ожирения (21,7 vs 8,0%, $p = 0,003$; ОШ 3,206; 95% ДИ: 1,419-7,245, $p = 0,003$).

Самым частым ФР у студентов и ординаторов медицинского университета являлся высокий уровень воспринимаемого стресса; он выявлен у 64,0% обследованных. При этом различий в уровне воспринимаемого стресса и его компонентов (перенапряжения и противодействия стрессу) у лиц с или без скрытой АГ установить не удалось (таблица 1). Аналогичные данные получены и в отношении тревожной и депрессивной симптоматики. В то же время, среди лиц со скрытой АГ и нормотонией установлены достоверные различия при использовании отдельных стратегий совладания со стрессом — дистанцирования (54 (51;60) vs 52 (45;58) баллов, $p = 0,012$; ОШ 1,037; 95% ДИ: 1,006-1,070;

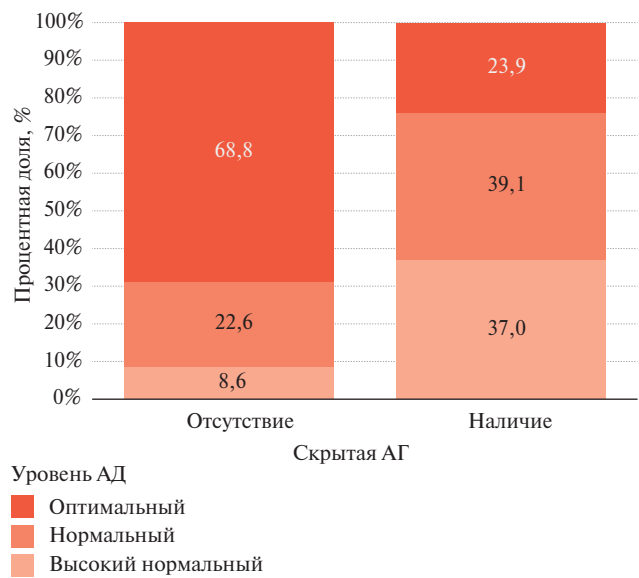


Рис. 2 Уровни клинического АД у молодых лиц со скрытой АГ и нормотонией.
Примечание: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление.

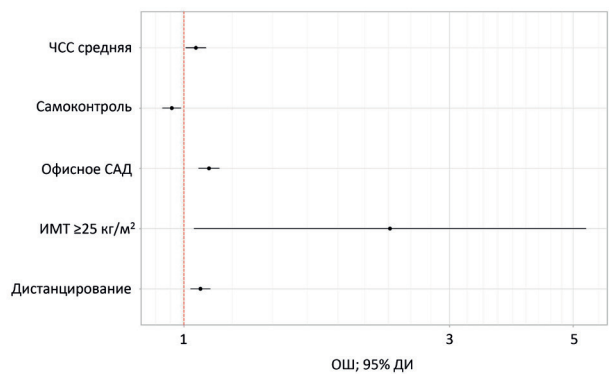


Рис. 3 ОШ с 95% ДИ для маркеров скрытой АГ у лиц молодого возраста.
Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

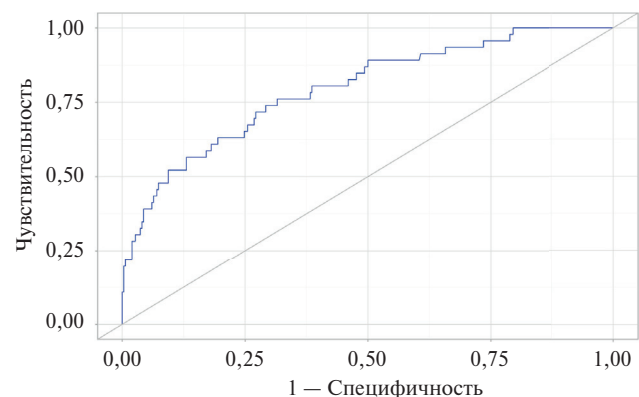


Рис. 4 ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности скрытой АГ от значения логистической функции.

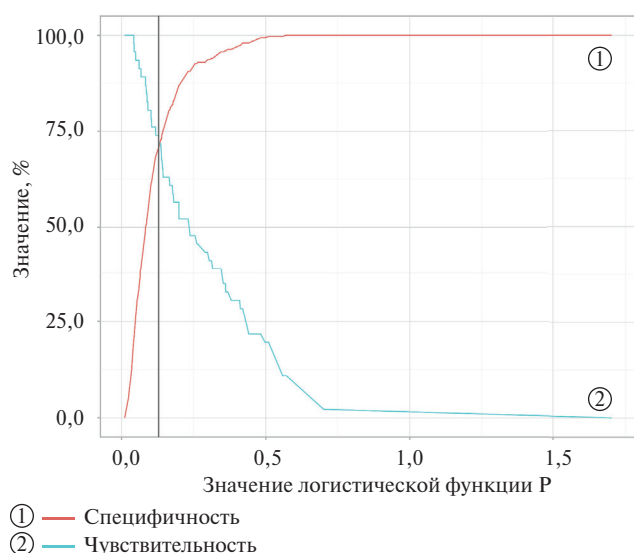


Рис. 5 Анализ чувствительности и специфичности модели.

$p=0,020$) и поиска социальной поддержки (47 (38; 56) vs 51 (44; 57) баллов, $p=0,043$; ОШ 0,971; 95% ДИ: 0,943-1,000; $p=0,053$). При проведении однофакторного анализа наличие скрытой АГ прогнозировалось при значении копинга дистанцирования ≥ 51 балла. Чувствительность и специфичность этой модели составили 80,4 и 45,8%, соответственно. Наличие скрытой АГ прогнозировалось при значении копинга социальной поддержки < 43 баллов. Чувствительность и специфичность этой модели составили 41,3 и 78,7%, соответственно.

При проведении многофакторного анализа была разработана модель для определения вероятности скрытой АГ у молодых студентов-медиков методом бинарной логистической регрессии. Взаимосвязанными со скрытой АГ оказались следующие параметры: клиническое САД (скорректированное ОШ (сОШ) 1,109; $p<0,001$), ЧСС в покое (сОШ 1,051; $p=0,021$), ИМТ ≥ 25 кг/м² (сОШ 2,345; $p=0,039$), а также две модели совладающего поведения — дистанцирование (сОШ 1,071; $p=0,001$) и самоконтроль (сОШ 0,951; $p=0,012$) (таблица 2). Графическое изображение сОШ с 95% ДИ маркеров скрытой АГ у лиц молодого возраста представлено на рисунке 3. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$, где $z = -19,724 + 0,050X_{\text{ЧСС}} + 0,069X_{\text{Дистанцирование}} - 0,050X_{\text{Самоконтроль}} + 0,104X_{\text{Офисное САД}} + 0,852X_{\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2}$, P — вероятность скрытой АГ, $X_{\text{ЧСС}}$ — ЧСС в покое (уд./мин), $X_{\text{Дистанцирование}}$ — дистанцирование (балл), $X_{\text{Самоконтроль}}$ — самоконтроль (балл), $X_{\text{Офисное САД}}$ — клиническое САД (мм рт.ст.), $X_{\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2}$ — ИМТ ≥ 25 кг/м² (0 — отсутствие, 1 — наличие).

Полученная регрессионная модель оказалась статистически значимой ($p<0,001$). При наличии

избыточного веса или ожирения (ИМТ ≥ 25 кг/м²) шансы скрытой АГ увеличивались в 2,35 раза. При повышении клинического САД на 1 мм рт.ст. шансы скрытой АГ увеличивались в 1,11 раза, а при повышении ЧСС в покое на 1 уд./мин — в 1,05 раза. При повышении частоты использования копинга дистанцирования на 1 балл шансы скрытой АГ увеличивались в 1,07 раза. И наоборот, шансы скрытой АГ уменьшались в 1,05 раза при увеличении использования копинга самоконтроля на 1 балл.

Наличие скрытой АГ у студентов старших курсов и ординаторов медицинского университета прогнозировалось при значении $p \geq 0,129$. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности скрытой АГ от величины логистической функции p представлена на рисунке 4. Площадь под ROC-кривой составила $0,794 \pm 0,041$ с 95% ДИ: 0,714-0,874. Чувствительность и специфичность модели равнялись 73,9 и 70,8%, соответственно (рисунок 5).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что скрытая АГ является частой находкой и выявляется у 13,3% "практически здоровых" молодых лиц. При этом ее диагностика представляет значительные сложности, поскольку она невозможна без проведения амбулаторного измерения АД. Проблема заключается в оптимальном и экономически оправданном подходе к определению целевой группы для проведения СМАД, т.к. неизбирательный скрининг всех молодых лиц с нормотензивным клиническим АД нецелесообразен. Важно отметить, что текущие Российские рекомендации [1], а также рекомендации Европейского общества кардиологов [5] и Европейского общества по гипертонии [20] предлагают проводить скрининг скрытой АГ в следующих группах:

1. Лица с клиническим САД 130-139 мм рт.ст. или ДАД 85-89 мм рт.ст.
2. Пациенты с признаками поражения органов-мишеней АГ (жесткость артерий, заболевание периферических сосудов, ретинопатия, протеинурия, хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка).
3. Лица с высоким сердечно-сосудистым риском.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что скрытая АГ у студентов-медиков распространена не только при высоком нормальном уровне АД, но и при более низких его значениях. Примеры того, что скрытая АГ определяется в т.ч. у лиц с нормальным и оптимальным уровнем клинического АД, которым никогда ранее не выставлялся диагноз АГ, представлены в исследовании Смирновой М. И. и др. (2019), однако следует учесть, что эта работа выполнена у лиц более старшей возрастной категории от 40 до 79 лет [6].

Актуальной является проблема изучения маркеров скрытой АГ, которые помогут врачу заподо-

зритель данный фенотип АД у лиц молодого возраста, т.к. оптимальный подход к выявлению скрытой АГ не установлен. В связи с этим в предварительном анализе нами был учтен широкий спектр потенциальных маркеров скрытой АГ, включая такие широко известные и важные, как пол, курение, прием алкоголя, уровень ФА, продолжительность ночного сна, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, уровень воспринимаемого стресса, тревожная и депрессивная симптоматика и другие. Результаты более ранних исследований по оценке маркеров скрытой АГ и их разных сочетаний неоднозначны [10, 21, 22]. Скорее всего, это связано с особенностями изучавшихся когорт/популяций и различиями в выборе потенциальных маркеров скрытой АГ. В ряде исследований продемонстрировано, что скрытая дневная АГ чаще наблюдается у людей, испытывающих стресс на работе, курящих, плохо переносящих физические нагрузки или злоупотребляющих алкоголем. В других работах показано, что, например, скрытая ночная АГ особенно часто выявляется при ожирении, сахарном диабете, синдроме обструктивного апноэ сна, хронической болезни почек [23, 24].

Значение настоящего исследования состоит, как отмечалось ранее, в выявлении маркеров скрытой АГ у молодых лиц с низким сердечно-сосудистым риском без сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний. При проведении многофакторного анализа установлено, что маркерами скрытой АГ у студентов и ординаторов медицинского университета являются повышенные значения ИМТ, клинического САД и ЧСС в покое, а также 2 стратегии совладания со стрессом — дистанцирование и самоконтроль. Параметры, входящие в формулу расчета вероятности скрытой АГ, просты для определения в рутинной клинической практике.

В нескольких работах представлены методики выявления скрытой АГ, основанные на том, что ортостатическая АГ (увеличение САД в ортостазе >10 мм рт.ст.) статистически значимо взаимосвязана со скрытой АГ. В исследовании Tabara Y, et al. (2016) установлено, что, если через 3 мин после принятия вертикального положения показатели АД пациента соответствуют указанному выше критерию ортостатической АГ, то в 52,1% случаев будет определяться скрытая АГ; в группе контроля, т.е. среди пациентов без ортостатической АГ, частота скрытой АГ меньше — 27,5% (ОШ=3,01; $p=0,001$) [25]. Другим примером является отечественное исследование, в котором разработана формула с расчетом коэффициента скрытой АГ на основании ИМТ, клинического ДАД, САД в ортостазе и ЧСС в ортостазе [6]. Однако этот подход с оценкой АД в ортостазе имеет определенные недостатки: он неприменим у лиц в возрасте 20-30 лет. Так, в исследованиях, определявших ортостатическую АГ (повышение САД ≥ 20 мм рт.ст.),

показано, что ее распространенность варьировала от лишь 1,1% в популяции молодых пациентов до 28% в популяции пожилых [26].

Интересным представляется исследование Hung MH, et al. (2021), в котором разработано несколько моделей на основе машинного обучения для прогнозирования скрытой АГ и скрытой неконтролируемой АГ с использованием клинических характеристик пациентов, полученных при одном амбулаторном посещении [27]. Всего оценивали 33 клинических показателя. Наилучшие результаты, полученные как при внутренней, так и при внешней проверке, имела модель, состоящая из 6 переменных-предикторов, а именно клинического САД и ДАД, среднего АД, пульсового давления, уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и приема β -блокатора. В настоящее время подходы искусственного интеллекта в способах обработки и анализа данных носят революционный характер, однако их применение для диагностики АГ по-прежнему ограничено.

В доступной нам литературе методического подхода с оценкой вклада стратегий совладания со стрессом в развитие скрытой АГ найти не удалось. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что устойчивая АГ положительно связана с эмоционально-ориентированными мало адаптивными стратегиями преодоления стресса и отрицательно — с проблемно-ориентированными стилями совладания. Так, в работе Casagrande M, et al. (2019) показано, что пациенты, страдающие АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, чаще используют эмоционально-ориентированные стратегии совладания со стрессом [13]. В то же время дихотомическое разделение копинг-стратегий приводит к чрезмерно простой концепции того, как работает совладание. Большинство моделей совладающего поведения могут выполнять обе функции и, таким образом, подпадать под обе категории. Например, составление плана выхода из трудной ситуации не только помогает решить возникшую проблему, но и регулирует и успокаивает эмоции. В настоящем исследовании мы рассматривали взаимосвязь отдельных стратегий совладания со стрессом и скрытой АГ.

Таким образом, в ходе проведенного исследования впервые установлены зависимости между скрытой АГ и моделями совладающего поведения, что позволяет расценивать их как новые потенциальные маркеры маскированной АГ у "практически здоровых" молодых лиц.

Ограничения исследования. У авторов не было возможности учесть данные другого амбулаторного метода измерения АД — домашнего измерения АД. Однако мы принимали во внимание, что этот метод контроля АД не позволяет диагностировать изолированное повышение АД, например, ночью, следовательно, может приводить к гиподиагностике

скрытой АГ. Кроме того, одновременное использование СМАД и самоконтроля АД в исследовании связано со значительными техническими трудностями. Другими ограничениями исследования считаем характерные для метода "анкетирования" обстоятельства: влияние субъективных факторов, нежелание давать правдивые ответы, поспешность и необдуманность ответов.

Заключение

Скрытая АГ является частой находкой и встречается у 13,3% "практически здоровых" молодых лиц, при этом более чем в половине (63,0%) случаев у лиц с нормальным и оптимальным уровнем клиническо-

го АД. Описанный в статье способ позволяет с высокой степенью вероятности выявить скрытую АГ у лиц молодого возраста с клиническим АД <140 и 90 мм рт.ст. Полученная информация о маркерах скрытой АГ, в т.ч. моделях совладания со стрессом, позволит разработать эффективные и своевременные подходы для осуществления немедикаментозной профилактики (профилактического консультирования) для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории населения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Aung SR, Musa JRA, Ab Rahman J, et al. Relationship Between Coping Mechanisms to Psychosocial Stress With Blood Pressure in Young Adults: A Pilot Study. Bangladesh J Med Sci. 2018;17(3):439-45. doi:10.3329/bjms.v17i3.37000.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Smirnova MI, Gorbunov VM, Koshelyaevskaya YN, et al. Characteristics of Patients with Reproducible Masked Hypertension and its Diagnosis Approach. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(6):789-94. (In Russ.) Смирнова М. И., Горбунов В. М., Кошелевская Я. Н. и др. Характеристики больных с воспроизводимой скрытой артериальной гипертензией и подход к ее диагностике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(6):789-94. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-6-789-794.
- Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. Hypertension. 2014;63(4):675-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02741.
- Thakkar HV, Pope A, Anpalahan M. Masked Hypertension: A Systematic Review. Heart Lung Circ. 2020;29(1):102-11. doi:10.1016/j.hlc.2019.08.006.
- Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. Lancet. 2023;401(10393):2041-50. doi:10.1016/S0140-6736(23)00733-X.
- Gorbunov VM. Ambulatory blood pressure monitoring: modern aspects. Moscow: Logosfera, 2015. p. 240. (In Russ.) Горбунов В. М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера, 2015. с. 240. ISBN: 9785986570518.
- Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal, and coping. Springer publishing company, Inc., NY, 1984. p. 444. ISBN: 9780826141910.
- Folkman S, Lazarus RS. Manual for the ways of coping questionnaire: Research Edition. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, Inc., 1988. p. 40.
- Casagrande M, Boncompagni I, Mingarelli A, et al. Coping styles in individuals with hypertension of varying severity. Stress Health. 2019;35(4):560-8. doi:10.1002/smi.2889.
- Boytsov SA, Pogossova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Порогова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Drapkina OM, Drozdova LYu, Lishchenko OV. Methodological guidelines for increasing physical activity. Voronezh: OOO "Kancetovari", 2019, p. 54. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Лищенко О. В. Методические рекомендации по повышению физической активности. Воронеж: ООО "Канцетовары", 2019. с. 54. ISBN: 978-5-6043603-1-6.
- Ababkov VA, Barisnikov K, Vorontzova-Wenger OV, et al. Validation of the russian version of the questionnaire "Scale of perceived stress-10". Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 16. Psychology. Education. 2016;(2):6-15. (In Russ.) Абабков В. А., Барышников К., Воронцова-Венгер О. В. и др. Валидизация русскоязычной версии опросника "Шкала воспринимаемого стресса-10". Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 16. Психология. Педагогика. 2016;(2):6-15. doi:10.21638/11701/spbu.16.2016.202.
- Kryukova TL, Kuftak EV. Questionnaire of ways of coping (adaptation of the WCQ methodology). Journal of Practical Psychology. 2007;(3):93-112. (In Russ.) Крюкова Т. Л. Куп-

18. Batarshhev AV. Basic psychological properties and self-determination of personality. A practical guide to psychological diagnostics. Saint Petersburg: Rech', 2005; p. 208. (In Russ.) Батаршев А. В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности. Практическое руководство по психологической диагностике. СПб.: Речь, 2005; 208 с. ISBN: 5-9268-0364-0.
19. Pogosova NV, Dovzhenko TV, Babin AG, et al. Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(3):18-24. (In Russ.) Порогова Н. В., Довженко Т. В., Бабин А. Г. и др. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общей медицинской амбулаторной практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(3):18-24. doi:10.15829/1728-8800-2014-3-18-24.
20. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
21. Gorbunov VM, Smirnova MI. How to diagnose masked arterial hypertension? A manual for doctors. Nizhny Novgorod: Dekom; 2012; p. 64. (In Russ.) Горбунов В. М., Смирнова М. И. Как диагностировать скрытую артериальную гипертензию? Нижний Новгород: Деком, 2012. 64 с. ISBN 978-5-89533-258-0.
22. Gorbunov VM. The Value of Blood Pressure Self-Measurement by Patients with Hypertension. Kardiologiya. 2002;42(1):58-66. (In Russ.) Горбунов В. М. Значение самостоятельного измерения артериального давления больными с артериальной гипертензией. Кардиология. 2002;42(1):58-66.
23. Penmatsa KR, Biyani M, Gupta A. Masked Hypertension: Lessons for the Future. Ulster Med J. 2020;89(2):77-82.
24. Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA. Diversity of hypertension in obesity. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(4):5360. (In Russ.) Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружилов М. А. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении. Российский кардиологический журнал. 2023;28(4):5360. doi:10.15829/560-4071-2023-5360.
25. Tabara Y, Igase M, Miki T, et al. Orthostatic hypertension as a predisposing factor for masked hypertension: the J-SHIP study. Hypertens Res. 2016;39(9):664-9. doi:10.1038/hr.2016.43.
26. Gubareva EYu, Fatenkov OV, Gubareva IV, et al. Orthostatic hypertension in cardiovascular risk stratification in hypertensive patients. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(1S):4221. (In Russ.) Губарева Е. Ю., Фатенков О. В., Губарева И. В. и др. Ортостатическая артериальная гипертензия в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1S):4221. doi:10.15829/560-4071-2021-4221.
27. Hung MH, Shih LC, Wang YC, et al. Prediction of Masked Hypertension and Masked Uncontrolled Hypertension Using Machine Learning. Front Cardiovasc Med. 2021;8:778306. doi:10.3389/fcvm.2021.778306.

Эпикардиальный жир и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с персистирующей фибрилляцией предсердий и без нарушения сердечного ритма

Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О.

ФГБОУ ВО "Тверской государственный медицинский университет" Минздрава России. Тверь, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь между количеством эпикардиального левопредсердного жира (ЛПЖ) и механической дисперсией левого предсердия (МДЛП) у больных артериальной гипертензией (АГ) с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) и без нарушения сердечного ритма.

Материал и методы. В основную группу были включены 100 больных АГ с персистирующей ФП, которым перед планируемой кардиоверсией была выполнена чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ), а после восстановления синусового ритма и исчезновения стэннинга предсердий — трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ). В контрольную группу включены 24 пациента с АГ без нарушений сердечного ритма, которым при ЧП-ЭхоКГ было исключено заболевание сердца, заподозренное при ТТ-ЭхоКГ. При ЧП-ЭхоКГ измерялись толщина межпредсердной перегородки и левого бокового гребня. Среднее значение толщины указанных структур обозначалось как толщина ЛПЖ и использовалось для оценки его количества. При ТТ-ЭхоКГ в режиме отслеживания серого пятна (speckle-tracking) определялось время достижения пика продольной деформации миокарда в 6 сегментах левого предсердия. МДЛП рассчитывалась как процентное отношение стандартного отклонения полученных значений к продолжительности сердечного цикла.

Результаты. Медианы толщины ЛПЖ [интерквартильный размах] в основной и контрольной группах равнялись, соответственно, 8,03 [6,78; 8,95] и 5,23 [4,48; 5,80] мм ($p < 0,001$), медианы МДЛП — 2,68 [2,41; 2,83] и 0,95 [0,62; 1,11]% ($p < 0,001$). В основной группе отмечалась положительная корреляционная связь между толщиной ЛПЖ и МДЛП ($r = 0,556$; $p < 0,001$), в контрольной группе такая связь не достигает уровня статистической значимости ($r = 0,358$;

$r = 0,086$). Независимой связи между индексом массы тела и толщиной ЛПЖ у обследованных пациентов не выявлено ($r = 0,027$; $p = 0,765$).

Заключение. У больных АГ с персистирующей ФП, по сравнению с больными без нарушения ритма значительно больше средние значения толщины ЛПЖ и МДЛП. У больных АГ с ФП увеличение толщины ЛПЖ ассоциируется с возрастом МДЛП, у больных АГ без нарушения ритма корреляции между толщиной ЛПЖ и МДЛП не отмечено. Влияния индекса массы тела на толщину ЛПЖ в настоящем исследовании не выявлено.

Ключевые слова: эпикардиальный жир, механическая дисперсия левого предсердия, индекс массы тела, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/10-2023

Рецензия получена 19/10-2023

Принята к публикации 01/11-2023



Для цитирования: Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Нилова О. В., Николаева Т. О. Эпикардиальный жир и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с персистирующей фибрилляцией предсердий и без нарушения сердечного ритма. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3758. doi:10.15829/1728-8800-2024-3758. EDN KGKLOY

Epicardial fat and left atrial mechanical dispersion in patients with hypertension with persistent atrial fibrillation and without cardiac arrhythmia

Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Nilova O. V., Nikolaeva T. O.
Tver State Medical University. Tver, Russia

Aim. To study the relationship between the amount of epicardial left atrial fat and left atrial mechanical dispersion (LAMD) in hypertensive patients with persistent atrial fibrillation (AF) and without cardiac arrhythmias.

Material and methods. The main group included 100 hypertensive patients with persistent AF, who underwent transesophageal echo-

cardiography (TEE) before the elective cardioversion, and transthoracic echocardiography (TTE) after cardioversion and disappearance of atrial stunning. The control group included 24 hypertensive patients without cardiac arrhythmias, who underwent TEE for other indication. The thickness of atrial septum and left lateral ridge was measured by TEE.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vera.v.mazur@gmail.com

[Мазур Е. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0002-8879-3791, Мазур В. В.* — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, ORCID: 0000-0003-4818-434X, Баженов Н. Д. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0003-0511-7366, Нилова О. В. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0648-5358, Николаева Т. О. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1103-5001].

The average thickness of these structures was designated as left atrial fat. The time to peak of longitudinal myocardial strain in 6 left atrium segments was determined by speckle-tracking echocardiography. LAMD was calculated as a percentage of the standard deviation of the obtained values to cardiac cycle duration.

Results. The median left atrial fat thickness in the main and control groups was 8,03 [6,78; 8,95] and 5,23 [4,48; 5,80] mm ($p<0,0001$), median LAMD — 2,68 [2,41; 2,83] and 0,95 [0,62; 1,11]% ($p<0,0001$). There was a positive correlation between left atrial fat thickness and LAMD in the main group ($r=0,556$; $p<0,0001$). This relationship did not reach the level of statistical significance in the control group, ($r=0,358$; $p=0,0860$). There was no independent relationship between body mass index and left atrial fat thickness in the patients ($r=0,027$; $p=0,7651$).

Conclusion. In hypertensive patients with persistent AF, compared with patients without rhythm disturbances, the average values of left atrial fat thickness and LAMD are significantly higher. The increase in left atrial fat thickness is associated with the increase in LAMD in hypertensive patients with AF. There was no correlation between left atrial fat thickness and LAMD in hypertensive patients without rhythm disturbances. There was no effect of body mass index on left atrial fat thickness in the present study.

Keywords: epicardial fat, left atrium mechanical dispersion, body mass index, atrial fibrillation, hypertension.

Relationships and Activities: none.

Mazur E.S. ORCID: 0000-0002-8879-3791, Mazur V.V.* ORCID: 0000-0003-4818-434X, Bazhenov N.D. ORCID: 0000-0003-0511-7366, Nilova O.V. ORCID: 0000-0002-0648-5358, Nikolaeva T.O. ORCID: 0000-0002-1103-5001.

*Corresponding author: vera.v.mazur@gmail.com

Received: 03/10-2023

Revision Received: 19/10-2023

Accepted: 01/11-2023

For citation: Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D., Nilova O.V., Nikolaeva T.O. Epicardial fat and left atrial mechanical dispersion in patients with hypertension with persistent atrial fibrillation and without cardiac arrhythmia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3758. doi:10.15829/1728-8800-2024-3758. EDN KGKLOY

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛБГ — левый боковой гребень, ЛП — левое предсердие, ЛПЖ — левопредсердный жир, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, МПП — межпредсердная перегородка, ПЖЖ — правожелудочковый жир, ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, АУС — площадь под кривой, E/e' — отношение скорости митрального кровотока к скорости смещения кольца митрального клапана.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Морфологическим субстратом фибрилляции предсердий (ФП) служит фиброз миокарда, в развитии которого важную роль играет избыточное отложение эпикардального жира в области левого предсердия.
- Чреспищеводная эхокардиография позволяет измерить толщину межпредсердной перегородки и левого бокового гребня, представляющих собой депо левопредсердного эпикардального жира.

Что добавляют результаты исследования?

- У больных артериальной гипертензией с персистирующей ФП средние значения толщины левопредсердного эпикардального жира и механической дисперсии левого предсердия больше, чем у больных без нарушения ритма, что позволяет рассматривать эти параметры в качестве возможных маркеров ФП.

Key messages

What is already known about the subject?

- The morphological substrate of atrial fibrillation (AF) is myocardial fibrosis, in the development of which excessive deposition of left atrial epicardial fat plays an important role.
- Transesophageal echocardiography measures the thickness of interatrial septum and left lateral ridge, which represent the depot of left atrial epicardial fat.

What might this study add?

- In hypertensive patients with persistent AF, the mean values of left atrial epicardial fat thickness and left atrial mechanical dispersion are greater than in patients without rhythm disturbances, which make it possible to consider these parameters as possible markers of AF.

Введение

Морфологическим субстратом фибрилляции предсердий (ФП) служит фиброз миокарда, в развитии которого важную роль играет эпикардальное ожирение, в первую очередь, избыточное отложение эпикардального жира в области левого предсердия (ЛП) [1]. Для измерения объема левопредсердного жира (ЛПЖ) используются томогра-

фические методы исследования, однако ориентировочно оценить его количество можно по толщине межпредсердной перегородки (МПП) и левого бокового гребня, измеренных при чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) [2, 3].

Развитие фиброза сопровождается возрастанием механической дисперсии левого предсердия (МДЛП), т.е. асинхронности растяжения миокарда

ЛП при заполнении его кровью [4, 5]. По мнению Ciuffo L, et al. [5], МДЛП более точно отражает выраженность фиброза ЛП, чем данные магнитно-резонансной томографии. Учитывая вышеизложенное, можно полагать, что увеличение количества ЛПЖ, оцениваемого по данным ЧП-ЭхоКГ, сопряжено с более выраженной МДЛП.

Цель работы — изучить взаимосвязь между количеством ЛПЖ и МДЛП у больных артериальной гипертензией (АГ) с персистирующей ФП и без нарушения сердечного ритма.

Материал и методы

Одноцентровое одномоментное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 23.04.2019) и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование результатов выполненных им исследований в научных целях.

В исследование включались больные АГ, которым в период с 11.11.2019 по 21.12.2022гг в клинике Тверского ГМУ была выполнена ЧП-ЭхоКГ. В исследование не включались больные без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), с фракцией выброса левого желудочка <50%, с сопутствующей ишемической болезнью сердца, перенесенным мозговым инсультом, врожденными или приобретенными пороками сердца.

В основную группу были включены 100 больных АГ с персистирующей ФП, которым перед планируемой кардиоверсией была выполнена ЧП-ЭхоКГ, а после восстановления синусового ритма и исчезновения станнинга предсердий — трансторакальная эхокардиография (ТТ-ЭхоКГ). В контрольную группу включены 24 пациента с АГ без нарушений сердечного ритма, которым ЧП-ЭхоКГ была выполнена в связи с подозрением на то или иное заболевание сердца. У 4 пациентов по данным ТТ-ЭхоКГ был заподозрен дефект МПП, у 12 — инфекционный эндокардит, у 8 — двустворчатый аортальный клапан. При ЧП-ЭхоКГ ни у кого из этих пациентов предполагаемый диагноз не был подтвержден.

Учитывались пол и возраст пациентов, индекс массы тела (ИМТ), наличие сопутствующего сахарного диабета 2 типа, длительность гипертонзивного анамнеза, особенности антигипертензивной терапии и уровень артериального давления на момент обследования.

Эхокардиографические исследования выполнялись на аппарате Vivid S70 (GE, США). Для ЧП-ЭхоКГ использовался матричный мультиплановый фазированный датчик (2D/3D/4D) 6VT-D. Сканирование ЛП осуществляли из среднепищеводного доступа в сечениях от 0 до 180° с пошаговым интервалом 10-30°. Толщину МПП измеряли в бикавальной позиции на 1 см выше овальной ямки. Измерение толщины левого бокового гребня проводилось в 2-камерной позиции со срезанной верхушкой сердца из среднего отдела пищевода. Среднее значение толщины указанных структур обозначалось как толщина ЛПЖ и использовалось для оценки его количества.

ТТ-ЭхоКГ у больных контрольной группы проводили в тот же день, что и ЧП-ЭхоКГ, а у больных основной

группы через 5-7 дней после успешного восстановления синусового ритма. Определяли толщину эпикардiallyного жира в области передней стенки правого желудочка (правожелудочковый жир — ПЖЖ), степень ГЛЖ, индекс объема ЛП (ИОЛП), отношение скорости митрального кровотока к скорости смещения кольца митрального клапана (Е/е'). Больные с персистирующей ФП, у которых на момент проведения ТТ-ЭхоКГ сохранялся станнинг ЛП (Е <50 см/с), были исключены из исследования.

Двухмерная эхокардиография с технологией отслеживания серого пятна (speckle-tracking) и последующий анализ проводили на ультразвуковых изображениях с частотой кадров не <50/сек. Кривые деформации ЛП были созданы путем ручного отслеживания эндокардиальной границы в апикальной 4-камерной проекции в конце диастолы в соответствии с R-R алгоритмом (нулевой уровень деформации установлен на зубце R). Глобальную продольную деформацию ЛП (стрейн резервуара) рассчитывали как среднее значение пиковых значений продольной деформации в фазу резервуара в 6 сегментах ЛП [6, 7]. МДЛП рассчитывали как процентное отношение стандартного отклонения времени достижения пикового значения резервуарной фазы продольной деформации миокарда в различных сегментах ЛП к продолжительности сердечного цикла [8, 9].

Статистический анализ выполнен в приложении MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium). Поскольку распределение числовых переменных, за исключением толщины ЛПЖ, отличалось от нормального, для характеристики средних значений использовали медианы и интерквартильные интервалы, а для оценки межгрупповых различий — критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Разности медиан представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для сравнения выборочных долей использовался критерий χ^2 , а при недостаточном для его применения числа значений в ячейках 4-польной таблицы — точный двусторонний критерий Фишера. Для изучения взаимосвязи между двумя числовыми переменными использовался корреляционный анализ, между числовой и альтернативной переменной — анализ кривых ошибок (ROC-анализ). Площадь под кривыми ошибок (AUC) и их разности представлены с 95% ДИ. Влияние нескольких переменных на числовую оценивали по результатам множественной линейной регрессии. Коэффициенты при независимых переменных представлены с 95% ДИ. Во всех случаях результаты анализа признавались статистически значимыми при вероятности нулевой гипотезы <5% ($p < 0,05$).

Результаты

Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 40 до 84 лет, анамнез АГ — от 1 до 17 лет (таблица 1). Среди обследованных было 70 (56,5) мужчин, у 49 (39,5%) пациентов отмечалась избыточная масса тела, у 54 (43,5%) — ожирение, у 28 (22,6%) — сахарный диабет 2 типа. Все пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию, которая в подавляющем большинстве случаев включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ан-

Таблица 1

Характеристика больных АГ с ФП и без нарушения ритма

Показатель	Все больные (n=124)	ФП		p
		Нет (n=24)	Есть (n=100)	
Мужчины, n (%)	70 (56,5)	10 (41,7)	60 (60,0)	0,105
Возраст, лет	63,0 [58,0; 69,0]	59,0 [55,0; 64,0]	63,5 [59,5; 69,0]	0,009
Анамнез АГ, лет	7,0 [5,0; 8,0]	5,0 [3,0; 7,5]	8,0 [6,0; 9,0]	0,002
Прием иАПФ/БРА, n (%)	123 (99,2)	24 (100,0)	99 (99,0)	1,000
Прием АК, n (%)	55 (44,4)	14 (58,3)	41 (41,0)	0,126
Прием диуретиков, n (%)	85 (68,5)	15 (62,5)	70 (70,0)	0,479
Прием БАБ, n (%)	74 (59,7)	3 (12,5)	71 (71,0)	<0,001
АД <140/90 мм рт.ст., n (%)	80 (64,5)	16 (66,7)	64 (64,0)	0,807
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	28 (22,6)	6 (25,0)	22 (22,0)	0,753
ИМТ, кг/м ²	29,4 [26,4; 33,2]	26,9 [23,3; 29,9]	29,7 [27,2; 33,9]	0,002
Толщина ПЖЖ, мм	8,00 [7,00; 9,30]	6,25 [5,45; 6,70]	8,30 [7,70; 9,60]	<0,001
Толщина ЛПЖ, мм	7,23 [6,15; 8,90]	5,23 [4,48; 5,80]	8,03 [6,78; 8,95]	<0,001
ГЛЖ >1 ст., n (%)	61 (49,2)	9 (37,5)	52 (52,0)	0,204
Е/е'	10,4 [8,25; 12,8]	8,95 [8,10; 10,3]	10,7 [8,80; 13,35]	0,009
ИОЛП, мл/м ²	40,0 [33,0; 46,5]	30,0 [27,5; 32,5]	41,0 [36,5; 48,0]	<0,001
Стрейн резервуара, %	20,0 [17,0; 23,0]	22,5 [20,0; 24,5]	19,0 [17,0; 21,6]	0,001
МДЛП, %	2,32 [1,72; 3,09]	0,95 [0,62; 1,11]	2,68 [2,41; 2,83]	<0,001

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме [Q25; 75] или абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, БАБ — β-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛПЖ — левопредсердный жир, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ПЖЖ — правожелудочковый жир, ФП — фибрилляция предсердий, Е/е' — отношение скорости митрального кровотока к скорости смещения кольца митрального клапана.

Таблица 2

Площадь под кривыми ошибок для характеристик ЛП и показателей ожирения как предикторов ФП

Показатель	AUC (95% ДИ)	Разность с AUC для МДЛП (95% ДИ)	p для разности
МДЛП	0,994 (0,959-1,000)	—	—
Толщина ЛПЖ	0,975 (0,929-0,994)	0,019 (-0,014-0,053)	0,2553
Толщина ПЖЖ	0,944 (0,888-0,978)	0,050 (0,003-0,096)	0,0359
ИОЛП	0,896 (0,828-0,943)	0,098 (0,025-0,171)	0,0084
Стрейн резервуара	0,765 (0,680-0,836)	0,229 (0,145-0,313)	<0,0001
ИМТ	0,702 (0,613-0,781)	0,292 (0,177-0,406)	<0,0001
Е/е'	0,671 (0,581-0,753)	0,323 (0,224-0,422)	<0,0001

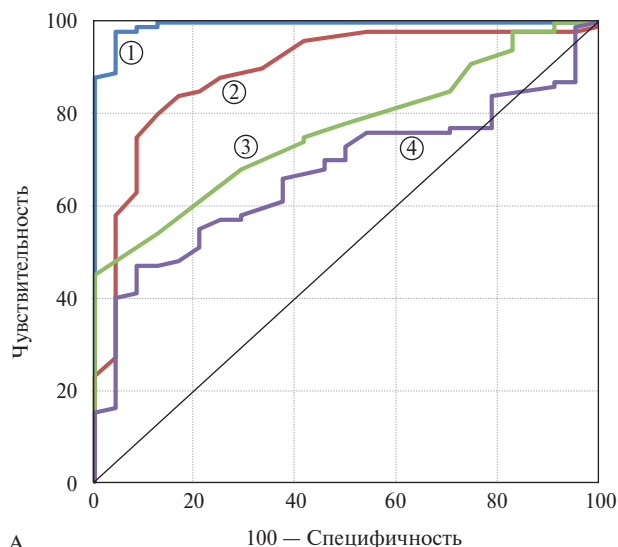
Примечание: ДИ — доверительный интервал, ЛП — левое предсердие, МДЛП — механическая дисперсия ЛП, ЛПЖ — левопредсердный жир, ПЖЖ — правожелудочковый жир, ИОЛП — индекс объема ЛП, стрейн резервуара — глобальная продольная деформация ЛП в фазу резервуара, ИМТ — индекс массы тела, ФП — фибрилляция предсердий, AUC — площадь под кривой, Е/е' — отношение скорости митрального кровотока к скорости смещения кольца митрального клапана.

гиотензина II. Артериальное давление <140/90 мм рт.ст. на момент включения отмечалось у 80 (64,5%) пациентов.

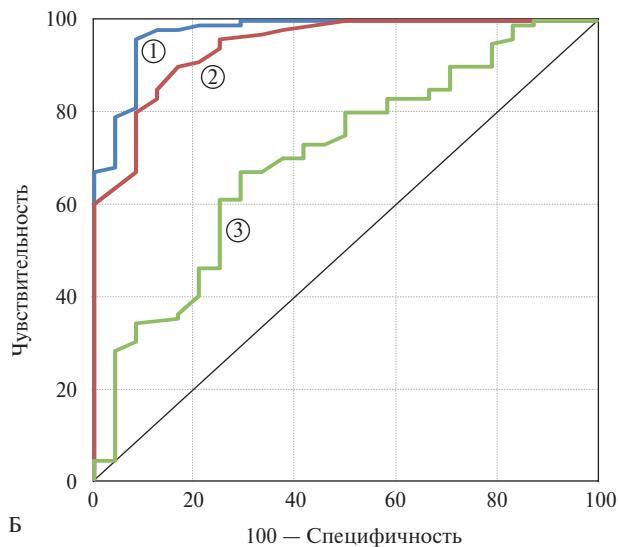
ГЛЖ имела место у всех пациентов, гипертрофия 2-3 ст. выявлена в 61 (49,2%) случае. Отношение Е/е', отражающее давление наполнения левого желудочка, варьировало от 6,2 до 20,8 ед. и у 82 (66,1%) пациентов превышало 9 ед., т.е. было выше условной границы нормы. ИОЛП варьировал от 23 до 67 мл/м², глобальная продольная деформация миокарда ЛП в фазу резервуара (стрейн резервуара) — от 12 до

35%, МДЛП — от 0,27 до 4,39%, толщина ПЖЖ — от 3,0 до 13,0 мм, ЛПЖ — от 3,90 до 10,85 мм.

Больные основной группы были в среднем на 4,0 (95% ДИ: 1,0-8,0) года старше, на 2,0 (1,0-4,0) года дольше страдали АГ и в 5,7 раза чаще получали β-адреноблокаторы. Эффективность антигипертензивной терапии и выраженность ГЛЖ в сравниваемых группах не различались, однако отношение Е/е' у больных с ФП было на 1,70 (0,40-2,80) ед. выше, чем в контрольной группе. У больных основной группы на 3,4 (1,3-5,8) кг/м² был > ИМТ, на 2,50



- А
- ① — МДЛП
 - ② — ИОЛП
 - ③ — Стрейн
 - ④ — Е/е



- Б
- ① — ЛПЖ
 - ② — ПЖЖ
 - ③ — ИМТ

Рис. 1 Кривые ошибок для характеристик ЛП (А) и показателей ожирения (Б) как маркеров ФП.

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛП — левое предсердие, ЛПЖ — толщина левопредсердного жира, МДЛП — механическая дисперсия ЛП, ПЖЖ — толщина правожелудочкового жира, Стрейн — глобальная продольная деформация ЛП в фазу резервуара, ФП — фибрилляция предсердий, Е/е' — отношение скорости митрального кровотока к скорости смещения кольца митрального клапана.

(1,80-3,10) мм > толщина ПЖЖ и на 2,80 (2,20-3,35) мм > толщина ЛПЖ. Существенно различалось и состояние ЛП: ИОЛП в основной группе был > на 12,0 (8,0-15,0) мл/м², стрейн резервуара ЛП < на 3,0 (2,0-5,0)%, а МДЛП > на 1,75 (1,46-2,08)%.

Связь ФП с характеристиками ЛП отражают кривые ошибок (рисунок 1 А), а с показателями ожирения — рисунок 1 Б.

Как следует из представленных в таблице 2 данных, наиболее тесную связь с ФП продемонстрировали МДЛП и толщина ЛПЖ. МДЛП >1,38%, как прогностический критерий ФП, продемонстрировал чувствительность 98,0 (93,0-99,8)%, специфичность 95,8 (78,9-99,9)%, отношение правдоподобия для положительного и отрицательного результата 23,52 и 0,021. Соответствующие показатели для толщины ЛПЖ >6,05 мм равны 96,0 (90,1-98,9)%, 91,7 (73,0-99,0)%, 11,52 и 0,044.

Между МДЛП и толщиной ЛПЖ выявлена статистически значимая корреляционная связь ($r=0,762$; $p<0,001$) (рисунок 2), которая сохраняется у больных с ФП ($r=0,556$; $p<0,001$), но утрачивает значимость у лиц без аритмии ($r=0,358$; $p=0,086$).

Толщина ПЖЖ также коррелирует с МДЛП ($r=0,529$; $p<0,001$), однако эта связь обусловлена наличием тесной связи между ПЖЖ и ЛПЖ ($r=0,636$; $p<0,001$). С учетом этой связи корреляция между толщиной ПЖЖ и ИМТ утрачивает статистическую значимость: $r_{\text{парциальный}}=0,089$; $p=0,330$.

Представленный на рисунке 2 график наглядно свидетельствует, что на МДЛП оказывает влияние не только толщина ЛПЖ, но и наличие ФП. По данным множественной линейной регрессии, ФП ассоциируется с возрастанием МДЛП на 0,954 (0,598-1,310)% ($p<0,001$), а увеличение толщины ЛПЖ на 1 мм с возрастанием МДЛП на 0,308 (0,222-0,395)% ($p<0,001$).

Толщина ЛПЖ достаточно тесно коррелирует с толщиной ПЖЖ ($r=0,636$; $p<0,001$) и слабее с ИМТ ($r=0,286$; $p=0,001$). Значительно сильнее с ИМТ коррелирует толщина ПЖЖ: $r=0,421$ ($p<0,001$). С учетом этой связи корреляция между толщиной ЛПЖ и ИМТ утрачивает статистическую значимость: $r_{\text{парциальный}}=0,027$ ($p=0,765$).

Наглядное представление о связи ИМТ с толщиной ЛПЖ дает сравнение контрольной группы с двумя подгруппами основной группы, выделенными в зависимости от значения ИМТ. В подгруппу А вошли пациенты основной группы, у которых ИМТ не превышал медианное значение (29,65 кг/м²), в подгруппу Б — пациенты основной группы с более высокими значениями ИМТ. Как следует из представленного на рисунке 3 графика, у больных контрольной группы и подгруппы А основной группы ИМТ в среднем не различался — 26,9 [23,3; 29,9] и 27,1 [24,1; 28,6] кг/м² и был существенно ниже, чем в подгруппе Б основной группы (34,0 [31,6; 36,5] кг/м²).

Несмотря на отсутствие различий по ИМТ между контрольной группой и подгруппой А основной группы, толщина ЛПЖ в подгруппе А в среднем была на 2,55 (1,95-3,20) мм больше, чем в кон-

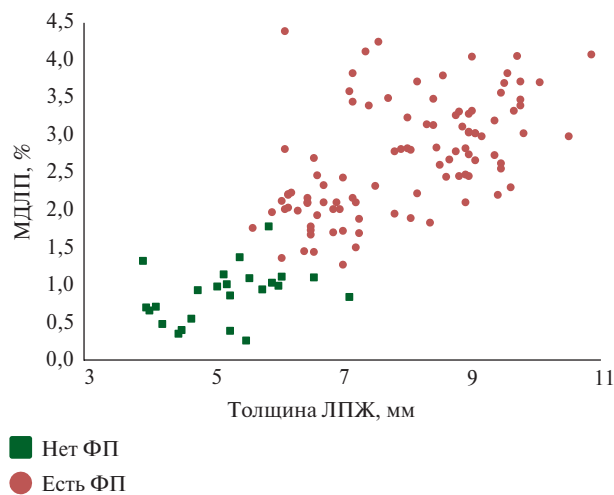


Рис. 2 Точечный график, отражающий связь толщины ЛПЖ и МДЛП у больных с ФП и без таковой.

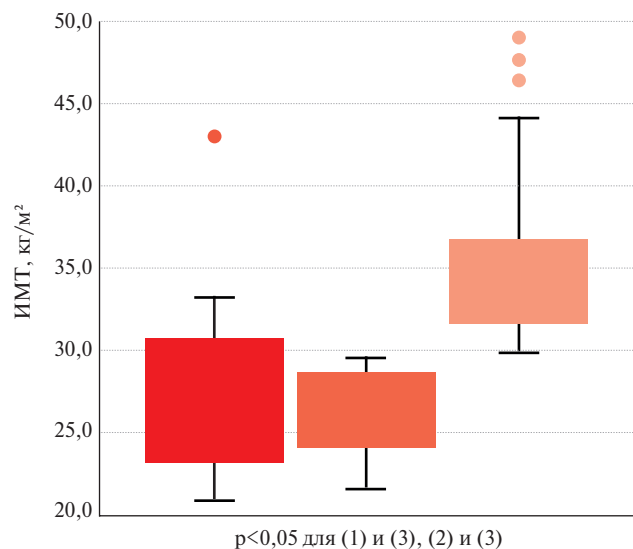
Примечание: ЛПЖ — левопредсердный жир, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий.

трольной группе (рисунок 4). Различия в толщине ЛПЖ между подгруппами А и Б основной группы были статистически незначимы — 0,30 (-0,20-0,90) мм ($p=0,220$).

Анализ множественной линейной регрессии показал, что наличие ФП ассоциируется с возрастанием толщины ЛПЖ в среднем на 2,642 (2,085-3,198) мм ($p<0,001$), а увеличение ИМТ на 1 кг/м² сопровождается возрастанием толщины ЛПЖ на 0,037 (-0,002-0,076) мм ($p=0,065$). Таким образом, ФП ассоциируется с выраженным увеличением толщины ЛПЖ, в то время как увеличение ИМТ на толщине ЛПЖ не сказывается.

Обсуждение

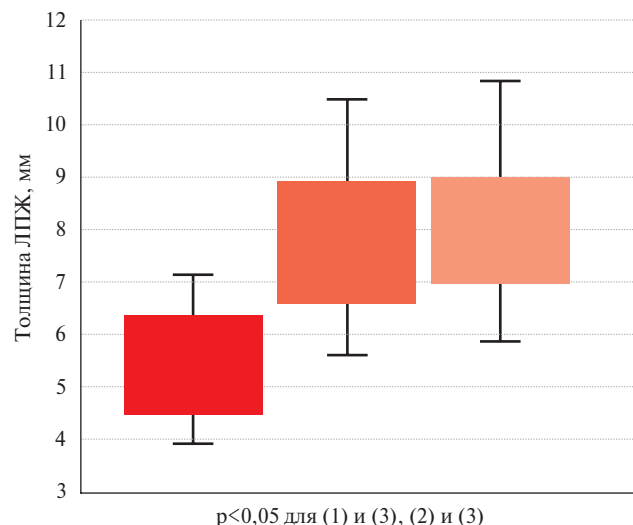
В настоящей работе среднее значение МДЛП у больных АГ с персистирующей ФП превышало показатель больных без аритмии в ~3 раза: 2,68 vs 0,95%. Еще более выраженные различия были выявлены ранее при сравнении МДЛП у 61 больного с пароксизмальной ФП и 251 больного без нарушения ритма: 2,87 vs 0,72% [9]. Площадь под кривой (AUC) ошибок для МДЛП, как предиктора ФП, в настоящем исследовании составила 0,994, в вышеупомянутом — 0,956. Столь тесную связь между ФП и МДЛП легко объяснить, если считать, что морфологическим субстратом аритмии служит выраженный фиброз миокарда ЛП, а МДЛП дает ему достаточно точную количественную оценку [5]. Представленные результаты позволяют рассматривать МДЛП в качестве весьма перспективного диагностического маркера ФП, позволяющего отбирать пациентов с высоким риском ФП для направления на длительное мониторирование электрокардиограммы.



- Контрольная группа (1)
- Основная, подгруппа А (2)
- Основная, подгруппа Б (3)

Рис. 3 Средние значения ИМТ в контрольной группе (1) и в двух подгруппах основной группы: подгруппа А (2) — ИМТ не превышает медианное значение, подгруппа Б (3) — ИМТ превышает медианное значение.

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.



- Контрольная группа (1)
- Основная, подгруппа А (2)
- Основная, подгруппа Б (3)

Рис. 4 Средние значения толщины ЛПЖ в контрольной группе (1) и в двух подгруппах основной группы: подгруппа А (2) — ИМТ не превышает медианное значение, подгруппа Б (3) — ИМТ превышает медианное значение.

Примечание: ЛПЖ — левопредсердный жир.

Второе, резко выраженное, различие между обследованными больными касалось толщины ЛПЖ, которая у больных АГ с ФП в среднем была в 1,5 раза больше, чем в альтернативной группе (8,03 vs

5,23 мм). Практически таким же оказалось соотношение объемов ЛПЖ у 68 больных ФП и 34 здоровых лиц ($29,9 \pm 12,1$ vs $20,2 \pm 6,5$ см³) в исследовании Tsao HM, et al. [10].

Вопрос о причинах увеличения количества эпикардиального жира вообще и у больных с ФП, в частности, на сегодняшний день остается открытым. В ряде исследований показана зависимость количества эпикардиального жира от ИМТ, иными словами, от выраженности общего ожирения, однако в других исследованиях такой зависимости не выявлено. Так, в работе Mahajan R, et al. [11] у больных с ФП была выявлена статистически значимая корреляция между ИМТ и объемом ЛПЖ ($r=0,62$; $p=0,002$), а объем ЛПЖ у больных с ожирением (ИМТ ≥ 27 кг/м²) был больше, чем в альтернативной группе (31 ± 11 vs 22 ± 11 мл, $p=0,05$). Однако в работе Tsao HM, et al. [12] не отмечено различий по ИМТ между больными с ФП и здоровыми лицами ($25,21 \pm 2,95$ и $24,97 \pm 3,14$ кг/м², $p=0,404$), в то время как объем ЛПЖ у них существенно различался ($29,85 \pm 10,14$ vs $21,46 \pm 5,81$ см³) ($p<0,001$).

В настоящем исследовании также не выявлено влияния ИМТ на толщину ЛПЖ, но у больных с ФП отмечена достаточно тесная корреляция между толщиной ЛПЖ и МДЛП ($R^2=0,581$). Поскольку МДЛП является маркером предсердного фиброза [4, 5], выявленную корреляционную связь можно считать проявлением взаимосвязи между количеством ЛПЖ и выраженностью фиброза миокарда ЛП. Причем, судя по представленным в литературе данным, возможны два варианта причинно-следственных отношений, стоящих за взаимосвязью между эпикардиальным жиром и фиброзом ЛП.

С одной стороны, отсутствие соединительнотканной границы между миокардом и эпикардиальным жиром создает предпосылки для жировой инфильтрации миокарда и паракринного действия продуцируемых адипоцитами биологически активных веществ, ведущих к развитию фиброза миокарда ЛП [13–17]. С другой стороны, избыточное отложение ЛПЖ при ФП может быть обусловлено тахисистолией [18] и гемодинамической перегрузкой ЛП, ведущей к гиперпродукции предсердного натрийуретического пептида, обладающего выраженным адипогенным действием [19].

Обе гипотезы позволяют объяснить взаимосвязь между толщиной ЛПЖ и МДЛП у больных с ФП, но не дают ответа на вопрос о причинах появления резко выраженных различий в толщине ЛПЖ и МДЛП между больными АГ с ФП и без таковой. Этот вопрос требует отдельного изучения.

Ограничения исследования. Оценивая результаты настоящего исследования, необходимо учитывать две его особенности: во-первых, использование невалидированного метода оценки количества

ЛПЖ, во-вторых, способ формирования контрольной группы, не гарантирующий ее репрезентативность по отношению к генеральной совокупности больных АГ без ФП.

Толщина МПП, измеренная при трансторакальном исследовании, ранее уже использовалась для оценки количества ЛПЖ и продемонстрировала тесную связь с функциональным состоянием ЛП у здоровых лиц [20] и с риском рецидива аритмии после катетерной аблации у больных с ФП [21]. Данных об использовании с этой целью толщины левого бокового гребня, который также является депо эпикардиального жира, в литературе не представлено. Использование среднего значения толщины указанных структур позволяет, на наш взгляд, получить более точную оценку количества ЛПЖ. Выявленные в настоящем исследовании взаимосвязи толщины ЛПЖ с ФП и МДЛП, позволяют считать, что это предположение не лишено смысла. Тем не менее, для подтверждения связи между объемом и толщиной ЛПЖ необходимо прямое сравнение результатов ЧП-ЭхоКГ и ТТ-ЭхоКГ исследований.

В контрольную группу включали больных АГ без диагностированной ФП, у которых было заподозрено заболевание, требующее проведения ЧП-ЭхоКГ. Несмотря на то, что подозреваемое заболевание не было выявлено, само подозрение на него уже не позволяет считать таких больных "типичными" представителями больных АГ без ФП. Однако по основным характеристикам контрольная группа оказалась вполне сопоставима с группой ранее обследованных больных АГ ($n=251$), у которых при суточном мониторинге электрокардиограммы не было выявлено ФП [9]. Так, средний возраст обследованных равнялся, соответственно, 59,0 и 60,0 годам, доля мужчин — 41,7 и 35,5%, толщина ЛПЖ — 6,25 и 6,70 мм, а МДЛП — 0,95 и 0,72%. Таким образом, несмотря на неслучайный метод отбора больных, контрольная группа может считаться репрезентативной к популяции больных АГ без ФП.

Заключение

У больных АГ с персистирующей ФП, по сравнению с больными без нарушения ритма, значительно больше средние значения толщины ЛПЖ и МДЛП. У больных АГ с ФП увеличение толщины ЛПЖ ассоциируется с возрастанием МДЛП, у больных АГ без нарушения ритма корреляции между толщиной ЛПЖ и МДЛП не отмечено. Влияния ИМТ на толщину ЛПЖ в настоящем исследовании не выявлено.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Role of epicardial adipose tissue in the development of atrial fibrillation in hypertensive patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2707. (In Russ.) Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Брагина А. Е. и др. Роль эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2707. doi:10.15829/1728-8800-2020-2707.
- Leo LA, Paicocchi VL, Schlossbauer SA, et al. The intrusive nature of epicardial adipose tissue as revealed by cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Echogr*. 2019;29(2):45-51. doi:10.4103/jcecho.jcecho_22_19.
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316-25. (In Russ.) Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д. и др. Эпикардиальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):316-25. doi:10.14341/omet12614.
- Watanabe Y, Nakano Y, Hidaka T, et al. Mechanical and substrate abnormalities of the left atrium assessed by 3-dimensional speckle-tracking echocardiography and electroanatomic mapping system in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015;12:490-7. doi:10.1016/j.hrthm.2014.12.007.
- Ciuffo L, Tao S, Ipek EG, et al. Intra-atrial Dyssynchrony During Sinus Rhythm Predicts Recurrence After the First Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(2):310-19. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.028.
- Badano LP, Kolias Th, Muraru D, et al. Standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:591-600. doi:10.1093/ehjci/jeu042.
- Alekhnin MN, Kalinin AO. Value of indicators of longitudinal deformation of the left atrium in patients with chronic heart failure. *Medical alphabet*. 2020;(32):24-9. (In Russ.) Алёхин М. Н., Калинин А. О. Значение показателей продольной деформации левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский алфавит*. 2020;(32):24-9. doi:10.33667/2078-5631-2020-32-24-29.
- Kawakami H, Ramkumar S, Nolan M, et al. Left Atrial Mechanical Dispersion Assessed by Strain Echocardiography as an Independent Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation: A Case-Control Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1268-76.e3. doi:10.1016/j.echo.2019.06.002.
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Epicardial obesity and left atrial mechanical dispersion in hypertensive patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(3):3513. (In Russ.) Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д. и др. Эпикардиальное ожирение и механическая дисперсия левого предсердия у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(3):3513. doi:10.15829/1728-8800-2024-3513.
- Tsao HM, Hu WC, Wu MH, et al. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. *Am J Cardiol*. 2011;107:1498-503. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.027.
- Mahajan R, Nelson A, Pathak RK, et al. Electroanatomical remodeling of the atria in obesity. Impact of adjacent epicardial fat. *J Am Coll Cardiol EP*. 2018;4:1529-40. doi:10.1016/j.jacep.2018.08.014.
- Tsao HM, Hu WC, Tsai PH, et al. The abundance of epicardial adipose tissue surrounding left atrium is associated with the occurrence of stroke in patients with atrial fibrillation. *Medicine*. 2016;95(14):1-8. doi:10.1097/MD.0000000000003260.
- Golukhova EZ, Gromova OI, Bulaeva NI, et al. Epicardial Fat and Atrial Fibrillation: the Role of Profibrinogenic Mediators. *Kardiologiia*. 2018;58(7):59-65. (In Russ.) Голухова Е. З., Громова О. И., Булаева Н. И. и др. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов. *Кардиология*. 2018;58(7):59-65. doi:10.18087/cardio.2018.7.10145.
- Zaslavskaya EL, Ionin VA, Nifontov SE, et al. Are epicardial adipose tissue and transforming growth factor beta1 risk factors of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome? "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018;24(3):281-92. (In Russ.) Заславская Е. Л., Ионин В. А., Нифонтов С. Е. и др. Эпикардиальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? *Артериальная гипертензия*. 2018;24(3):281-92. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292.
- Ionin VA, Barashkova EI, Pavlova VA, et al. What is the role of profibrogenic and proinflammatory factors in developing atrial fibrillation associated with metabolic syndrome components? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4752. (In Russ.) Ионин В. А., Барашкова Е. И., Павлова В. А. и др. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4752. doi:10.15829/1560-4071-2021-4752.
- Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: what biomarkers should be used in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4579. (In Russ.) Ионин В. А., Заславская Е. Л., Барашкова Е. И. и др. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4579. doi:10.15829/1560-4071-2021-4579.
- Ionin VA, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. (In Russ.) Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л. и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4343. doi:10.15829/1560-4071-2021-4343.
- Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, electroanatomical and structural remodeling of the atria as consequence of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1-11. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.058.
- Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, et al. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114:e771-80. doi:10.1073/pnas.1610968114.
- Lai YH, Yun CH, Su CH, et al. Excessive interatrial adiposity is associated with left atrial remodeling, augmented contractile performance in asymptomatic population. *Echo Res Pract*. 2016;3:5-16. doi:10.1530/ERP-15-0031.
- Lim HE, Na NO, Im SI, et al. Interatrial septal thickness as a marker of structural and functional remodeling of the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Korean J Intern Med*. 2015;30:808-20. doi:10.3904/kjim.2015.30.6.808.

Галектин-3 и структурно-функциональные параметры левого желудочка при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической болезнью почек

Фатеев С.С.¹, Оранжереева В.Н.², Федулов В.К.¹, Коваленко Е.В.², Маркова Л.И.²,
Белая О.Л.²

¹ФГКУ "Центральный клинический военный госпиталь". Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить связь уровня галектина-3 (Gal-3) со структурно-функциональными параметрами левого желудочка (ЛЖ) при ишемической болезни сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III функционального класса (ФК) (по NYHA) в сочетании и без сахарного диабета 2 типа (СД2) и хронической болезни почек (ХБП).

Материал и методы. Обследовано 120 пациентов (мужчин — 68,3%) с ИБС и ХСН I-III ФК, разделенных на 3 группы: 1 группа — пациенты без СД2 и ХБП (n=40), 2 группа — с ХБП без СД2 (n=40), 3 группа — с СД2 и ХБП (n=40). Уровень Gal-3 определяли иммуноферментным методом, глобальную продольную деформацию (GLS) ЛЖ — методом speckle tracking.

Результаты. У пациентов с ИБС и ХБП, в т.ч. с СД2, Gal-3 был выше (p=0,048): в 1 группе — 12,55 [10,60;23,05], во 2 группе — 16,60 [11,75;23,95], в 3 — 16,90 [11,90;25,15] нг/мл и более тесно коррелировал с объемными показателями, фракцией выброса ЛЖ и отношением ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца (E/e'). Диастолическая дисфункция (ДД) 2 ст. в 1 группе была у 10%, во 2 — у 47,5%, в 3 — у 60% пациентов. По GLS группы не различались (p=0,087).

Заключение. Повышение концентрации Gal-3 с утяжелением ХСН и корреляционные связи уровня биомаркера с объемными

показателями, индексированная масса миокарда ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, GLS и диастолическая дисфункция свидетельствуют о его важной роли в развитии ремоделирования и фиброза миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, галектин-3, продольная деформация, диастолическая дисфункция.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 08/09-2023

Рецензия получена 11/09-2023

Принята к публикации 01/11-2023



Для цитирования: Фатеев С.С., Оранжереева В.Н., Федулов В.К., Коваленко Е.В., Маркова Л.И., Белая О.Л. Галектин-3 и структурно-функциональные параметры левого желудочка при ишемической болезни сердца в сочетании с хронической болезнью почек. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3729. doi:10.15829/1728-8800-2024-3729. EDN FSUSQX

Galectin-3 and structural and functional left ventricular characteristics in coronary artery disease in combination with chronic kidney disease

Fateev S.S.¹, Oranzhereeva V.N.², Fedulov V.K.¹, Kovalenko E.V.², Markova L.I.², Belaya O.L.²

¹Central Clinical Military Hospital. Moscow; ²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Moscow, Russia

Aim. To evaluate the relationship between the level of galectin-3 (Gal-3) and left ventricular (LV) structural and functional characteristics in coronary artery disease (CAD) with NYHA class I-III heart failure (HF) with and without type 2 diabetes (T2D) and chronic kidney disease (CKD).

Material and methods. We examined 120 patients (men — 68,3%) with coronary artery disease and class I-III HF, divided into 3 groups: group 1 — patients without T2D and CKD (n=40), group 2 — with CKD without T2D (n=40), group 3 — with T2D and CKD (n=40). The Gal-3 level was determined using the enzyme immunoassay, and LV global

longitudinal strain (GLS) was determined using the speckle tracking method.

Results. In patients with coronary artery disease and CKD, including T2D, Gal-3 was higher (p=0,048) (in group 1 — 12,55 [10,60;23,05], in group 2 — 16,60 [11,75;23,95], in group 3 — 16,90 [11,90;25,15] ng/ml) and more closely correlated with volume parameters, LV ejection fraction and the ratio of early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity (E/e'). Grade 2 diastolic dysfunction (DD) in group 1 was in 10%, in group 2 — in 47,5%, in group 3 — in 60% of patients. The groups did not differ in GLS (p=0,087).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: olgabelaya64@gmail.com

[Фатеев С.С. — к.м.н., начальник госпиталя, ORCID: 0009-0005-3039-9504, Оранжереева В.Н. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 2, Научно-образовательный институт "Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко", ORCID: 0009-0009-5591-0742, Федулов В.К. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0009-0009-6336-1237, Коваленко Е.В. — к.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Научно-образовательный институт "Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко", ORCID: 0000-0001-9202-3522, Маркова Л.И. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Научно-образовательный институт "Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко", ORCID: 0000-0002-3396-9235, Белая О.Л. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Научно-образовательный институт "Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко", ORCID: 0000-0002-5256-3580].

Conclusion. An increase in Gal-3 concentration with worsening HF and correlations between the biomarker level and volume parameters, LV mass index, LV ejection fraction, GLS and diastolic dysfunction indicate its important role in the development of myocardial remodeling and fibrosis.

Keywords: coronary artery disease, chronic kidney disease, galectin-3, longitudinal strain, diastolic dysfunction.

Relationships and Activities: none.

Fateev S. S. ORCID: 0009-0005-3039-9504, Oranzhereeva V. N. ORCID: 0009-0009-5591-0742, Fedulov V. K. ORCID: 0009-0009-6336-1237, Kovalenko E. V. ORCID: 0000-0001-9202-3522, Markova L. I. ORCID: 0000-0002-3396-9235, Belaya O. L.* ORCID: 0000-0002-5256-3580.

*Corresponding author:
olgabelaya64@gmail.com

Received: 08/09-2023

Revision Received: 11/09-2023

Accepted: 01/11-2023

For citation: Fateev S. S., Oranzhereeva V. N., Fedulov V. K., Kovalenko E. V., Markova L. I., Belaya O. L. Galectin-3 and structural and functional left ventricular characteristics in coronary artery disease in combination with chronic kidney disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3729. doi:10.15829/1728-8800-2024-3729. EDN FSUSQX

ДД — диастолическая дисфункция, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, Ме — медиана, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, СН-сФВ — СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, СН-пФВ — СН с промежуточной фракцией выброса ЛЖ, СН-нФВ — СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ШОКС — шкала оценки клинического состояния при ХСН, ЭхоКГ — эхокардиография, Е/А — отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ, Е/е' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца, Gal-3 — галектин-3, GLS — global longitudinal strain (глобальная продольная деформация), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Галектин-3 (Gal-3) играет существенную роль в развитии фиброза и ремоделирования сердца и других органов.
- Имеются корреляционные связи сывороточной концентрации Gal-3 с рядом структурно-функциональных параметров миокарда левого желудочка (ЛЖ) и нарушением функции почек у больных ишемической болезнью сердца, осложненных хронической сердечной недостаточностью.

Что добавляют результаты исследования?

- Уровень сывороточного Gal-3 увеличивается с нарастанием функционального класса хронической сердечной недостаточности и наличием у пациента хронической болезни почек.
- Концентрация Gal-3 коррелирует с объемными показателями ЛЖ, фракцией выброса ЛЖ, диастолической дисфункцией и глобальной продольной деформацией ЛЖ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Galectin-3 (Gal-3) plays an essential role in fibrosis and remodeling of the heart and other organs.
- There are correlations between the serum concentration of Gal-3 and a number of structural and functional left ventricular (LV) parameters and renal dysfunction in patients with coronary artery disease complicated by heart failure.

What might this study add?

- Serum Gal-3 levels increase with higher heart failure class and chronic kidney disease.
- Gal-3 concentrations correlate with LV volume parameters, LV ejection fraction, diastolic dysfunction, and LV global longitudinal strain.

Введение

В последние годы внимание ученых и врачей привлекает изучение роли различных биомаркеров в профилактике и диагностике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Продолжается поиск "идеального" биомаркера, способного помочь в персонифицированной оценке риска и определении стратегии лечения внутренних болезней. Одним из изучаемых биомаркеров при ССЗ является галектин-3 (Gal-3). Это β -галактозидсвязывающий белок, участвующий в регуляции ряда клеточных

функций: роста, пролиферации, апоптоза, дифференцировки, клеточной адгезии и восстановления тканей. Gal-3 играет существенную роль в регуляции межклеточных взаимодействий, оказывает влияние на иммунитет и воспаление [1, 2]. Благодаря своей полифункциональности он участвует в патогенезе различных заболеваний: патологии сердца, почек, печени, играя существенную роль в развитии их фиброза и ремоделирования [1]. Было показано, что повышение риска неблагоприятных исходов при хронической сердечной недоста-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, Ме [Q25; Q75], абс. (%)

Показатель	Группа 1 (ИБС+ХСН) (n=40)	Группа 2 (ИБС+ХСН+ХБП) (n=40)	Группа 3 (ИБС+ХСН+ХБП+СД2) (n=40)	p
Возраст, годы	64 [59,5;66]	65 [63;66]	67 [64,5;67,5]	0,013
Пол (М/Ж)	30 (75)/10 (25)	26 (65)/14 (35)	26 (65)/14 (35)	0,543
Курение	10 (25)	7 (17,5)	8 (20)	0,704
Отягощенная по ИБС наследственность	22 (55)	18 (45)	26 (65)	0,201
Стенокардия I ФК	3 (7,5)	5 (12,5)	4 (10)	0,759
Стенокардия II ФК	28 (70)	24 (60)	22 (55)	0,376
Стенокардия III ФК	2 (5)	4 (10)	3 (7,5)	0,700
ОИМ в анамнезе	9 (22,5)	20 (50)	14 (35)	0,038
ОНМК в анамнезе	4 (10)	4 (10)	2 (5)	0,649
ХСН I ФК (по NYHA)	21 (52,5)	15 (37,5)	9 (22,5)	0,022
ХСН II ФК (по NYHA)	17 (42,5)	15 (37,5)	22 (55)	0,272
ХСН III ФК (по NYHA)	2 (5)	10 (25)	9 (22,5)	0,038
СН-сФВ ЛЖ	38 (95)	32 (80)	30 (75)	0,045
СН-пФВ ЛЖ	2 (5)	4 (10)	4 (10)	0,700
СН-нФВ ЛЖ	0	4 (10)	6 (15)	0,046
Стентирование коронарных артерий в анамнезе	12 (30)	21 (52,5)	14 (35)	0,098
АКШ в анамнезе	1 (2,5)	0	4 (10)	0,068
ФП	5 (12,5)	12 (30)	15 (37,5)	0,036
ГБ	40 (100)	40 (100)	40 (100)	1,000
Ожирение	20 (50)	11 (27,5)	17 (42,5)	0,114
ШОКС	3 [3;5]	5 [3;6]	5,5 [3;6]	0,002
ТШХ, м	430 [390;462,5]	380 [310;450]	385 [310;415]	0,007
иАПФ/БРА	39 (97,5)	37 (92,5)	36 (90)	0,395
АРНИ	1 (2,5)	3 (7,5)	4 (10)	0,394
β-адреноблокаторы	37 (92,5)	36 (90)	35 (87,5)	0,759
Блокаторы кальциевых каналов	18 (45)	28 (70)	33 (82,5)	0,002
Антиагреганты	36 (90)	28 (70)	27 (67,5)	0,037
Антикоагулянты	5 (12,5)	12 (30)	15 (37,5)	0,036
Статины	37 (92,5)	40 (100)	39 (97,5)	0,166
АМК	25 (62,5)	32 (80)	26 (65)	0,189
Петлевые диуретики	2 (5)	8 (20)	10 (25)	0,045
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	5 (12,5)	9 (22,5)	28 (70)	<0,001

Примечание: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМК — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, М/Ж — мужчины/женщины, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТШХ — тест 6-мин. ходьбы, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СН-сФВ — сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), СН-пФВ ЛЖ — СН с промежуточной ФВ ЛЖ, СН-нФВ ЛЖ — СН с низкой ФВ ЛЖ, ШОКС — шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН.

точности (ХСН) связано с повышением концентраций сывороточного Gal-3 [3]. В ряде исследований у больных ХСН была продемонстрирована обратная зависимость между уровнем Gal-3, креатинина и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [4-6], что предполагает вероятность применения Gal-3 — кардиоспецифического маркера фиброза — в диагностике нарушений функции почек у больных

ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненных ХСН.

Известно, что совместное использование биомаркерной стратегии и визуализации миокарда представляет важным для оценки ремоделирования при ХСН, в т.ч. у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая болезнь почек (ХБП), которые

могут ассоциироваться с большей выраженностью фиброза у пациентов с ИБС и ХСН.

Глобальная продольная деформация (GLS) является относительно новым эхокардиографическим параметром, с помощью которого оценивается сократительная способность левого желудочка (ЛЖ). Является закономерным предположить взаимосвязь между GLS и процессами фиброобразования, что подтверждается в различных исследованиях, в т.ч. при сравнении методики speckle tracking с магнитно-резонансной томографией с использованием гадолиния. Показано, что GLS может с хорошей чувствительностью и специфичностью выявлять фиброзные изменения в миокарде [7], поэтому изучение взаимосвязей между данным параметром и маркерами фиброза, одним из которых является Gal-3, становится актуальным.

Материал и методы

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) 17.11.2022г (протокол № 11-22). Обследовано 120 пациентов обоего пола в возрасте 51-70 лет, медиана (Ме) возраста 65 [63;67] лет с ИБС (стенокардия напряжения/постинфарктный кардиосклероз), ХСН I-III функционального класса (ФК) (по NYHA — New-York Heart Association), разделенных на 3 группы в зависимости от наличия СД2 и ХБП. В 1 группу включено 40 пациентов без сопутствующего СД2 и ХБП, Ме возраста 64 [59,5;66] года, во 2 группу 40 пациентов с сопутствующей ХБП без СД2, Ме возраста 65 [63;66] лет, в 3 — 40 больных СД2 типа 1 и ХБП, Ме возраста — 67 [64,5;67,5], подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Контролем служили показатели 20 условно здоровых пациентов, Ме возраста 61 [57;64]. Все пациенты последовательно госпитализированы в кардиологическое или эндокринологическое отделения Федерального государственного казенного учреждения "Центральный клинический военный госпиталь" (ФГКУ ЦКВГ) для планового обследования и лечения.

Диагноз ИБС, ХСН и ХБП устанавливался на основании действующих на момент обследования клинических рекомендаций [8-10]. Наличие ХСН подтверждалось данными анамнеза, физического обследования с использованием шкалы оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС), результатов эхокардиографии (ЭхоКГ) и уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 нг/мл при поступлении [9]. Из 120 включенных в исследование пациентов ХСН I ФК была выявлена у 45 (37,5%) человек, II ФК у 54 (45%), ФК III — у 21 (17,5%) человека. Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ≥50% (СН-сФВ) отмечена у 100 (83,33%) пациентов, СН с промежуточной ФВ ЛЖ от 40 до 49% (СН-пФВ ЛЖ) у 10 (8,33%) пациентов, СН с низкой ФВ ЛЖ (<40%) (СН-нФВ) — у 10 (8,33%) (таблица 1).

У включенных в исследование пациентов снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² сохранялось в течение ≥3 мес.

Критериями не включения являлись острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), острое почечное повреждение, COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019), перенесенные менее чем за 6 мес. до начала исследования, злокачественные новообразования, ХБП 5 стадии. Больным при поступлении была назначена базисная терапия в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, и основные группы лекарственных препаратов, которые пациенты получали амбулаторно, представлены в таблице 1.

Стандартное обследование включало осмотр, оценку по шкале ШОКС, клинический, биохимический анализы крови, анализ мочи. Методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сыворотке крови определяли уровень Gal-3 с помощью набора RayBio® Human Galectin-3 ELISA Kit. Проводилась электрокардиография (ЭКГ), тест 6-мин. ходьбы (ТШХ), ЭхоКГ с определением основных структурно-функциональных параметров сердца и выраженности диастолической дисфункции (ДД). GLS ЛЖ определялась методом speckle tracking. Для расчета СКФ и стадии ХБП использовалась формула СКД-EPI [10]. Все исследования выполнялись в лаборатории и отделении функциональной диагностики ФГКУ ЦКВГ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ IBM SPSS "Statistics 12". Данные представляли в виде Ме и интерквартильного размаха (Q25;Q75). Нормальность распределения определяли с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для оценки однородности дисперсий переменных проводился тест Левена. При сравнении 3 групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для параметров с нормальным распределением и критерий Краскела-Уоллиса для параметров с распределением, отличным от нормального. Если в результате проведенного анализа выявлялись достоверные различия между группами ($p < 0,05$), то проводилось попарное сравнение групп (*post-hoc* анализ): применялся критерий Тьюка в случае нормального распределения признака и критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони при распределении признака, отличном от нормального. При анализе качественных признаков проводился анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи оценивалась как слабая при показателе <0,25, как средняя — от 0,25 до 0,75, как сильная >0,75. Величина значимости различий устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 2 представлены основные лабораторные показатели обследуемых пациентов. Во всех группах больных ИБС уровни Gal-3 были выше таковых в контроле ($p < 0,001$), где Ме Gal-3 составила 6,55 [4,9;7,2] нг/мл. Между обследуемыми группами выявлены значимые различия в концентрации Gal-3 и NT-proBNP (таблица 2), причем оба показателя были наибольшими при СД2 и ХБП (3 груп-

Таблица 2

Лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Группа 1 (ИБС+ХСН) (n=40)	Группа 2 (ИБС+ХСН+ХБП) (n=40)	Группа 3 (ИБС+ХСН+ХБП+СД2) (n=40)	p
Галектин-3, нг/мл	12,55 [10,60;23,05]	16,60 [11,75;23,95]	16,90 [11,90;25,15]	0,048
NT-proBNP, пг/мл	440 [355;665]	490 [360;820]	680 [500;980]	0,001
Общий ХС, ммоль/л	4,44 [3,88;5,09]	3,92 [3,39;4,67]	4,19 [3,51;5,20]	0,242
ТГ, ммоль/л	1,70 [1,17;2,12]	1,46 [1,00;1,74]	1,70 [1,49;2,37]	0,029
ХС ЛНП, ммоль/л	2,70 [1,97;3,23]	2,75 [1,96;3,15]	2,55 [1,69;3,61]	0,898
ХС ЛВП, ммоль/л	0,97 [0,87;1,20]	0,83 [0,72;1,00]	0,90 [0,77;1,05]	0,022
Гемоглобин, г/л	134 [115,5;144]	117 [105,5;134,5]	115,5 [103,5;124,5]	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,15 [4,65;5,70]	5,15 [4,60;5,70]	7,45 [6,75;8,00]	<0,001
HbA _{1C} , %	5,9 [5,3;6,3]	5,9 [5,2;6,3]	7,2 [6,9;7,55]	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	83,00 [73,65;94,45]	126,20 [112,35;139,10]	119,25 [108,45;142,00]	<0,001
СКФ (СКД-ЕР), мл/мин/1,73 м ²	78,5 [71,0;91,7]	48,0 [44,0;53,7]	49,2 [41,7;54,6]	<0,001

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1C} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

ЭхоКГ параметры пациентов, включенных в исследование, Ме [Q25;Q75]

Показатель	Группа 1 (ИБС+ХСН) (n=40)	Группа 2 (ИБС+ХСН+ХБП) (n=40)	Группа 3 (ИБС+ХСН+ХБП+СД2) (n=40)	p
Объем ЛП, мл	57 [49,0;67,0]	64,5 [54;91]	66 [56;84]	0,015
ИОЛП, мл/м ²	28,25 [25,1;32,05]	32,40 [24,85;41,00]	32,05 [28,90;40,70]	0,001
МЖП, см	1,3 [1,2;1,4]	1,3 [1,2;1,4]	1,3 [1,2;1,5]	0,320
ЗСЛЖ, см	1,2 [1,1;1,3]	1,2 [1,1;1,2]	1,2 [1,2;1,4]	0,023
КДР, см	4,9 [4,6;5,1]	4,85 [4,5;5,4]	5,15 [4,7;5,8]	0,182
КСР, см	3,15 [2,85;3,4]	3,2 [2,9;3,5]	3,2 [2,95;3,95]	0,319
КДО ЛЖ, мл	113,71 [96,42;125,22]	108,86 [92,45;140,77]	123,81 [94,60;160,11]	0,357
КСО ЛЖ, мл	52,14 [41,68;58,61]	53,64 [41,31;64,53]	53,22 [43,22;75,30]	0,551
ММ ЛЖ, г	266,75 [233,8;317,9]	279,75 [243,3;338,95]	302,95 [248,8;378,15]	0,088
ИММ ЛЖ, г/м ²	132,35 [110,85;155,25]	147,2 [125,4;167,8]	154,45 [124,95;180,85]	0,022
ФВ, %	56 [54;57,5]	55 [51,5;56]	55 [49;57,5]	0,108
Пик Е, см/с	62,25 [58,05;68,00]	68,65,45 [55,85;88,80]	84,15 [61,05;91,55]	0,010
Пик А, см/с	81,3 [77,9;88,4]	69,4 [60,0;78,0]	72,35 [64,3;80,2]	<0,001
Е/А	0,75 [0,68;0,79]	0,77 [0,74;1,43]	0,77 [0,72;1,38]	0,028
Е/е'	8,56 [7,86;9,69]	10,27 [7,93;14,51]	13,53 [8,98;14,64]	0,002
GLS, %	-20,45 [-21,80;-16,20]	-17,65 [-21,60;-14,75]	-16,80 [-20,70;-15,00]	0,087

Примечание: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка (ЛЖ), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индексированная масса миокарда ЛЖ, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ — масса миокарда ЛЖ, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиографические, GLS — глобальная продольная деформация, Е/е' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца, Е/А — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ.

па). Показатели Gal-3 в группах 2 и 3 (у пациентов с ХБП) оказались выше таковых в 1 группе (p=0,04 и p=0,03, соответственно), но между собой не раз-

личались (p=0,89). Концентрация NT-proBNP у пациентов с СД2 и ХБП оказалась значимо выше таковой в группе 1 (p<0,001) и группе 2 (p=0,008),

различия между которыми не выявлены ($p=0,441$). Значимые различия в группах наблюдения выявлены в показателях глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), креатинина и СКФ, что объясняется наличием сопутствующей патологии — СД2 и ХБП (таблица 2). Различий в СКФ и уровне гемоглобина между 2 и 3 группами не было ($p=0,690$). Выявлена слабая значимая обратная корреляция между уровнем Gal-3 и СКФ в общей выборке из 120 пациентов ($r=-0,261$, $p<0,05$).

При анализе концентрации Gal-3 у 120 пациентов с различным ФК ХСН обнаружены значимые различия ($p<0,001$), которые определялись и при попарном сравнении показателя в группах. Концентрация Gal-3 у пациентов с ХСН I ФК составила 11,4 [10,8;14,2] нг/мл, II ФК — 17,25 [12,9;25,4] нг/мл, III ФК — 24,9 [19,9;32,9] нг/мл. Уровень Gal-3 был значимо выше у больных со II ФК ХСН по сравнению с таковым у больных с I ФК ХСН ($p<0,001$), и значимо ниже, чем у пациентов с ХСН III ФК ($p=0,006$). Различия в показателях биомаркера в группах пациентов с I и III ФК ХСН также были достоверны при $p<0,001$ (рисунок 1). Уровень Gal-3 у пациентов, перенесших ОИМ, в каждой группе был значимо выше такового при отсутствии ОИМ в анамнезе ($p=0,045$ в 1 группе, $p=0,007$ во 2 группе, $p=0,025$ в 3 группе). Межгрупповые различия в уровне Gal-3 у больных с ОИМ и без него не выявлены.

Структурно-функциональные показатели пациентов по группам представлены в таблице 3. Между группами были выявлены значимые различия показателей объема левого предсердия (ЛП), индекса объема ЛП (ИОЛП), задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, пиков скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ, отношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ Е/А и отношения ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца Е/е' (таблица 3).

У всех пациентов, включенных в исследование, диагностирована ДД ЛЖ. Максимальное количество пациентов с ДД 2 ст. было в группе 3 — 24 (60%). В 1 группе ДД 2 ст. выявлена у 4 (10%) пациентов, во 2 группе — у 19 (47,5%). При анализе концентрации Gal-3 у 120 включенных в исследование больных выявлено, что его Ме у пациентов с ДД 1 ст. составила 13,1 [10,9;17,1] нг/мл и была значимо меньше таковой у пациентов с ДД 2 ст. — 21,6 [16,4;29,8] нг/мл ($p=0,0000$). Значимых различий уровня Gal-3 у пациентов с разной степенью ДД в 1 группе больных ИБС и ХСН не выявлено ($p=0,857$), хотя при ДД 1 ст. он составил 12,55 [10,8;20,55] нг/мл, а при ДД 2 ст. был выше — 17,0 [8,7;24,8] нг/мл. Во 2 группе Ме Gal-3 при ДД 1 ст. составила 13,1 [11,0;15,9] нг/мл, при ДД 2 ст. — 21,6 [17,3;30,0] нг/мл

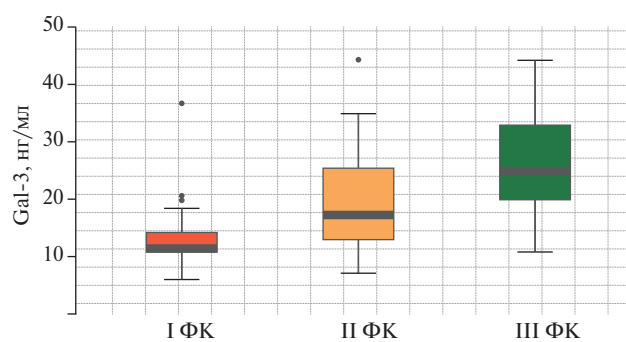


Рис. 1 Уровень Gal-3 в зависимости от ФК ХСН по классификации NYHA ($p<0,001$).

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, Gal-3 — галектин-3, NYHA — New York Heart Association.

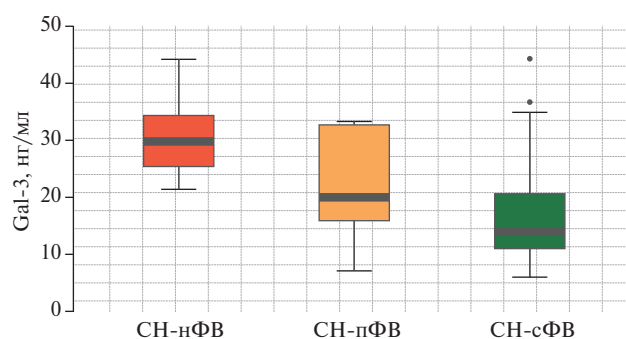


Рис. 2 Уровень Gal-3 в зависимости от фенотипа ХСН ($p<0,001$).

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность, СН-нФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СН-пФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СН-сФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, Gal-3 — галектин-3.

($p=0,0004$), в 3 группе — 13,3 [11,0;16,45] и 21,5 [16,4;29,95] нг/мл, соответственно ($p=0,004$).

Уровень Gal-3 у больных с различным фенотипом ХСН был неодинаков: у 100 пациентов с СН-сФВ Ме составила 13,95 [11,0;20,65] нг/мл, у 10 пациентов с СН-пФВ ЛЖ — 22,45 [15,9;32,9] нг/мл, у 10 больных с СН-нФВ — 29,55 [25,4;33,1] нг/мл ($p<0,001$) (рисунок 2). Значимых различий концентраций Gal-3 у пациентов с СН-сФВ (12,55 [10,8;23,7] нг/мл) и СН-пФВ (10,8 [7,1;14,5] нг/мл) в 1 группе из-за несоответствия размеров выборки не выявлено. Во 2 и 3 группах различия уровней Gal-3 между тремя подгруппами с различными фенотипами СН обнаружены ($p=0,003$ для обеих групп). Ме Gal-3 во 2 и 3 группе у больных с СН-сФВ составила 15,8 [11;20,25] нг/мл и 15,2 [11;19,8] нг/мл, с СН-пФВ 33,0 [24,3;34,45] нг/мл и 22,45 [18,2;28,9] нг/мл, с СН-нФВ — 27,35 [23,95;36,75] нг/мл и 29,95 [25,4;33,1] нг/мл, соответственно.

Во всех группах и в общей выборке отмечались средней силы связи между Gal-3 и объемом ЛП, ИОЛП, а также GLS. У пациентов с ХБП (группы

Таблица 4

Корреляционная взаимосвязь между уровнем Gal-3 и ЭхоКГ параметрами пациентов в группах

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена, * $p < 0,05$			
	Группа 1 (ИБС+ХСН) ($n=40$)	Группа 2 (ИБС+ХСН+ХБП) ($n=40$)	Группа 3 (ИБС+ХСН+ХБП+СД2) ($n=40$)	Общая выборка ($n=120$)
Объем ЛП, мл	0,429*	0,528*	0,615*	0,558*
ИОЛП, мл/м ²	0,396*	0,526*	0,522*	0,512*
МЖП, см	0,381*	0,158	-0,018	0,187*
ЗСЛЖ, см	0,302	0,080	0,045	0,161
КДР, см	0,179	0,610*	0,705*	0,505*
КСР, см	0,207	0,700*	0,660*	0,529*
КДО ЛЖ, мл	0,154	0,616*	0,702*	0,498*
КСО ЛЖ, мл	0,234	0,721*	0,716*	0,558*
ММ ЛЖ, г	0,307	0,298	0,502*	0,392*
ИММ ЛЖ, г/м ²	0,221	0,279	0,381*	0,334*
ФВ, %	-0,229	-0,639*	-0,561*	-0,495*
Пик Е, см/с	0,139	0,460*	0,519*	0,402*
Пик А, см/с	0,130	-0,378*	0,005	-0,120
Е/А	-0,003	0,308	0,169	0,188
Е/е'	0,098	0,385*	0,396*	0,369*
GLS	0,539*	0,701*	0,720*	0,672*

Примечание: ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка (ЛЖ), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индексированная масса миокарда ЛЖ, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, GLS — глобальная продольная деформация, Е/е' — отношение ранней диастолической скорости трансмитрального потока к ранней диастолической скорости движения митрального кольца, Е/А — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ.

2 и 3) и в общей группе 120 больных концентрация Gal-3 коррелировала с конечно-систолическим и конечно-диастолическим размером (КСР и КДР) и объемом (КСО, КДО), ФВ ЛЖ, пиком скорости раннего наполнения ЛЖ (Е), отношением Е/е' (таблица 4).

Выявлены достоверные корреляционные связи между Gal-3 и ДД у пациентов с СН-сФВ в общей выборке — 0,321 ($p < 0,05$) и во 2 группе — 0,531 ($p < 0,05$).

Обсуждение

В настоящее время в качестве стандартизированных диагностических и прогностических биомаркеров для ССЗ используются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и NT-pro-BNP, сердечные тропонины, адипокины и другие [11]. С 2014г Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США включило Gal-3 в список валидированных сердечно-сосудистых биомаркеров. В литературе представлено много работ по изучению взаимосвязи между уровнем Gal-3 и наличием ХСН, а метаанализ 12 исследований (6440 пациентов) показал прогностическое значение Gal-3 для смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти при ХСН [3]. От-

мечено, что среднее значение Gal-3 существенно выше при ХСН, чем в контрольной группе [12, 13]. В настоящем исследовании больные ХСН также достоверно отличались более высокими концентрациями Gal-3 по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Существуют доказательства того, что Gal-3 участвует в патогенезе атеросклероза и ИБС, способствует дифференцировке макрофагов, образованию пенистых клеток, эндотелиальной дисфункции [14]. Li M, et al. определяли взаимосвязь между наличием и тяжестью ИБС и уровнем сывороточного Gal-3, оказавшимся значимо выше у больных ИБС по сравнению со здоровыми [15], что согласуется с результатами настоящей работы.

Свое применение Gal-3 нашел и при ХБП. Более высокие его концентрации могут быть связаны с прогрессированием ХБП, что свидетельствует о потенциально новых механизмах, которые могут способствовать прогрессированию заболевания почек [12].

Подтверждением влияния почечной дисфункции на уровень Gal-3 могут служить полученные нами данные о том, что в группах пациентов с ХБП, независимо от наличия СД2, концентрация биомаркера значимо выше таковой при отсутствии

ХБП (таблица 2), что может объясняться постепенным развитием почечного фиброза у пациентов с ХБП и СД2. Это совпадает с результатами, опубликованными Подзолковым В. И. и др., которые рассматривали Gal-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных ХСН, при этом уровень Gal-3 обратно коррелировал со СКФ ($r=-0,513$, $p<0,05$); при СКФ <60 мл/мин/1,73 м² он был выше, чем при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² ($p<0,05$) [4]. В литературном обзоре Алиевой А. М. и др. [16] показаны результаты ряда исследований, таких как DEAL-HF (Deventer-Alkmaar heart failure project) [5] и HF-ACTION (Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training) [6], также подтвердивших обратную зависимость между Gal-3 и СКФ, независимо от наличия и степени тяжести ХСН. В настоящем исследовании была выявлена слабая, но значимая обратная корреляция между Gal-3 и СКФ в общей выборке из 120 пациентов ($r=-0,261$, $p<0,05$). Наличие СД2 у обследуемых нами больных ИБС и ХСН 3 группы не оказало значимого влияния на сывороточную концентрацию Gal-3 (таблица 2), хотя в исследовании Курлянской Е. К. и др. была отмечена ассоциация высокого уровня Gal-3 с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН и СД2 [17].

При анализе данных ЭхоКГ между группами обследуемых нами пациентов значимых различий в показателях ФВ ЛЖ не обнаружено (таблица 3). При этом выявлена значимая обратная средней силы связь между Gal-3 и ФВ ЛЖ в группах больных ХБП и общей выборке (таблица 4). Данные литературы о взаимосвязи концентрации Gal-3 и ФВ ЛЖ носят противоречивый характер. Так, в работе [4] показано, что на уровень Gal-3 у больных с ХСН большее влияние оказывает степень снижения СКФ, чем нарушение систолической функции ЛЖ. В другой работе отечественных авторов выявлена положительная взаимосвязь между ФВ ЛЖ и средним уровнем Gal-3 ($r=0,45$, $p=0,012$). Он не зависел от тяжести ХСН, и у пациентов с СН-сФВ достоверно превышал таковой при СН-нФВ, что объясняется большей выраженностью миокардиального фиброза при СН-сФВ с ДД ЛЖ [18]. В работе [19] максимальный уровень Gal-3 также отмечался в группе пациентов с СН-сФВ ЛЖ. В крупном исследовании было показано, что концентрация Gal-3 одинакова у пациентов с СН-сФВ и СН-нФВ, хотя повышение Gal-3 приводит к более высокому риску комбинированной конечной точки (смерти от всех причин и госпитализации с СН) у пациентов с СН-сФВ [20]. В нашем исследовании выявлено, что уровень Gal-3 значимо увеличивался по мере нарастания ФК ХСН, а у пациентов с СН-пФВ и СН-нФВ был достоверно выше, чем при СН-сФВ, хотя в исследование было включено существенно меньше пациентов с СН-нФВ. Сред-

няя концентрация Gal-3 в контрольной группе была в 2,1 раза ниже таковой у пациентов с СН-сФВ и в 4,17 раз ниже, чем в группах пациентов с СН-пФВ и СН-нФВ, что подтверждает наличие более выраженных фиброзных изменений с нарастанием тяжести ХСН. Отрицательная корреляционная связь Gal-3 и ФВ ЛЖ у больных с СН-нФВ и СН-пФВ ЛЖ и нарастание концентрации биомаркера с увеличением ФК ХСН выявлена в работе Курбонова А. К. и др. [21]. Нами получены значимые отрицательные корреляционные связи уровня Gal-3 с ФВ ЛЖ в группах больных с ХБП и у всех пациентов, включенных в исследование, где преобладали пациенты с СН-сФВ ЛЖ.

Проведенный корреляционный анализ показал, что между биомаркером фиброза Gal-3, ДД ЛЖ и GLS при ИБС с ХСН имеются достоверные связи, более тесные у пациентов с СД2 и ХБП (таблица 4). Значимые корреляции между уровнем Gal-3 и ДД у пациентов с СН-сФВ выявлены в общей группе 120 больных — 0,321 ($p<0,05$) и во 2 группе — 0,531 ($p<0,05$). У пациентов с СН-нФВ значимых корреляционных связей Gal-3 и ДД не выявлено, вероятно из-за небольшого количества пациентов с данным фенотипом ХСН, включенных в исследование. Кроме того, в настоящей работе, где преобладают пациенты с СН-сФВ, наблюдалась значимая положительная корреляционная связь уровня Gal-3 с E/e', которое является наиболее точным неинвазивным предиктором повышенного давления наполнения ЛЖ. В исследовании Michalski B, et al. также отмечена положительная корреляция Gal-3 с E/e' в группе больных с СН-нФВ, но не с СН-сФВ [22].

Связи между Gal-3 и GLS изучались и выявлялись в различных клинических ситуациях: у пациентов с подострым инфарктом миокарда с сохраненной ФВ [23], при ХСН с сохраненной ФВ [21] и др. При этом у всех пациентов отмечалась нормальная функция почек или умеренное нарушение СКФ (>60 мл/мин/1,73 м²). Более выраженные изменения GLS отмечены в группах с ХБП, в т.ч. в сочетании с СД2 (таблица 3), хотя значимые межгрупповые различия не выявлены. Сила корреляционных связей у больных с ХБП во 2 и 3 группах была больше, чем при ее отсутствии в группе 1.

Выявленные нами и рядом других авторов значимые умеренные корреляционные связи между ИММ ЛЖ в группах больных с ХБП и уровнем Gal-3, избыточная выработка которого в гладкомышечных клетках индуцирует повышенный синтез коллагена I типа [24], а также связи Gal-3 с объемом ЛП, ИОЛП, КСО и КДО подтверждает его роль в развитии ремоделирования и фиброза миокарда, приводящих к развитию ХСН [21, 25].

Однако недавние исследования показали, что экспрессия Gal-3 в миокарде связана с ремоделированием сердца, перегруженного давлением, и может

замедлять гипертрофический ответ, не влияя на выживаемость, дисфункцию и фиброз сердца [26], что требует проведения дальнейших исследований для окончательного установления роли Gal-3 в процессах фиброза и ремоделирования. В настоящее время применимость Gal-3, доказавшего свою перспективность во многих исследованиях, в широкой практике остается ограниченной. Требуется более масштабные работы для определения точных показаний к его использованию. С учетом влияния функции почек и наличия СД2 у пациентов с ИБС и ХСН следует определить точные пороговые значения для каждой клинической ситуации и продолжать изучение диагностической роли Gal-3 изолированно и в мультипанелях с другими биомаркерами.

Заключение

У пациентов с ИБС и ХСН I-III ФК при ХБП (при наличии или отсутствии СД2) определены до-

стоверно более высокие уровни Gal-3, концентрация которого значимо возрастает по мере увеличения ФК ХСН, ухудшении диастолической функции ЛЖ и у пациентов с СН-пФВ и СН-нФВ по сравнению с СН-сФВ ЛЖ. Выявленные корреляционные связи уровня Gal-3 с показателями КСР, КДР и КСО, КДО ЛЖ, ИММ ЛЖ, ФВ ЛЖ и E/e', GLS свидетельствуют о его важной роли в развитии ремоделирования и фиброза миокарда, приводящих к развитию ХСН. Противоречивость литературных данных о значении Gal-3 при различных фенотипах ХСН требует проведения дополнительных исследований в этой области.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *IJMS*. 2018;19:379. doi:10.3390/ijms19020379.
- Dings RPM, Miller MC, Griffin RJ, et al. Galectins as Molecular Targets for Therapeutic Intervention. *Int J Mol Sci*. 2018;19:905. doi:10.3390/ijms19030905.
- Cheng Z, Cai K, Xu C, et al. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:783707. doi:10.3389/fcvm.2022.783707.
- Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Beliaev IG, et al. Galectin-3 as a Marker of Cardiorenal Syndrome in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2): 153-9. (In Russ.) Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В. и др. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(2): 153-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-04.
- Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study *Clin Res Cardiol*. 2010;99(5):323-8. doi:10.1007/s00392-010-0125-y.
- Felker G, Fiuzat M, Shaw M, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(1):72-8. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637.
- Spartera M, Damascelli A, Mozes F, et al. Three-dimensional speckle tracking longitudinal strain is related to myocardial fibrosis determined by late-gadolinium enhancement. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(9):1351-60. doi:10.1007/s10554-017-1115-1.
- 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.) Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология*. 2021;25(5):10-82. doi:10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82.
- Hogas S, Bilha SC, Branisteanu D, et al. Potential novel biomarkers of cardiovascular dysfunction and disease: Cardiotrophin-1, adipokines and galectin-3. *Arch Med Sci*. 2017;4:897-913. doi:10.5114/aoms.2016.58664.
- Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. Prognostic significance of galectin-3 level assessment in metabolic syndrome patients with heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(6): 82-6. (In Russ.) Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. Прогностическое значение определения уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и хронической сердечной недостаточностью. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(6):82-6. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-82-86.
- Gyamdzhyhan KA, Kukes VG, Maksimov ML. Clinical value of determining galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Medical Council*. 2017;(7):63-8. (In Russ.) Гямджян К. А., Кукес В. Г., Максимов М. Л. Клиническая ценность определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский Совет*. 2017;(7):63-8. doi:10.21518/2079-701X-2017-7-63-68.
- Gao Z, Liu Z, Wang R, et al. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2020;5284728. doi:10.1155/2020/5284728.
- Li M, Guo K, Huang X, et al. Association Between Serum Galectin-3 Levels and Coronary Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:818162. doi:10.3389/fcvm.2022.818162.
- Aliyeva AM, Baykova IE, Kislyakov VA, et al. Galectin-3: diagnostic and prognostic value in patients with chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2019;91(9):145-9. (In Russ.) 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. doi:10.26442/00403660.2019.09.000226.
- Kurlianskaya EK, Mrochek AG, Denisevich TL, et al. The Prognostic Role of Biomarkers in Patients with Chronic Heart Failure.

- Kardiologiia. 2020;60(1):16-22. (In Russ.) Курлянская Е. К., Мрочек А. Г., Денисевич Т. Л. и др. Прогностическая роль биомаркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2020;60(1):16-22. doi:10.18087/cardio.2020.1.n882.
18. Dubolazova YuV, Drapkina OM. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):95-101. (In Russ.) Дуболазова Ю. В., Драпкина О. М. Применение галектина-3 и NT-проBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. Российский Кардиологический Журнал. 2017;(1):95-101. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-95-101.
19. Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(4):4957. (In Russ.) Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В. и др. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. Российский кардиологический журнал. 2022;27(4):4957. doi:10.15829/1560-4071-2022-4957.
20. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011;43:60-68. doi:10.3109/07853890.2010.538080.
21. Kurbonov AK, Gadaev AG, Nurillaeva NM, et al. Galectin-3: role in the formation of various hemodynamic phenotypes of heart failure and interaction with some neurohumoral factors. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(7):3476. (In Russ.) Курбонов А. К., Гадаев А. Г., Нуриллаева Н. М. и др. Роль галектина-3 в формировании различных гемодинамических фенотипов хронической сердечной недостаточности и его взаимодействие с некоторыми нейрогуморальными факторами. Российский кардиологический журнал. 2020;25(7):3476. doi:10.15829/1560-4071-2020-3476.
22. Michalski B, Trzciński P, Kupczyńska K, et al. The differences in the relationship between diastolic dysfunction, selected biomarkers and collagen turn-over in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Cardiol J. 2017;24(1):35-42. doi:10.5603/CJ.a2016.0098.
23. Osokina AV, Karetnikova VN, Ryzhenkova SN, et al. Fibrosis biomarkers and global myocardial strain in the diagnosis and prediction of diastolic dysfunction in patients with myocardial infarction and preserved ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4255. (In Russ.) Осокина А. В., Капетникова В. Н., Рыженкова С. Н. и др. Биохимические маркеры фиброза и глобальная деформация миокарда в диагностике и прогнозировании диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4255. doi:10.15829/1560-4071-2021-4255.
24. Calvier L, Miana M, Reboul P, et al. Galectin-3 Mediates Aldosterone-Induced Vascular Fibrosis. Arter Thromb Vasc Biol. 2013;33:67-75. doi:10.1161/ATVBAHA.112.300569.
25. Djordjevic A, Zivkovic M, Stankovic A, et al. Genetic Variants in the Vicinity of LGALS-3 Gene and LGALS-3 mRNA Expression in Advanced Carotid Atherosclerosis: An Exploratory Study. J Clin Lab Anal. 2016;30:1150-7. doi:10.1002/jcla.21996.
26. Frunza O, Russo I, Saxena A, et al. Myocardial galectin-3 expression is associated with remodeling of the pressure-overloaded heart and may delay the hypertrophic response without affecting survival, dysfunction, and cardiac fibrosis. Am J Pathol. 2016;186:1114-27. doi:10.1016/j.ajpath.2015.12.017.

Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клиничко-патогенетические аспекты

Захарьян Е. А., Ушаков А. В.

ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского". Симферополь, Россия

Цель. Определение взаимосвязей уровня нейрегулина-1 (NRG-1) в сыворотке крови с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) и клиничко-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 264 человека, из них 220 пациентов с диагнозом ИБС. Пациентам была выполнена коронароангиография с использованием шкалы SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) и эхокардиографическое исследование. Больные были разделены на группы согласно баллам по шкале SYNTAX: 1 группа — с умеренным атеросклеротическим поражением КА (≤ 22 баллов — 124 человека); 2 группа — с выраженным атеросклерозом КА (23-32 балла — 53 человека); 3 группа — с крайне тяжелым поражением КА (≥ 33 баллов — 43 человека). Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами (44 человека). У всех испытуемых проведено исследование уровня NRG-1 (нг/мл) в сыворотке крови. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0"; достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Получены статистически значимо более высокие показатели NRG-1 в группе контроля в сравнении с пациентами с ИБС ($p < 0,001$). Обнаружена обратная корреляционная связь между концентрацией NRG-1 и выраженностью поражения КА ($p < 0,001$). Выявлено, что уменьшение концентрации NRG-1 ассоциируется с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности ($p < 0,01$) и низкой фракцией выброса левого желудочка ($p < 0,001$). Необходимо отметить достоверность различий показателей NRG-1 между группами пациентов с наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,001$), стенокардией

($p < 0,01$), постоянной формой фибрилляции предсердий ($p < 0,01$), хронической аневризмой левого желудочка ($p < 0,01$) и повторными инфарктами миокарда ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами без данных патологий.

Заключение. Выявленные корреляционные связи между концентрацией NRG-1 и поражением КА, а также клиничко-инструментальными характеристиками пациентов позволяют рассматривать NRG-1 в качестве надежного биомаркера выраженности коронарного атеросклероза и тяжести хронической сердечной недостаточности и могут явиться основой для разработки новых диагностических подходов.

Ключевые слова: нейрегулин-1, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сердечная недостаточность, биомаркер.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Поступила 12/10-2023

Рецензия получена 04/12-2023

Принята к публикации 11/12-2023



Для цитирования: Захарьян Е. А., Ушаков А. В. Уровень нейрегулина-1 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца: клиничко-патогенетические аспекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3776. doi:10.15829/1728-8800-2024-3776. EDN YAVXRD

Serum levels of neuregulin-1 in patients with coronary artery disease: clinical and pathogenetic aspects

Zakharyan E. A., Ushakov A. V.

Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol, Russia

Aim. To determine the relationship between the serum level of neuregulin-1 (NRG-1) and the severity of coronary artery (CA) atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study included 264 people, of which 220 were patients diagnosed with coronary CAD. The patients underwent coronary angiography using the Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) score and echocardiography. The patients were divided into groups according

to SYNTAX score: group 1 — with moderate CA atherosclerosis (≤ 22 ($n=124$); group 2 — with severe CA atherosclerosis (23-32) ($n=53$); group 3 — with extremely severe CA atherosclerosis (≥ 33) ($n=43$). Group 4 was represented by healthy volunteers ($n=44$). All subjects underwent a study of the serum NRG-1 (ng/ml) level. Statistical processing of the results was carried out using Statistica 10.0 software. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. Significantly higher NRG-1 values were obtained in the control group compared to patients with CAD ($p < 0,001$). An inverse correlation

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: locren@yandex.ru

[Захарьян Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, ORCID: 0000-0002-7384-9705, Ушаков А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского, ORCID: 0000-0002-7020-4442].

was found between the NRG-1 concentration and the severity of CA atherosclerosis ($p<0,001$). A decrease in NRG-1 concentration is associated with a high functional class of = heart failure ($p<0,01$) and low left ventricular ejection fraction ($p<0,001$). The significance of NRG-1 differences between groups of patients with a history of myocardial infarction ($p<0,001$), angina pectoris ($p<0,01$), permanent atrial fibrillation ($p<0,01$), chronic left ventricular aneurysm ($p<0,01$) and repeated myocardial infarction ($p<0,05$) in comparison with patients without these pathologies.

Conclusion. The identified correlations between the NRG-1 concentration and CAD, as well as the clinical and paraclinical characteristics of patients, makes it possible to consider NRG-1 as a reliable biomarker of CA and heart failure severity and may form the basis for the development of novel diagnostic approaches.

Keywords: neuregulin-1, coronary artery disease, atherosclerosis, heart failure, biomarker.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053>.

Zakharyan E. A. * ORCID: 0000-0002-7384-9705, Ushakov A. V. ORCID: 0000-0002-7020-4442.

*Corresponding author:
locren@yandex.ru

Received: 12/10-2023

Revision Received: 04/12-2023

Accepted: 11/12-2023

For citation: Zakharyan E. A., Ushakov A. V. Serum levels of neuregulin-1 in patients with coronary artery disease: clinical and pathogenetic aspects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1): 3776. doi:10.15829/1728-8800-2024-3776. EDN YAVXRD

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — СН с низкой фракцией выброса, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая СН, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, ErbB (от англ. Epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста, NRG (от англ. neuregulin) — нейрегулин, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Нейрегулин-1 (NRG-1) является плеiotропным фактором, влияющим на различные физиологические и патофизиологические процессы в организме.
- Существуют работы, изучающие уровень NRG-1 при развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Исследование связи NRG-1 с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца позволяют рассматривать данный показатель как возможный прогностический биомаркер и потенциальный терапевтический агент.

Key messages

What is already known about the subject?

- Neuregulin-1 (NRG-1) is a pleiotropic factor influencing various physiological and pathophysiological processes in the body.
- There are works studying the level of NRG-1 during the development and progression of cardiovascular diseases.

What might this study add?

- A study of the relationship between NRG-1 and the severity of coronary artery atherosclerosis and clinical and paraclinical characteristics of patients with coronary artery disease makes it possible to consider this indicator as a possible prognostic biomarker and a potential therapeutic agent.

Введение

Нейрегулины (NRG) являются членами суперсемейства эпидермальных факторов роста, синтезируемых сосудистым эндотелием в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс, и лигандами рецепторов ErbB (от англ. Epidermal growth factor receptor — рецептор эпидермального фактора роста) [1]. На сегодняшний день описаны четыре формы нейрегулинов: NRG-1, NRG-2, NRG-3 и NRG-4, которые кодируются четырьмя одноименными генами [1]. Нейрегулин-1 (NRG-1) и путь NRG-1/ErbB ответственны за раз-

витие сердца и его защиту от физиологического либо патологического стресса. Данный паракринный ростовой фактор играет центральную роль в передаче сигналов клетками сердца, молочной железы и центральной нервной системы: он не только стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов, но и способствует ангиогенезу, ремоделированию внеклеточного матрикса, активирует пролиферацию кардиомиоцитов и улучшает сердечную функцию. Все это, в конечном итоге, способствует интенсификации регенеративных процессов в миокарде [2]. В свою очередь, ингибирование активности ErbB

или экспрессии NRG-1 приводит к ухудшению восстановления сократительной функции сердца после повреждения [3]. Существует ряд работ по изучению терапевтического потенциала NRG-1 при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Продemonстрировано его непосредственное влияние на кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги и фибробласты, приводящее к активной пролиферации клеток, антиапоптозу, противовоспалительному и антиоксидантному эффектам, а также регулирующей роли в процессах энергетического метаболизма миокарда [1-4]. При этом работы по изучению роли NRG-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) крайне малочисленны [5, 6], а данные, полученные авторами, весьма противоречивы, в связи с чем представляется актуальным изучение концентрации NRG-1 у пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА), в т.ч. в рамках их клинко-инструментальных особенностей.

Цель исследования — определение взаимосвязей уровня NRG-1 в сыворотке крови с выраженностью атеросклеротического поражения КА и клинко-инструментальными характеристиками пациентов с ИБС.

Материал и методы

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Критериями невключения были: перенесенные <6 нед. назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания, способные повлиять на сывороточные концентрации NRG-1; хроническая болезнь почек ≥III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации; первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации.

В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 — пациенты с установленным диагнозом ИБС, 44 — здоровые добровольцы (группа контроля).

Проведенное исследование было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО "КФУ им. В.И. Вернадского" (протокол № 5 от 19.05.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке "General Electric Optima IGS 330". Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения КА использована шкала SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) в виде онлайн-калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>). С учетом того, что данная шкала является надежным инструментом определе-

ния тяжести атеросклероза КА [7], все пациенты были разделены на следующие группы: 1 группа — с умеренным атеросклеротическим поражением КА со значением по шкале SYNTAX ≤22 баллов (n=124); 2 группа — с выраженным атеросклерозом КА с показателем 23-32 балла (n=53); 3 группа — с крайне тяжелым поражением КА с количеством баллов по шкале ≥33 (n=43). Среди пациентов с ИБС 111 человек имели ИМ в анамнезе. Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами, у которых сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия клинических, анамнестических и электрокардиографических признаков заболевания сердца (n=44). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили с помощью ультразвукового сканера "Samsung Accuvix A30" методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

Также проведено исследование уровня NRG-1 в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак; кровь в вакуумной пробирке была выдержана при комнатной температуре 30 мин, после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 об./мин сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70° C). Использовали микропланшетный фотометр Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США), автоматический микропланшетный вошер W600 Sinnova (Китай), термощейкер для планшетов PST-60HL Biosan (Латвия). Уровень NRG-1 (нг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитического набора "Human NRG-1 ELISA Kit" (Cloud-Clone Corp., Китай) согласно инструкции производителя.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программного обеспечения "Statistica 10.0". Для данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25; Q75). Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Результаты

Клинко-анамнестическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Выявлено, что уровень NRG-1 был значительно выше в группе контроля в сравнении с показателями пациентов с ИБС ($p < 0,001$). Так, в группе здоровых добровольцев медиана уровня NRG-1 соста-

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=53)	Группа 3 (n=43)
Возраст (годы), Ме [Q25; Q75]	64,0 [59,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]
SYNTAX, (баллы), Ме [Q25; Q75]	12,0 [5,0; 16,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]
II ФК СН по NYHA, n (%)	45 (36,3)	14 (26,4)	6 (14,0)
III ФК СН по NYHA, n (%)	79 (63,7)	39 (73,6)	33 (76,7)
IV ФК СН по NYHA, n (%)	—	—	4 (9,3%)
ФВ ЛЖ (%), Ме [Q25; Q75]	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]
Стенокардия, n (%)	72 (58,1)	41 (77,4)	35 (81,4)
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (36,3)	41 (77,4)	25 (58,1)
Повторные ИМ, n (%)	1 (0,8)	2 (3,8)	2 (4,7)
Хроническая аневризма ЛЖ, n (%)	4 (3,2)	8 (15,1)	4 (9,3)
Постоянная форма ФП, n (%)	11 (8,9)	3 (5,7)	1 (2,3)

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

вила 3,10 нг/мл [2,90; 3,80], в то время как в группе больных с ИБС — 2,70 нг/мл [2,30; 3,0] (рисунок 1).

Обнаружена обратная умеренная корреляционная связь концентрации NRG-1 в сыворотке крови с выраженностью поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX ($r=-0,47$, $p<0,001$). При этом в группе 1 медиана уровня NRG-1 составила 2,91 нг/мл [2,50; 3,20], в группе 2 — 2,60 нг/мл [2,22; 2,80], а в группе 3 — 2,30 нг/мл [2,10; 2,54] (рисунок 2).

Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между концентрацией NRG-1 в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов (таблица 2).

Как видно из рисунка 3, имеет место очень высоко значимая прямая умеренная корреляционная связь между значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ и концентрацией NRG-1 в сыворотке крови ($p<0,001$, $r=0,649$).

Показано, что концентрации NRG-1 ниже в группе пациентов с III и IV функциональными классами (ФК) сердечной недостаточности (СН) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association — NYHA) в сравнении с II ФК СН ($p<0,01$). Отмечена статистическая значимость различий между показателями NRG-1 в группах с СН с низкой (СНнФВ) (2,10 [2,03; 2,15]), умеренно сниженной (СНунФВ) (2,30 [2,20; 2,41]) и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ (2,90 [2,70; 3,10]) ($p<0,001$) (рисунок 4).

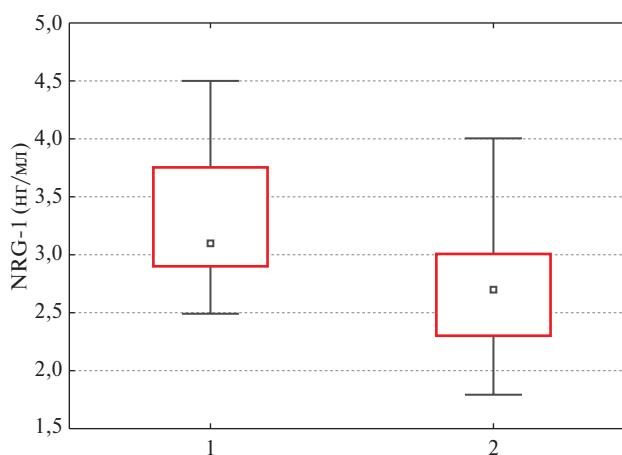
Необходимо отметить статистически значимо меньшую концентрацию NRG-1 в сыворотке крови в группах пациентов с наличием постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) ($p<0,01$), хронической аневризмы ЛЖ ($p<0,01$), стенокардии ($p<0,01$), ИМ в анамнезе ($p<0,001$). При этом наиболее низкие концентрации NRG-1 были среди пациентов с наличием нескольких острых коронарных событий в прошлом в сравнении с пациентами с одним перенесенным ИМ ($p<0,05$) (таблица 3).

Таблица 2

Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями NRG-1 с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатели	r
Возраст	0,26***
SYNTAX	-0,47***
ИМ в анамнезе	-0,3***
ФК СН по NYHA	-0,21**
Месяцы после ИМ	-0,27***
Постоянная форма ФП	-0,21**
Хроническая аневризма ЛЖ	-0,22**
Повторные ИМ	-0,15*

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NRG-1 — нейрегулин-1, NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца); * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$.



1 — Группа контроля
2 — Пациенты с ИБС

Рис. 1 Концентрация NRG-1 в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ИБС ($p<0,001$).

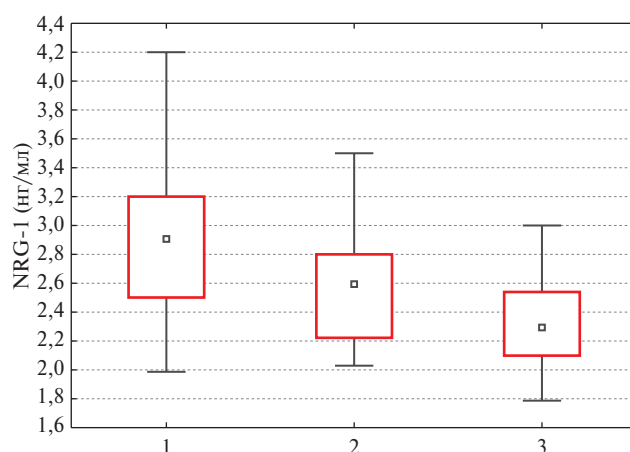
Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, NRG-1 — нейрегулин-1.

Таблица 3

Уровень NRG-1 в зависимости
от клинических особенностей пациентов

Показатель	Me [Q25; Q75]
Постоянная ФП (n=15)	2,30 [2,15; 2,42]**
Синусовый ритм (n=205)	2,73 [2,30; 3,00]
Стенокардия (n=152)	2,60 [2,30; 2,91]**
Без стенокардии (n=68)	2,90 [2,46; 3,10]
ИМ в анамнезе (n=111)	2,50 [2,20; 2,80]***
Без ИМ в анамнезе (n=109)	2,91 [2,60; 3,20]
Повторные ИМ (n=5)	2,10 [2,00; 2,54]*
Без повторных ИМ (n=215)	2,80 [2,38; 3,10]
Хроническая аневризма ЛЖ (n=16)	2,25 [2,11; 2,55]**
Без хронической аневризмы ЛЖ (n=204)	2,73 [2,30; 3,00]

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, NRG-1 — нейрегулин-1; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.



1 — Группа 1 (менее 22 баллов по SYNTAX)
2 — Группа 2 (23-32 балла по SYNTAX)
3 — Группа 3 (более 33 баллов по SYNTAX)

Рис. 2 Концентрация NRG-1 в сыворотке крови в группах согласно шкале SYNTAX ($p < 0,001$).

Примечание: NRG-1 — нейрегулин-1, SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery.

Обсуждение

В настоящей работе обнаружены статистически значимые различия в значении NRG-1 сыворотки крови при различных клинико-инструментальных показателях течения ИБС. Выявлена обратная умеренная корреляционная связь сывороточной концентрации NRG-1 с выраженностью коронарного атеросклероза ($p < 0,001$), а также с наличием стенокардии ($p < 0,01$), постоянной формы ФП ($p < 0,01$) и ИМ в анамнезе ($p < 0,001$).

При этом среди пациентов с несколькими острыми коронарными событиями в прошлом ($p < 0,05$) либо с наличием сформировавшейся после перенесенного ИМ хронической аневризмы ЛЖ ($p < 0,01$) концентрация NRG-1 была ниже в сравнении с группами

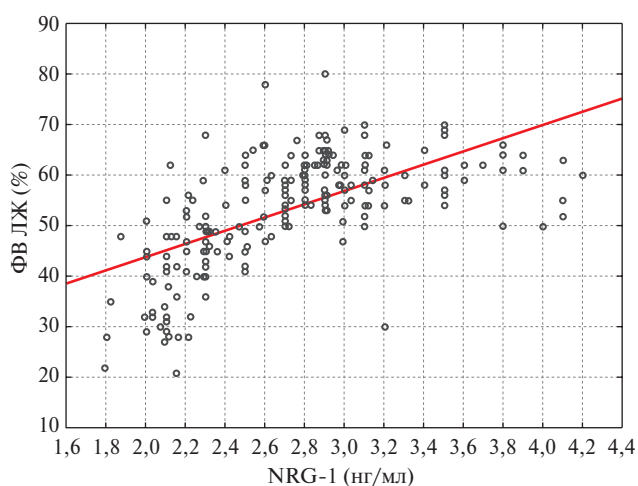
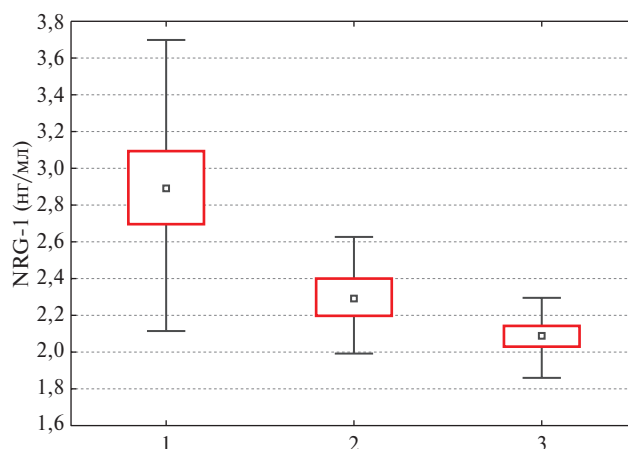


Рис. 3 Концентрация NRG-1 в сыворотке крови в зависимости от ФВ ЛЖ ($p < 0,001$).

Примечание: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NRG-1 — нейрегулин-1.



1 — СНсФВ
2 — СНунФВ
3 — СНнФВ

Рис. 4 Концентрация NRG-1 в сыворотке крови в группах пациентов с СНсФВ ЛЖ, СНунФВ ЛЖ и СНнФВ ЛЖ ($p < 0,001$).

Примечание: СНсФВ ЛЖ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СНунФВ ЛЖ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка, СНнФВ ЛЖ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, NRG-1 — нейрегулин-1.

без данных патологий. Более того, само наличие ИБС ассоциировалось с более низким уровнем NRG-1 ($p < 0,001$). Также отмечены высоко значимые обратные корреляционные связи концентрации NRG-1 с баллами по шкале SYNTAX и количеством месяцев, прошедших после перенесенного острого коронарного события ($p < 0,001$).

Полученные данные согласуются с результатами исследований Tian QP, et al. (2019) и Huang M, et al. (2020), в которых было показано, что концентрации NRG-1 и NRG-4 в плазме крови отрицательно

коррелировали с тяжестью ИБС и развитием коллатерального кровотока, а также оказались надежными независимыми предикторами хорошего его развития [6, 8]. Rahimzadeh M, et al. (2020) продемонстрирована связь NRG-4 с низким риском развития острого коронарного синдрома [9]. Geisberg CA, et al. [5] оценена концентрация NRG-1 в крови пациентов в зависимости от выраженности стенотического поражения КА, определяемого с помощью ангиографических критериев Дюка. Авторами не обнаружено статистически значимых различий в концентрации NRG-1 между контрольной группой и больными с минимальным поражением КА, однако отмечена обратная корреляционная связь уровня NRG-1 с тяжестью атеросклеротического поражения КА [5].

Можно предположить, что снижение концентрации NRG-1 по мере усиления выраженности коронарного атеросклероза связано с нарастанием выраженности эндотелиальной дисфункции, приводящей к угнетению синтеза и секреции данного фактора эндотелиальными клетками [10]. При этом уменьшение концентрации NRG-1 по мере увеличения давности последнего перенесенного острого коронарного события может быть связано с ослаблением процессов миокардиального и сосудистого ремоделирования, а также со снижением интенсивности субклинического воспаления и повреждающего действия активных форм кислорода, которые ранее являлись индукторами его синтеза с целью активации компенсаторных механизмов [2].

Известно, что NRG-1 играет важную роль в адаптационных процессах во время воздействия на сердце как физиологических, так и патологических стрессовых факторов, препятствуя развитию патологического ремоделирования миокарда [1]. Вероятно, статистически значимо меньшие концентрации NRG-1 в настоящем исследовании у пациентов с хронической аневризмой ЛЖ могут свидетельствовать об истощении адаптационных резервов при далеко зашедших необратимых изменениях в миокарде на фоне критических нарушений геометрии ЛЖ.

Схожими механизмами можно объяснить более низкие показатели NRG-1 у пациентов с наличием постоянной формы ФП в сравнении с больными с синусовым ритмом. Известно, что кардиомиоциты, лишённые передачи сигналов NRG-1, неспособны адекватно сбалансировать β -адренергическую активацию путем ингибирования парасимпатической активности [2]. При этом необходимо упомянуть результаты исследования Shao Q, et al. [11], которые продемонстрировали повышение уровня NRG-1 у больных с пароксизмальной формой ФП. Возможно, данный факт объясняется тем, что при пароксизмальных формах данной аритмии повышение концентрации NRG-1 является одним из адаптивных механизмов, направленных на кардиопротекцию и предотвращение развития дезадаптивного ремоделирования.

При постоянных формах ФП указанный механизм, вероятно, истощается [12].

Необходимо отметить ряд работ по изучению уровня NRG-1 у пациентов с ХСН в зависимости от ее генеза, а также тяжести клинических проявлений [13-18]. В исследовании Ку В, et al. [13] обнаружено значимое повышение уровня NRG-1 β у пациентов с IV ФК СН согласно классификации NYHA в сравнении с I ФК и выявлена независимая связь с повышенным риском смертельных исходов или трансплантации сердца. По данным Miao J, et al. [14], у больных с хронической СН (ХСН) ишемического генеза не было обнаружено статистически значимых различий в концентрации NRG-1 в зависимости от ФК по NYHA. Жбанов К. А. и др. (2022) отмечают более высокую концентрацию NRG-1 у больных СНсФВ в плазме крови в сравнении с его уровнем у здоровых добровольцев при отсутствии статистически значимых различий с группой СНнФВ. При этом высокие показатели NRG-1 у больных СНсФВ были связаны с маркерами субклинического воспаления и фиброза, а также риском госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [15]. В более ранних исследованиях Hage C, et al. (2020) также продемонстрировали большие значения NRG-1 у пациентов с СНсФВ в сравнении с СНнФВ [18].

В данной работе обнаружена высоко значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией NRG-1 и значениями ФВ ЛЖ. Также отмечена более высокая концентрация NRG-1 в группе с СНсФВ, статистически значимо меньшая в группе СНунФВ с минимальными его значениями в группе СНнФВ ($p < 0,001$). При этом нами обнаружены статистически значимые различия между II и III-IV ФК СН ($p < 0,01$). На наш взгляд, низкие значения NRG-1 у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ могут свидетельствовать о сокращении его синтеза эндотелием в результате истощения адаптивных механизмов устойчивости кардиомиоцитов к воздействию окислительного стресса и апоптоза, а также выраженной дисфункции коронарных микрососудов [19-22], что, по данным литературы, подтверждается снижением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты, регулирующей синтез NRG-1 [23].

Заключение

В последние годы появляется все больше работ, раскрывающих потенциальную роль NRG-1 при различной патологии сердечно-сосудистой системы. Описаны результаты клинических исследований, демонстрирующих положительный терапевтический эффект на сократительную функцию ЛЖ после введения рекомбинантного NRG-1. В нашей работе при изучении концентрации NRG-1 в сыворотке крови у пациентов с ИБС продемонстрирована обратная корреляционная связь между его концентрацией и выраженностью атеросклеротического пораже-

ния КА. Показано, что уменьшение концентрации NRG-1 ассоциируется с высоким ФК ХСН и низкой ФВ ЛЖ. Выявлены корреляционные связи различной силы между значением данного лабораторного показателя и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. Полученные данные позволяют рассмотреть возможность использования NRG-1 в качестве маркера выраженности коронарного атеросклероза и тяжести ХСН, а также послужить плацдармом для разработки новых диагностических стратегий.

ного атеросклероза и тяжести ХСН, а также послужить плацдармом для разработки новых диагностических стратегий.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Литература/References

- Lin Y, Liu H, Wang X. Neuregulin-1, a microvascular endothelial-derived protein, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(3):925-35. doi:10.3892/ijmm.2020.4662.
- Wang Y, Wei J, Zhang P, et al. Neuregulin-1, a potential therapeutic target for cardiac repair. *Front Pharmacol*. 2022;13:945206. doi:10.3389/fphar.2022.945206.
- Kang W, Cheng Y, Wang X, et al. Neuregulin-1: An underlying protective force of cardiac dysfunction in sepsis (Review). *Mol Med Rep*. 2020;21(6):2311-20. doi:10.3892/mmr.2020.11034.
- Cacciapuoti M, Johnson B, Kapadia A, et al. The Role of Neuregulin and Stem Cells as Therapy Post-Myocardial Infarction. *Stem Cells Dev*. 2020;29(19):1266-74. doi:10.1089/scd.2020.0099.
- Geisberg CA, Wang G, Safa RN, et al. Circulating neuregulin-1 β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia. *Coron Artery Dis*. 2011;22(8):577-82. doi:10.1097/MCA.0b013e32834d3346.
- Huang M, Zheng J, Chen Z, et al. The Relationship Between Circulating Neuregulin-1 and Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2020;61(1):115-20. doi:10.1536/ihj.19-277.
- Grigor'ev VS, Petrosyan KV, Abrosimov AV. Anatomical risk assessment scale SYNTAX Score is a tool for determining the severity of coronary lesion and predicting the outcomes of endovascular interventions. *Kreativnaya kardiologiya=Creative Cardiology*. 2019;13(2):159-72. (In Russ.) Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score — инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств. *Креативная кардиология*. 2019;13(2):159-72. doi:10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172.
- Tian QP, Liu ML, Tang CS, et al. Association of Circulating Neuregulin-4 with Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2019;60(1):45-9. doi:10.1536/ihj.18-130.
- Rahimzadeh M, Farshidi N, Naderi N, et al. Clinical significance of serum concentrations of neuregulin-4, in acute coronary syndrome. *Sci Rep*. 2020;10(1):5797. doi:10.1038/s41598-020-62680-x.
- Kivelä R, Hemanthakumar KA, Vaparanta K, et al. Endothelial Cells Regulate Physiological Cardiomyocyte Growth via VEGFR2-Mediated Paracrine Signaling. *Circulation*. 2019;139(22):2570-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036099.
- Shao Q, Liu H, Ng CY, et al. Circulating serum levels of growth differentiation factor-15 and neuregulin-1 in patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):e311-3. doi:10.1016/j.ijcard.2013.12.173.
- Geissler A, Ryzhov S, Sawyer DB. Neuregulins: protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(19):2623-43. doi:10.1042/CS20200230.
- Ky B, Kimmel SE, Safa RN, et al. Neuregulin-1 beta is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure. *Circulation*. 2009;120(4):310-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310.
- Miao J, Huang S, Su YR, et al. Effects of endogenous serum neuregulin-1 β on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Biomarkers*. 2018;23(7):704-8. doi:10.1080/1354750X.2018.1485054.
- Zhbanov KA, Salakheeva EYu, Sokolova IY, et al. Neuregulin-1 β , Biomarkers of Inflammation and Myocardial Fibrosis in Heart Failure Patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):522-9. (In Russ.) Жбанов К.А., Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я. и др. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(5):522-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-05.
- Zhbanov KA, Shchendrygina AA, Salakheeva EYu, et al. The Prognostic Value of Neuregulin-1 β in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Kardiologia*. 2022;62(9):3-8. (In Russ.) Жбанов К.А., Щендрыгина А.А., Салахеева Е.Ю. и др. Прогностическая роль нейрегулина-1 β у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2022;62(9):3-8. doi:10.18087/cardio.2022.9.n2241.
- Shchendrygina AA, Zhbanov KA, Privalova EV, et al. Circulating Neuregulin-1 and Chronic Heart Failure with Preserved Ejection. *Kardiologia*. 2020;60(11):128-36. (In Russ.) Щендрыгина А.А., Жбанов К.А., Привалова Е.В. и др. Циркулирующий нейрегулин-1 и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2020;60(11):128-36. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1222.
- Hage C, Wärdell E, Linde C, et al. Circulating neuregulin-1 β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7(2):445-55. doi:10.1002/ehf2.12615.
- van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012;126(7):830-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
- Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 2000;86(5):494-501. doi:10.1161/01.res.86.5.494.
- Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):879-86. doi:10.1161/01.CIR.0000155615.68924.B3.
- Munk M, Memon AA, Goetze JP, et al. Hypoxia changes the expression of the epidermal growth factor (EGF) system in human hearts and cultured cardiomyocytes. *PLoS One*. 2012;7(7):e40243. doi:10.1371/journal.pone.0040243.

Повлиял ли COVID-19 на региональную смертность от острых форм ишемической болезни сердца? (сравнение двух периодов 2017-2019гг и 2020-2022гг)

Самородская И.В.¹, Бубнова М.Г.¹, Акулова О.А.²

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ГБУ "Курганский областной кардиологический диспансер". Курган, Россия

Цель. Оценка динамики смертности от острых форм (ОФ) ишемической болезни сердца (ИБС) в регионах Российской Федерации во время периода пандемии (ПП) COVID-19 (CoRoNa Virus Disease 2019) в 2020-2022гг и ее сравнение с 2017-2019гг — допандемическим периодом (ДПП).

Материал и методы. Использованы данные Росстата о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах по 82 регионам Российской Федерации. В Краткой номенклатуре причин смерти Росстата (КНПСР) коды Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10) сгруппированы следующим образом: I21.0-9 (острый первичный) инфаркт миокарда (ИМ), I22.0-9 (повторный ИМ), I20, I24.1-9 (другие формы острой ИБС), U07.1 и U07.2 (коронавирусная инфекция COVID-19). Вычислены среднерегинальные стандартизованные показатели смертности (СПС; М±SD) с использованием Европейского стандарта населения методом прямой стандартизации на 100 тыс. населения. Сравнение проводилось с помощью непараметрического t-критерия Вилкоксона (значимыми считались различия при $p < 0,05$).

Результаты. Выявлено снижение среднерегинального СПС (на 100 тыс. населения) в ПП по сравнению с ДПП: от суммы всех ОФ ИБС — с $51,24 \pm 31,98$ до $50,21 \pm 33,38$ и от повторного ИМ — с $7,65 \pm 5,42$ до $4,80 \pm 4,84$; повышение СПС от острого ИМ — с $24,00 \pm 10,1$ до $25,57 \pm 11,55$, от других ОФ ИБС — с $19,58 \pm 25,23$ до $19,83 \pm 26,21$. Отмечена значительная региональная вариабельность как динамики СПС от трех ОФ ИБС, так и минимальных и максимальных СПС. Только в 2-х регионах в ПП отмечено увеличение СПС от каждой из трех ОФ ИБС в ПП по сравнению с ДПП; в 18-и

отмечалось снижение СПС от каждой из трех форм, а в остальных отмечена разнонаправленная динамика. Корреляционной взаимосвязи между СПС от COVID-19 и СПС от ОФ ИБС не выявлено ($r=0,034$; $p=0,76$).

Заключение. Пандемия COVID-19 не оказала значимого влияния на среднерегинальные СПС от ОФ ИБС. Статистически значимое снижение СПС от повторного ИМ, вероятно, обусловлено особенностями выбора первоначальной причины смерти.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, прогнозирование смертности, стандартизованный показатель смертности, острые формы ишемической болезни сердца, первоначальная причина смерти, COVID-19.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/11-2023

Рецензия получена 20/12-2023

Принята к публикации 30/12-2023



Для цитирования: Самородская И.В., Бубнова М.Г., Акулова О.А. Повлиял ли COVID-19 на региональную смертность от острых форм ишемической болезни сердца? (сравнение двух периодов 2017-2019гг и 2020-2022гг). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3874. doi:10.15829/1728-8800-2024-3874. EDN NQABNL

Has COVID-19 affected regional mortality from acute coronary artery disease? (comparison of two periods of 2017-2019 and 2020-2022)

Samorodskaya I.V.¹, Bubnova M.G.¹, Akulova O.A.²

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Kurgan Regional Cardiology Dispensary. Kurgan, Russia

Aim. To assess the changes of mortality from acute coronary artery disease (CAD) in the Russian regions during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in 2020-2022 in comparison with the pre-pandemic period (2017-2019).

Material and methods. Rosstat data on the average annual population and mortality rate in one-year age groups for 82 regions Russian were used. In the brief Nomenclature of Causes of Death of Rosstat, the codes of the International Classification of Diseases, 10th revision

(ICD-10) are grouped as follows: I21.0-9 (acute primary) myocardial infarction (MI), I22.0-9 (recurrent MI), I20, I24.1-9 (other types of acute coronary artery disease), U07.1 and U07.2 (coronavirus disease 2019 (COVID-19)). The regional average standardized mortality rates (SMR; М±SD) were calculated using the European population standard using the direct standardization method per 100 thousand population. Comparisons were made using the nonparametric Wilcoxon t-test (differences were considered significant at $p < 0,05$).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: samor2000@yandex.ru

[Самородская И.В.* — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0001-9320-1503, Бубнова М.Г. — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Акулова О.А. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4302-258X].

Results. A decrease in the regional average SMR (per 100 thousand population) in the pandemic compared to the pre-pandemic period was revealed: from the sum of all acute CAD types — from $51,24 \pm 31,98$ to $50,21 \pm 33,38$ and from repeated MI — from $7,65 \pm 5,42$ to $4,80 \pm 4,84$; increase in SMR from acute MI — from $24,00 \pm 10,1$ to $25,57 \pm 11,55$, from other acute CAD types — from $19,58 \pm 25,23$ to $19,83 \pm 26,21$. Significant regional variability was noted in both the dynamics of the SMR from three acute CAD types, as well as the minimum and maximum SMR. Only in 2 regions in the pandemic period there was an increase in SMR from each of the three acute CAD types compared to the pre-pandemic period. In 18 regions, there was a decrease in SMR from each of the three forms, and in the rest, multidirectional changes were noted. There was no correlation between SMR for COVID-19 and SMR for acute CAD ($r=0,034$; $p=0,76$).

Conclusion. The COVID-19 pandemic did not have a significant impact on the regional average SMR from acute CAD. The significant decrease in SMR from recurrent MI is likely due to choice of the initial cause of death.

Keywords: coronary artery disease, mortality prediction, standardized mortality rate, acute types of coronary artery disease, primary cause of death, COVID-19.

Relationships and Activities: none.

Samorodskaya I.V.* ORCID: 0000-0001-9320-1503, Bubnova M.G. ORCID: 0000-0003-2250-5942, Akulova O.A. ORCID: 0000-0002-4302-258X.

*Corresponding author:
samor2000@yandex.ru

Received: 28/11-2023

Revision Received: 20/12-2023

Accepted: 30/12-2023

For citation: Samorodskaya I.V., Bubnova M.G., Akulova O.A. Has COVID-19 affected regional mortality from acute coronary artery disease? (comparison of two periods of 2017-2019 and 2020-2022). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3874. doi:10.15829/1728-8800-2024-3874. EDN NQABHL

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДПП — допандемический период, ДФО ИБС — другие формы острой ишемической болезни сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОФ — острые формы, ОШ — отношение шансов, ПП — пандемический период, ППС — первоначальная причина смерти, СПС — стандартизованный показатель смертности, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, КНПСР — Краткая номенклатура причин смерти Росстата, МКБ-10 — Международная классификация болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- До 2019г в субъектах Российской Федерации отмечалась тенденция к снижению смертности от острых форм ишемической болезни сердца (ИБС).
- Во время пандемии COVID-19 в ряде стран наблюдалось снижение смертности от болезней системы кровообращения, в то время как в других выявлено увеличение этого показателя.

Что добавляю результаты исследования?

- В России выявлена значительная региональная вариабельность динамики стандартизованного показателя смертности (СПС) от острых форм ИБС без значимого изменения средне-регионального значения СПС за период пандемии COVID-19.
- На величину СПС от отдельных форм ИБС могли оказать влияние подходы к кодированию причины смерти.
- Оценка причин смерти на основании одного кода Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра при наличии коморбидности приводит к искажению вклада болезней в структуру смертности.

Key messages

What is already known about the subject?

- Until 2019, in the Russian regions there was a trend towards a decrease in mortality from acute coronary artery disease (CAD).
- During the COVID-19 pandemic, a number of countries have seen a decline in cardiovascular mortality, while others have seen an increase.

What might this study add?

- In Russia, significant regional variability in the dynamics of standardized mortality rate (SMR) from acute CAD was revealed without a significant change in the regional average SMR value during the COVID-19 pandemic.
- The value of SMR from individual CAD types could be influenced by approaches to coding the cause of death.
- Assessment of causes of death based on one code of the International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death, 10th revision, in the presence of comorbidity, leads to a distortion of the contribution of diseases to the structure of mortality.

Введение

Пандемия COVID-19 (COrona Virus Disease 2019), объявленная 11 марта 2020г, оказала значимое влияние на показатели популяционного здоровья. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за несколько месяцев 2020г пандемия

COVID-19 унесла жизни 1983867 человек, к концу пандемии (официально завершилась 5 мая 2023г) количество смертей увеличилось более чем в 3 раза и составило 6936790 человек во всем мире¹.

¹ <https://covid19.who.int/WHO-COVID-19-global-data.csv>.

Уже из первых наблюдений следовало, что клинические проявления COVID-19 характеризуются вовлечением в процесс сердечно-сосудистой системы, в результате чего возникают тяжелые и фатальные кардиальные осложнения вирусной инфекции [1, 2]. Американским колледжем кардиологов, в рамках исследования GBD (Global Burden of CVD Collaboration, Глобальное бремя болезней), представлены данные по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в различных странах в 2020г по сравнению со средним показателем за предыдущие 5 лет (2015-2019гг). В большинстве стран наблюдалось снижение смертности от ССЗ, но в некоторых случаях было выявлено незначительное или умеренное увеличение смертности. Например, в Эквадоре число смертей от ССЗ увеличилось на ~50%, в Мексике на 35%, в России на 7%, в Японии на 1,5%. Смертность от ССЗ в Швеции в 2020г была на 7,5% ниже, чем в предыдущие годы, в Англии, Уэльсе и Бразилии снижение смертности от ССЗ составило <1% [3].

Исследователи сообщали, что при COVID-19 имеет место непосредственное острое повреждение миокарда (7-40%) [4-6], часто схожее с инфарктом миокарда (ИМ) 2 типа [7]. Wang Z, et al. (2023) высказали предположение, что между COVID-19 и ССЗ может существовать двусторонняя причинно-следственная связь: с одной стороны, лица с ССЗ более восприимчивы к COVID-19, с другой — COVID-19 посредством различных механизмов вызывает ССЗ [8]. Так, на фоне COVID-19 пациенты с установленной ранее хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют повышенный риск развития острого коронарного синдрома [9], разрыва атеросклеротической бляшки и тромбоза стента [10]. В то же время, наличие ИБС значительно увеличивает шанс на летальный исход у пациентов с COVID-19 — отношение шансов (ОШ)=3,75, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,91-4,82 ($p<0,001$) [11]. К примеру, в первые 10 мес. пандемии в Нью-Йорке (США) наблюдался значительный относительный рост смертности от ИБС — 2,39, 95% ДИ: 1,39-4,09 [12]. Подобное увеличение смертности от ИБС в США также было отмечено в течение нескольких нед. в 2021г на фоне роста смертности от COVID-19, вызванного дельта-вариантом вируса².

Информации о показателях смертности населения от острых форм (ОФ) ИБС очень мало, исследователи описывают преимущественно госпитальную летальность от острого ИМ. Так, в Италии зарегистрировано увеличение летальности от ИМ с подъемом ST во время пандемии с 4,1% в 2019г до

13,7% в 2020г [13]. Данные метаанализа (включено 61 исследование с участием 125346 пациентов), в котором сравнивались показатели 2020г с контрольным периодом 2019г, также свидетельствуют об увеличении госпитальной летальности от ИМ без подъема ST в Италии (ОШ=3,71), в Сербии (ОШ=2,15), в Пакистане (ОШ=1,69) [14].

Вместе с тем, относительно позднее (март 2020г) установление критериев диагностики COVID-19 со стороны ВОЗ, различия в используемых методах диагностики и частоте патологоанатомических вскрытий умерших в разных странах, разногласия в экспертных подходах к определению первоначальной причины смерти (ППС) при мультиморбидной патологии, в итоге оказали влияние на показатели смертности населения от отдельных причин. Каждая страна для определения ППС во время пандемии использовала свои критерии установления COVID-19 в качестве ППС, например, в Италии и США, ведется статистика по смертям "с" COVID-19, а не по смертям "от" COVID-19 [15]. В Великобритании в качестве ППС в медицинском свидетельстве о смерти можно было указывать "COVID-19", даже если нет результатов теста, но "перед смертью у пациента были симптомы, типичные для инфекции COVID-19, а результат теста предлагалось сообщить позднее, когда он станет известным"³. В Российской Федерации (РФ) Росстат выделил⁴ 4 группы смертей, связанных с COVID-19: COVID-19 признан основной причиной смерти; COVID-19 предполагается как основная причина, но нужны дополнительные исследования; COVID-19 являлся сопутствующим заболеванием, ускорив смерть пациента; COVID-19 являлся сопутствующим заболеванием, но не повлиял на летальный исход. В настоящее время анализ причин смерти и оценка СПС возможны только по ППС, поскольку в Росстате отсутствует возможность предоставления данных на основании множественных причин смерти.

Несмотря на вышеуказанные проблемы, целью настоящего исследования стала оценка динамики смертности от ОФ ИБС в регионах РФ во время пандемического периода (ПП) COVID-19 в 2020-2022гг и ее сравнение с 2017-2019гг — допандемическим периодом (ДПП).

Материал и методы

Использованы полученные по запросу данные Росстата о среднегодовой численности населения и числе умерших в однолетних возрастных группах по нозологическим формам острой ИБС в 2017-2022гг и от COVID-19 в 2020-2022гг на основе "Краткой номенклатуры при-

² Centers for Disease Control and Prevention. Excess deaths associated with COVID-19. January 5, 2022. Accessed January 8, 2022.

³ <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/documents/coronavirus-act-excess-death-provisions-information-and-guidance-for-medical-practitioners>.

⁴ https://www.rospotrebнадзор.ru/region/korono_virus/epid.php.

Таблица 1

Среднерегиональные СПС от ОФ ИБС в ДПП (2017-2019гг)
и ПП (2020-2022гг) от COVID-19 (2020-2022гг) на 100 тыс. населения

Наименование причины смерти в соответствии с КНПСР	Код в МКБ-10	Среднерегиональный СПС для группы (M±SD)		Абсолютное изменение СПС на 100 тыс. населения (M±m)	p
		2017-2019гг	2020-2022гг		
Острый ИМ	I21	24,00±10,10	25,57±11,55	1,57±0,98	0,1
Повторный ИМ	I22	7,65±5,42	4,80±4,84	-2,85±0,46	<0,001
ИМ	I21-I22	31,66±13,60	30,38±14,33	-1,28±1,26	0,3
ДФО ИБС	I20, I24.1-9	19,58±25,23	19,83±26,21	0,24±2,31	0,9
Все ОФ ИБС	I20-I24.9	51,24±31,98	50,21±33,38	-1,03±2,95	0,7
COVID-19	U07.1, U07.2	—	118,19±83,74	—	—

Примечание: p — уровень значимости различий в сравниваемые периоды, ДПП — допандемический период, ДФО ИБС — другие формы ишемической болезни сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — "Краткая номенклатура причин смерти Росстата", МКБ-10 — Международная классификация болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра, ОФ — острые формы, ПП — пандемический период, СПС — стандартизованный показатель смертности, COVID-19 — COroona VIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

чин смерти Росстата" (КНПСР) по 82 регионам РФ. В КНПСР термину "острый" ИМ соответствуют коды I21.0-9 по Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ-10): "повторному" ИМ — коды I22.0-9; "другие формы острой ИБС" (ДФО ИБС) — коды I20, I24.1-9, коронавирусная инфекция COVID-19 — коды U07.1 и U07.2. Выполнен анализ показателей смертности от острого (первичного) ИМ, повторного ИМ, всех случаев ИМ (острого и повторного) (как сумма кодов — I21-I22), всех ОФ ИБС (как сумма кодов I21-I22, I20, I24.1-9) и от COVID-19 (как сумма кодов U07.1 и U07.2.). СПС рассчитывались с помощью программного обеспечения (Программа для ЭВМ, № государственной регистрации 216661114) с использованием Европейского стандарта населения (European Standard Population) методом прямой стандартизации на 100 тыс. населения. По каждой из причин (групп причин) смерти для каждого года отдельно (2017-2022гг), ПП (2020-2022гг) и контрольного ДПП (2017-2019гг) вычислены среднерегиональные значения СПС (M), стандартные отклонения (SD), данные представлены как M±SD. Для оценки сравнений СПС использовался непараметрический t-критерий Вилкоксона (значимыми считались различия при p<0,05), для выявления корреляции между СПС от ОФ ИБС и COVID-19 использовался критерий Пирсона (-1<r<1, где r=1 означает идеальную положительную линейную корреляцию, а r=-1 имеет противоположное значение). Расчеты и графический анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Microsoft Excel и сервиса SSS (Social Science Statistic)⁵.

Результаты

В таблице 1 представлены среднерегиональные значения СПС от ОФ ИБС на 100 тыс. населения, согласно учетным строкам КНПСР, по ДПП (2017-2019гг) и ПП (2020-2022гг) и их динамика (относительное и абсолютное изменение СПС).

Выявлено статистически незначимое (p=0,7) снижение среднерегионального СПС (на 100 тыс. населения) от суммы всех ОФ ИБС — с 51,24±31,98 до 50,21±33,38 в ПП по сравнению с ДПП. Среднее за 3 года значение СПС от суммы всех ОФ ИБС увеличилось в 33 субъектах РФ (максимум в Кемеровской области СПС в ДПП 68,07 на 100 тыс. населения, а в ПП — 97,19), а в 49 субъектах — уменьшилось (наибольшее снижение в Чеченской Республике в ДПП СПС составил 37,11 на 100 тыс. населения, а в ПП — 16,18). Однако если рассматривать динамику СПС как изменение каждого из 3-х показателей отдельно (от острого ИМ, повторного ИМ и ДФО ИБС), то только в 15 субъектах отмечено снижение всех трех СПС (Астраханская, Владимирская, Калужская, Ленинградская, Новосибирская, Омская, Саратовская, Сахалинская, Тамбовская области; Республики: Мордовия, Северная Осетия — Алания, Дагестан, Татарстан, Удмуртская, Чеченская, Кабардино-Балкарская; Краснодарский край, Севастополь). По отдельным формам острой ИБС в субъектах РФ отмечена вариативная динамика. Например, из 33 субъектов, в которых отмечено увеличение СПС от суммы всех ОФ ИБС, только в 2-х субъектах регистрировалось увеличение всех 3-х показателей (Липецкая область и Республика Ингушетия). Еще в 2-х регионах (Амурская область и Республика Коми) отмечено увеличение СПС от острого ИМ и повторного ИМ и одновременное снижение от ДФО ИБС, в итоге — зарегистрировано увеличение СПС от всех форм острой ИБС. Среди 49 субъектов РФ, в которых отмечено снижение СПС от суммы всех ОФ ИБС в ПП по сравнению с ДПП, только в 18 — отмечалось снижение СПС от каждой из 3-х форм острой ИБС в отдельности; в остальных регионах снижение СПС от суммы всех ОФ ИБС обусловлено преимущественным снижением СПС одной из форм ИБС на фоне роста ДФО ИБС.

⁵ <https://www.socscistatistics.com>.

Таблица 2

Среднерегиональная доля некоторых форм
в структуре острой ИБС в ДПП (2017–2019гг) и ПП (2020–2022гг)

Доля определенной причины смерти в соответствии с КНПСР	Период наблюдения		p
	2017–2019гг	2020–2022гг	
% (M±σ) ИМ от ОФ ИБС	69,28±20,09	68,90±21,39	0,8
% (M±σ) ДФО ИБС от ОФ ИБС	30,72±20,09	31,10±21,39	0,8
% (M±σ) повторных ИМ в структуре ИМ	22,71±10,30	14,41 ±9,83	<0,0001

Примечание: p — уровень значимости различий в сравниваемые периоды, ДПП — допандемический период, ДФО ИБС — другие формы ишемической болезни сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — "Краткая номенклатура причин смерти Росстата", ОФ — острые формы, ПП — пандемический период.

Таблица 3

Максимальные и минимальные показатели смертности от ОФ ИБС
в ДПП (2017–2019гг) и ПП (2020–2022гг) от COVID-19 (2020–2022гг) в РФ (на 100 тыс. населения)

Наименование причины смерти в соответствии с КНПСР	Код в МКБ-10	Максимальный СПС		Минимальный СПС		Соотношение макс/мин	
		2017–2019гг	2020–2022гг	2017–2019гг	2020–2022гг	2017–2019гг	2020–2022гг
Острый ИМ	I21	76,84	67,81	5,25	4,73	14,64	14,34
Повторный ИМ	I22	26,83	27,46	0	0	28,83	27,46
ИМ	I21–I22	100,71	78,09	5,54	5,46	18,18	14,3
ДФО ИБС	I20, I24.1–9	169,16	170,36	0,17	0	995	—
Все ОФ ИБС	I20–I24.9	222,72	226,13	10,27	9,18	21,69	24,63
COVID-19	U07.1, U07.2	—	350,54	—	4,9	—	71,54

Примечание: ДПП — допандемический период, ДФО ИБС — другие формы ишемической болезни сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КНПСР — "Краткая номенклатура причин смерти Росстата", МКБ-10 — Международная классификация болезней, травм и причин смерти десятого пересмотра, макс/мин — соотношение максимального и минимального СПС, ОФ — острые формы, СПС — стандартизованный показатель смертности, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

Аналогичные изменения СПС наблюдались от ИМ (сумма острого и повторного) (таблица 1). СПС в ПП по сравнению с ДПП от острого ИМ увеличился в 49 регионах и уменьшился в 33. В то же время СПС от повторного ИМ увеличился только в 7 регионах и, соответственно, уменьшился в 75 регионах. В 4-х субъектах отмечен рост СПС как от острого, так и от повторного ИМ; в 30 регионах отмечено снижение СПС как от острого, так и повторного ИМ, в 3-х регионах отмечено снижение СПС от острого ИМ и рост от повторного ИМ. В остальных 45 субъектах имел место рост СПС от острого ИМ и снижение от повторного ИМ. В целом, СПС от ИМ (острого и повторного) увеличился в 28 регионах и уменьшился в 54-х.

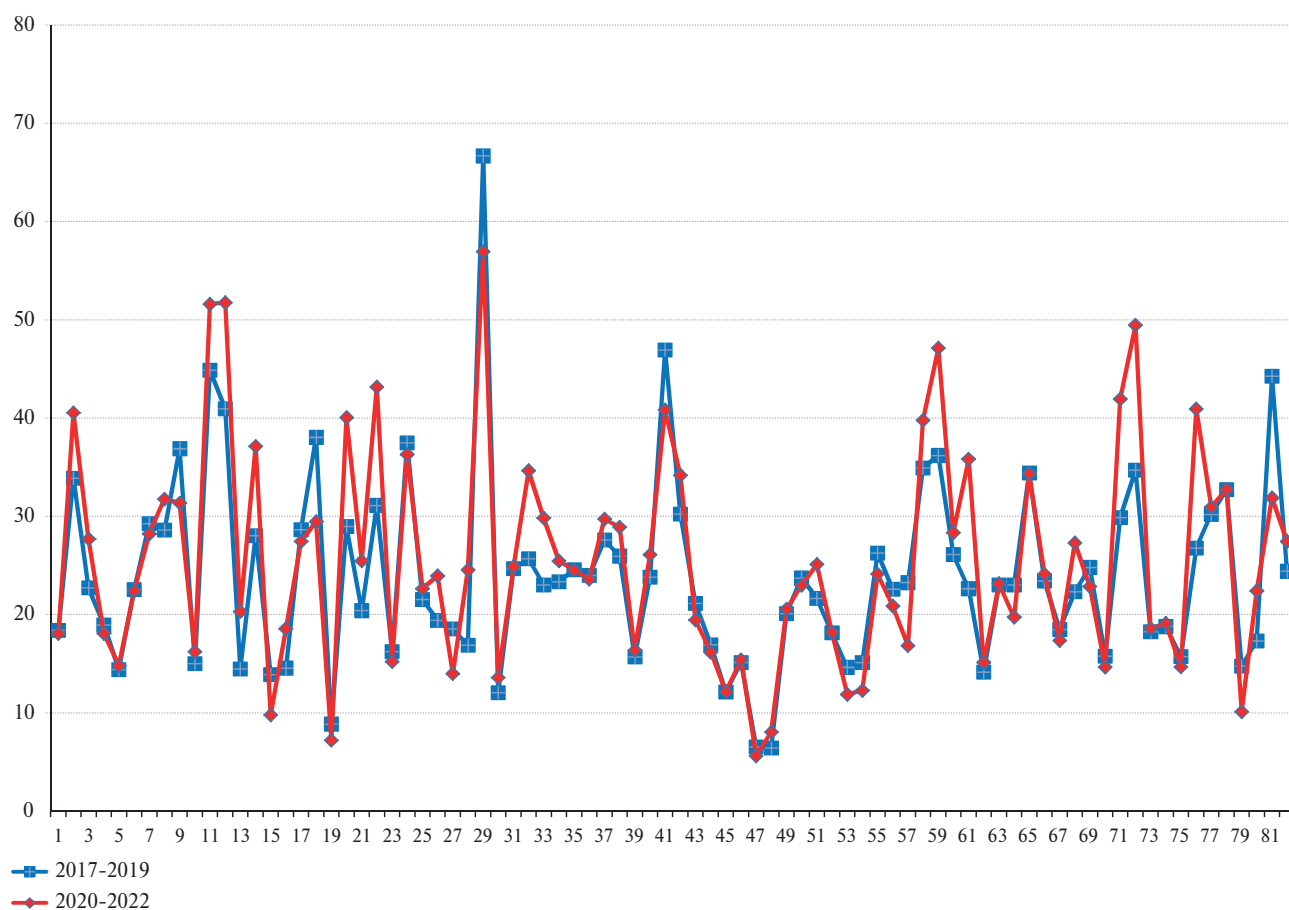
От ДФО ИБС в 38 регионах СПС в ПП увеличился по сравнению с ДПП и, соответственно, в 42 уменьшился. В наименьшей степени изменились среднерегиональные значения от острого ИМ: максимум в Рязанской области (на 36%, с 22,65 до 35,82 на 100 тыс. населения), минимум — уменьшение СПС на 12% в Чукотском АО (с 44,25 до 31,88 на 100 тыс. населения). Более выраженная вариабельность динамики СПС между регионами отмечалась от повторного ИМ и ДФО ИБС (таблица 1). Так, в Курганской области СПС от ДФО ИБС уменьшился в ПП на 99% (с 111,39 до 1,63 на 100 тыс. на-

селения), в Республике Татарстан СПС от повторного ИМ снизился на 82% (с 8,55 до 1,55 на 100 тыс. населения). Максимальный прирост СПС от повторного ИМ в ПП отмечен в Республике Ингушетия (на 160% с 0,1 до 0,26 на 100 тыс. населения), от ДФО ИБС — в Липецкой области (на 313% с 3,24 до 13,41 на 100 тыс. населения).

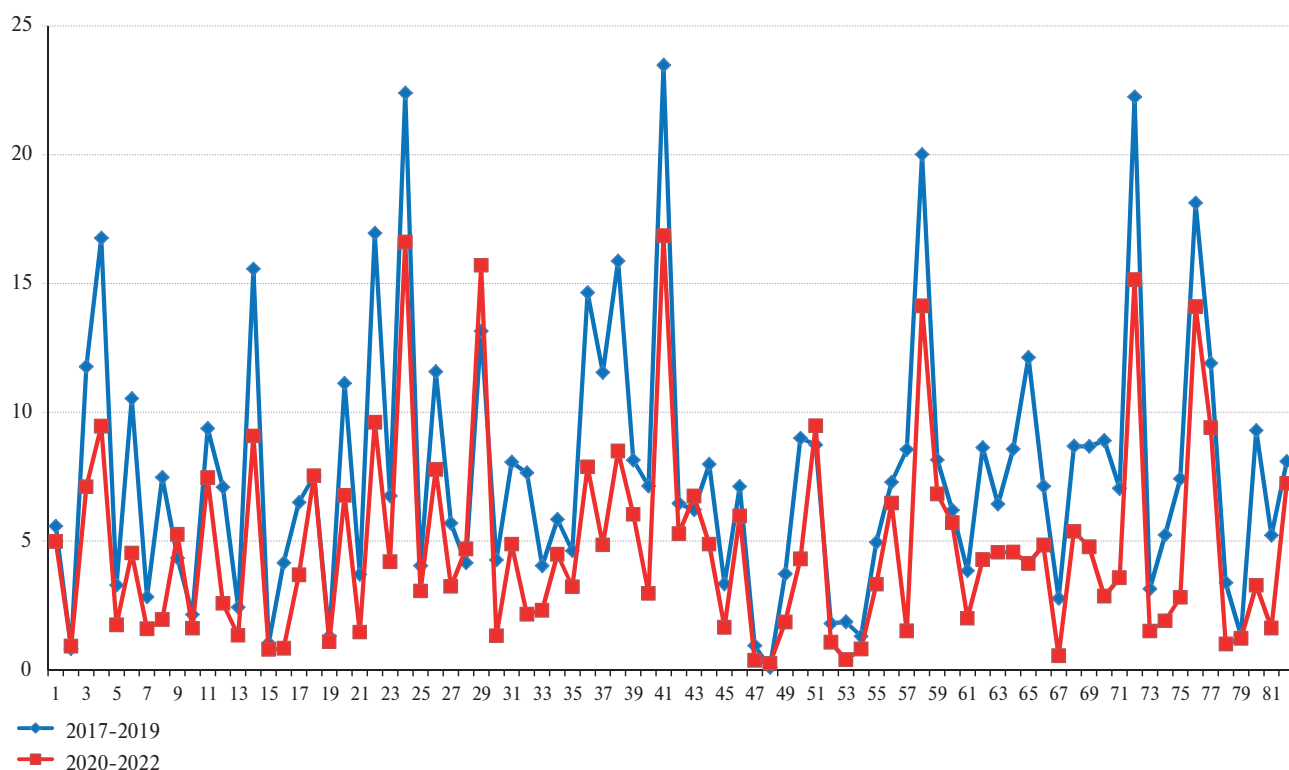
Структура всех ОФ ИБС (таблица 2) почти не изменилась: доля ИМ в ДПП и в ПП в среднем составила ~70%, а доля ДФО ИБС ~ треть. И если доля ИМ в структуре смертности практически не изменилась, то доля повторного ИМ в структуре всех ИМ в ПП по сравнению с ДПП уменьшилась на треть — с 22,71±10,30 до 14,41±9,83% (p<0,001). Распределение долей ДФО ИБС значительно варьировало от региона к региону как в ДПП, так и ПП. Максимальная доля смертей от ДФО ИБС зарегистрирована в Республике Ингушетия >80% в оба периода (на фоне минимальной доли смертей от ИМ), а минимальная — в Кировской области — 0% в ПП.

Максимальные и минимальные показатели СПС от всех ОФ ИБС существенно не различались в ДПП и ПП (таблица 3). Максимальный СПС от острого ИМ в ДПП был в ~3 раза выше среднерегионального и регистрировался в Магаданской области (76,84 на 100 тыс. населения, здесь и далее),

Острый ИМ



Повторный ИМ



ДФО ИБС

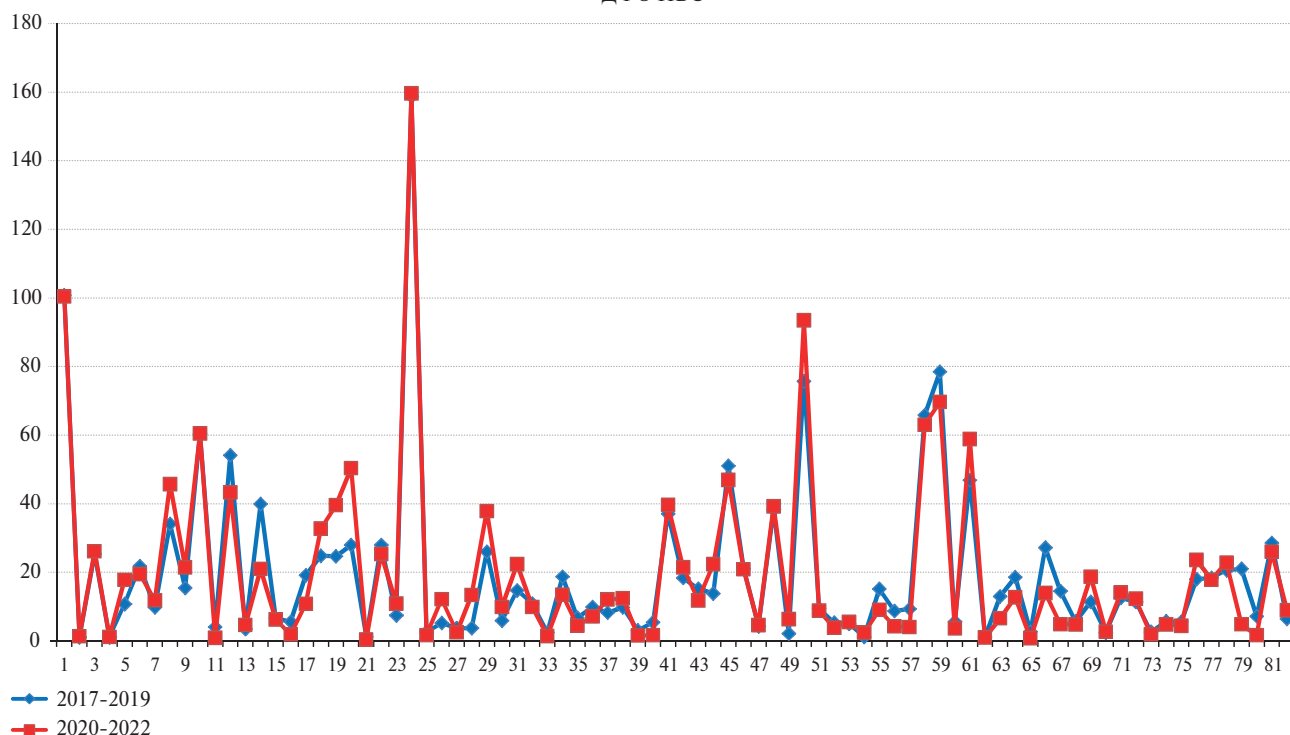


Рис. 1 Показатели смертности от ОФ ИБС в субъектах РФ в ДПП (2017-2019гг) и ПП (2020-2022гг) (СПС на 100 тыс. населения).

Примечание: ДПП — допандемический период, ДФО ИБС — другие формы острой ишемической болезни сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОФ — острые формы, ПП — пандемический период, СПС — стандартизованный показатель смертности. Каждая точка представляет собой один региональный СПС от причины, обозначенной в названии диаграммы, с цветом, соответствующим определенному периоду: красный — ПП (2020-2022гг), синий — ДПП (2017-2019гг). Линии, соединяющие точки, определяют тренд вариабельности СПС в определенный период. Горизонтальные пунктирные линии обозначают среднерегionalный СПС с цветом, обозначающим соответствующий период. Ось ординат — СПС на 100 тыс. населения, Ось абсцисс — субъекты РФ, согласно порядковому номеру в нижеследующей таблице Росстата:

1 Алтайский край	22 Костромская область	43 Республика Адыгея (Адыгея)	64 Саратовская область
2 Амурская область	23 Краснодарский край	44 Республика Алтай	65 Сахалинская область
3 Архангельская область	24 Красноярский край	45 Республика Башкортостан	66 Свердловская область
4 Астраханская область	25 Курганская область	46 Республика Бурятия	67 Севастополь
5 Белгородская область	26 Курская область	47 Республика Дагестан	68 Смоленская область
6 Брянская область	27 Ленинградская область	48 Республика Ингушетия	69 Ставропольский край
7 Владимирская область	28 Липецкая область	49 Республика Калмыкия	70 Тамбовская область
8 Волгоградская область	29 Магаданская область	50 Республика Карелия	71 Тверская область
9 Вологодская область	30 Москва	51 Республика Коми	72 Томская область
10 Воронежская область	31 Московская область	52 Республика Крым	73 Тульская область
11 Еврейская автономная область	32 Мурманская область	53 Республика Марий Эл	74 Тюменская область
12 Забайкальский край	33 Нижегородская область	54 Республика Мордовия	75 Удмуртская Республика
13 Ивановская область	34 Новгородская область	55 Республика Саха (Якутия)	76 Ульяновская область
14 Иркутская область	35 Новосибирская область	56 Республика Северная Осетия — Алания	77 Хабаровский край
15 Кабардино-Балкарская Республика	36 Омская область	57 Республика Татарстан (Татарстан)	78 Челябинская область
16 Калининградская область	37 Оренбургская область	58 Республика Тыва	79 Чеченская Республика
17 Калужская область	38 Орловская область	59 Республика Хакасия	80 Чувашская Республика — Чувашия
18 Камчатская область	39 Пензенская область	60 Ростовская область	81 Чукотский автономный округ
19 Карачаево-Черкесская Республика	40 Пермский край	61 Рязанская область	82 Ярославская область
20 Кемеровская область	41 Приморский край	62 Самарская область	
21 Кировская область	42 Псковская область	63 Санкт-Петербург	

в ПП — в Забайкальском округе (67,81), минимальный СПС от острого ИМ в ДПП отмечен в Республике Ингушетия (5,25), в ПП — в Карачаево-Черкесской Республике (4,73). Максимальный СПС от повторного ИМ в ДПП установлен в Приморском крае (26,83), в ПП — в Магаданской области (27,46). Не регистрировалось случаев повторного ИМ в ДПП в Республике Ингушетия (0), в ПП — в 7 субъектах РФ (в Белгородской, Волгоградской, Кировской областях, а также в Республиках Ингушетия и Хакасия, в Севастополе и Чукотском автономном округе). Максимальный СПС от ДФО ИБС в ДПП регистрировался в Красноярском крае (169,16), в ПП — здесь же (170,36); минимальный СПС в ДПП — в Сахалинской области (0,17), в ПП — не отмечено случаев смерти от ДФО ИБС в Кировской области. Соотношение максимального СПС от ДФО ИБС к минимальному СПС в ДПП составляло 995, что в ~50 раз превышает таковой показатель по группе "все ОФ ИБС" (таблица 3). Соотношение максимального к минимальному СПС от ДФО ИБС в ПП (170,36/0) очень близко к соотношению в ДПП, при этом точное значение не вычислялось, согласно математическому правилу деления на ноль.

Тренды региональных СПС от ОФ ИБС в 2017-2019гг и 2020-2022гг, соответственно, представлены на рисунке 1. Прослеживается относительная стабильность СПС от острого ИМ и от ДФО ИБС и снижение большинства региональных СПС от повторного ИМ, формирующих общероссийскую тенденцию. Не выявлено корреляционной взаимосвязи между СПС от COVID-19 и СПС от ОФ ИБС ($r=0,036$; $p=0,75$) как от суммы всех трех ОФ ИБС, так и каждой в отдельности (от острого ИМ и COVID-19 $r=-0,026$; $p=0,81$; повторного ИМ и COVID-19 $r=0,15$; $p=0,17$ и от ДФО ИБС и COVID-19 $r=0,034$; $p=0,76$).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о минимальной динамике показателей смертности от ОФ ИБС в пандемический период, по сравнению с "допандемическим" периодом. Несмотря на мультифокальное влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, во многих странах мира не только не было отмечено увеличения сердечно-сосудистой смертности [4], но напротив, регистрировалось снижение этого показателя [3]. Одним из факторов данного явления, вероятно, является и сама методика определения и учета причин смерти, недостаточно адаптированная для оценки комплексных причин смерти, что наблюдалось во время пандемии. Проблема выбора ППС при наличии ИБС (в т.ч. ИМ) существовала и до пандемии COVID-19, но пандемия обострила ситуацию; в ходе нее неоднократно менялись рекомендации

по внесению данных в медицинское свидетельство о смерти и критериев ППС от COVID-19, что, вероятно, оказало свое влияние на показатели смертности, как от COVID-19, так и от других причин смерти на национальных (каждая страна вносила свои коррективы в методические рекомендации ВОЗ) и региональных уровнях.

Не исключено, что некоторые случаи смерти от ИБС могли быть классифицированы как смерти от COVID-19, поглотившие неопределенный пул смертей от ОФ ИБС, особенно от ИМ. В "Методических рекомендациях по кодированию и выбору основного состояния в статистике заболеваемости и первоначальной причины в статистике смертности, связанных с COVID-19", версия 2 (02.07.2021), приводится несколько примеров выбора ППС в медицинском свидетельстве о смерти. Один из них следующий: "У пациента с COVID-19, осложненного, например, пневмонией и отеком легкого, развивается острый ИМ. В таких случаях, в соответствии с правилом МКБ-10, первоначальной причиной следует выбирать COVID-19"⁶.

Нередки случаи, когда у пациента развивается ИМ 2 типа, часто осложняющий COVID-19 [7], или протекает типичный ИМ 1-го типа на фоне длительно существующей ИБС, при этом одновременно регистрируется COVID-19 в легкой или тяжелой форме. При тяжелом течении как ИМ, так и COVID-19, оба заболевания являются конкурирующими, каждое из которых может быть причиной смерти. И такие ситуации не предусмотрены ни правилами МКБ-10, ни последующими методическими рекомендациями. Следует отметить, что, несмотря на существующие "универсальные критерии ИМ", созданные для обеспечения единообразия и точности установления клинического диагноза, на практике не всегда однозначно можно идентифицировать соответствующую форму ИМ, а в МКБ-10 не предусмотрено соответствующих кодов [16]. ИМ 2 типа является наиболее гетерогенным и полиэтиологичным, поэтому основным препятствием в постановке диагноза служит отсутствие единых оперативных диагностических критериев, которые можно было бы применять с высокой воспроизводимостью. Lindahl B, Mills NL (2023) высказали мнение о необходимости нового консенсуса и предложили для обсуждения новые критерии ИМ, которые позволят устранить ряд диагностических неопределенностей и решить проблемы с его кодированием [16].

К спорным вопросам классификации и кодирования было приковано внимание с первого пандемического года. Так, "теневая" сторона высокой смертности от COVID-19 обсуждалась на страницах JAMA

⁶ https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/366/original/020702021_MR_COD_v2.pdf.

("Журнал Американской медицинской ассоциации") в контексте того, что получение доходов больницами зависит от количества смертельных случаев от COVID-19, поэтому количество свидетельств о смерти с ППС от COVID-19 могут значительно превышать реальные цифры смертности в стационаре⁷. Hart JD, et al. (2020) предлагали преодолевать спорные вопросы кодирования путем внедрения новых стратегий, включающих обучение инструкторов, занимающихся статистикой здравоохранения, непосредственное обучение врачей и онлайн-тренинги [17].

Еще одна причина, по которой часть случаев смерти от ИБС, возможно, не были учтены — это снижение обращаемости в медицинские учреждения по основному хроническому заболеванию. Как свидетельствуют результаты исследований, в период COVID-19 многие пациенты, которым требовались госпитализации, избегали обращений в связи с боязнью заражений и вынужденных изоляций. К потенциальным причинам снижений числа госпитализаций с ИМ исследователи относят отказ от медицинской помощи из-за социального дистанцирования, гиподиагностику ИМ и конкурирующий риск с приобретением и тяжестью COVID-19 [18].

Вероятно, все вышеизложенные факторы имели влияние на результаты проведенного исследования. Выявленное статистически значимое снижение СПС от повторного ИМ в РФ в ПП, вероятно, связано с многогранными сложностями кодирования случаев смерти, а не с числом смертей как таковых. Кроме того, в некоторых регионах РФ до сих пор при кодировании ППС от ИМ выделяют "острый — первичный" ИМ и повторный ИМ, в то время как в других регионах следуют модификации

правил МКБ-10, в которых указывается, что в случае смерти от ИМ необходимо использовать только код группы I21.-. Поэтому обнаруженное снижение СПС от повторного ИМ в ПП вполне может быть обусловлено изменением подходов к кодированию ИМ. Именно об этом, с нашей точки зрения, свидетельствует тот факт, что на фоне снижения СПС от повторного ИМ в 45 регионах РФ одновременно отмечен рост СПС от острого ИМ. Вероятнее всего, в этих регионах придерживаются правила МКБ-10 и случаи смерти на фоне повторного ИМ (сюда же входят и случаи третьего, четвертого ИМ) (I22.-) учитываются кодом группы I21.-. Как мы уже писали ранее, различия между странами в смертности от ИМ — это часто вопросы интерпретации диагностических критериев и кодирования [19].

Заключение

Среднерегиональные СПС от ОФ ИБС во время пандемии COVID-19 (2020-2022гг) статистически значимо не изменились по сравнению с ДПП (2017-2019гг). Исключением явилось снижение СПС от повторного ИМ, обусловленное совокупностью факторов. Полученные результаты могут быть косвенным свидетельством того, что в периоды пандемии при выборе ППС "предпочтение" будет отдаваться наиболее опасному, с точки зрения общественного здоровья, заболеванию (в частности, COVID-19), путем игнорирования других опасных для конкретного пациента болезней. Оценка причин смерти на фоне мультиморбидной патологии требует пересмотра концепции МКБ, согласно которой, в качестве причины смерти учитывается только одно заболевание.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

⁷ The Importance of Proper Death Certification During the COVID-19 Pandemic | Pathology and Laboratory Medicine | JAMA | JAMA Network.

Литература/References

- Kole C, Stefanou E, Karvelas N, et al. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023;20:1-16. doi:10.1007/s10557-023-07465-w.
- Canalella A, Vitale E, Vella F, et al. How the Heart Was Involved in COVID-19 during the First Pandemic Phase: A Review. *Epidemiologia (Basel).* 2021;22;2(1):124-39. doi:10.3390/epidemiologia2010011.
- Roth G, Vaduganathan M, Mensah G, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cardiovascular Health in 2020. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(6):631-40. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.008.
- Guo H, Shen Y, Wu N, et al. Myocardial injury in severe and critical coronavirus disease 2019 patients. *J Card Surg.* 2021;36(1):82-8. doi:10.1111/jocs.15164.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:531-38. doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation.* 2020;142(1):68-78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
- Wang Z, Tang M, Luan X, et al. Editorial: What do we know about COVID-19 implications for cardiovascular disease? *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1125655. doi:10.3389/fcvm.2023.1125655.
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, et al. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):751-3. doi:10.1001/jamacardio.2020.1105.
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798-800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
- Liang C, Zhang W, Li S, et al. Coronary heart disease and COVID-19: A meta-analysis. *Med Clin (Barc).* 2021;156(11):547-54. doi:10.1016/j.medcli.2020.12.017.
- Wadhwa RK, Shen C, Gondi S, et al. Cardiovascular deaths during the COVID-19 pandemic in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2:159-69. doi:10.1016/j.jacc.2020.10.055.

13. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2083-8. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
14. Altobelli E, Angeletti PM, Marzi F, et al. Impact of SARS-CoV-2 Outbreak on Emergency Department Presentation and Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;11(9):2323. doi:10.3390/jcm11092323.
15. Danilova IA. Morbidity and mortality from COVID-19. Data comparability issue. *Demographic review*. 2020;7(1):6-26. (In Russ.) Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных. Демографическое обозрение. 2020;7(1):6-26. doi:10.17323/demreview.v7i1.10818.
16. Lindahl B, Mills NL. A new clinical classification of acute myocardial infarction. *Nat Med*. 2023;29(9):2200-5. doi:10.1038/s41591-023-02513-2.
17. Hart JD, Sorchik R, Bo KS, et al. Improving medical certification of cause of death: effective strategies and approaches based on experiences from the Data for Health Initiative. *BMC Med*. 2020;18(1):74. doi:10.1186/s12916-020-01519-8.
18. Romaguera R, Ribera A, Güell-Viaplana F, et al. Decrease in ST-segment elevation myocardial infarction admissions in Catalonia during the COVID-19 pandemic. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(9):778-80. doi:10.1016/j.rec.2020.06.001.
19. Samorodskaya IV, Bubnova MG, Akulova OA, et al. Indicators of male and female mortality from acute forms of coronary heart disease in five-year age groups in the Russian Federation: what do the figures say? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(12):3460. (In Russ.) Самородская И.В., Бубнова М.Г., Акулова О.А. и др. Показатели мужской и женской смертности от острых форм ишемической болезни сердца в пятилетних возрастных группах в Российской Федерации: о чем говорят цифры? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3460. doi:10.15829/1728-8800-2022-3460.

Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией

Самойлова Ю. Г.¹, Матвеева М. В.¹, Хорошунова Е. А.^{1,2}, Подчиненова Д. В.¹,
Максимова Л. А.², Горбач Г. Г.², Тривоженко А. Б.^{2,3}, Авхименко В. А.²

¹ФГБОУ ВО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск; ²ФГБУ "Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства" России. Северск; ³Академия постдипломного образования ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства". Москва, Россия

Цель. Анализ факторов риска саркопении в формировании атеросклеротических поражений органов-мишеней у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материал и методы. В исследование были включены 84 пациента с СД 2 типа, разделенные на группы согласно критериям европейской группы по изучению саркопении EWGSOP2 2019г (European Working Group on Sarcopenia in Older People). Всем пациентам проводили анкетирование с помощью краткой формы оценки здоровья SF-36 (Health Status Survey), качества жизни SarQoL (Sarcopenia and Quality of Life), Strength, SARC-F (Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls), динамометрию, тест ходьбы на 4 м, биоимпедансометрию, суточное мониторирование артериального давления и ультразвуковое исследование сердца. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. У пациентов с саркопенией наблюдается более низкое содержание жировой, мышечной и клеточной массы, индекса аппендикулярной массы, жидкости, белков и минералов. В группе с саркопенией выявлены более высокие показатели общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, гликированного гемоглобина, а также гипокальциемия. Уровень триглицеридов у лиц с пресаркопенией был высоким. В этой же группе зафиксированы нестабильные показатели артериального давления, повышенная масса миокарда и выраженные признаки атеросклероза нижних конечностей.

Заключение. Саркопения является одной из важных медико-социальных проблем и сопровождается неблагоприятными исхо-

дами. Сочетание саркопении и СД 2 типа может способствовать быстрому развитию макро- и микроангиопатий и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, саркопения, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз артерий нижних конечностей.

Отношения и деятельность. Исследование финансировалось грантом РНФ "Ранняя диагностика саркопении на основе метаболического профиля", 22-25-00632 от 10.01.2022.

Поступила 28/06-2023

Рецензия получена 29/07-2023

Принята к публикации 18/09-2023



Для цитирования: Самойлова Ю. Г., Матвеева М. В., Хорошунова Е. А., Подчиненова Д. В., Максимова Л. А., Горбач Г. Г., Тривоженко А. Б., Авхименко В. А. Кардиометаболические факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и саркопенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3655. doi:10.15829/1728-8800-2024-3655. EDN GGXZHV

Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia

Samoilova Yu. G.¹, Matveeva M. V.¹, Khoroshunova E. A.^{1,2}, Podchinenova D. V.¹, Maksimova L. A.², Gorbach G. G.², Trivozhenko A. B.^{2,3}, Avkhimenko V. A.²

¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center. Seversk; ³Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies. Moscow, Russia

Aim. To analyze risk factors for sarcopenia in atherosclerosis involvement of target organs in patients with type 2 diabetes (T2D).

Material and methods. The study included 84 patients with T2D, divided into groups according to the 2019 criteria of the European

Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2). All patients were surveyed using a 36-item short-form health survey (SF-36), Sarcopenia and Quality of Life (SarQoL), Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls (SARC-F), grip

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: matveeva.maria@yandex.ru

[Самойлова Ю. Г. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, зав. кафедрой детских болезней с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0002-2667-4842, Матвеева М. В.* — д.м.н., профессор кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9966-6686, Хорошунова Е. А. — аспирант кафедры, врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0002-3596-6732, Подчиненова Д. В. — к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом эндокринологии, ORCID: 0000-0001-6212-4568, Максимова Л. А. — к.м.н., врач-эндокринолог, ORCID: 0009-0005-7249-7735, Горбач Г. Г. — врач-эндокринолог, ORCID: 0009-0006-7014-9427, Тривоженко А. Б. — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, профессор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6449-9523, Авхименко В. А. — к.м.н., генеральный директор, ORCID: 0000-0002-2178-601X].

test, 4-meter walk test, bioelectrical impedance analysis, 24-hour blood pressure monitoring and cardiac ultrasound. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. Patients with sarcopenia have lower levels of fat, muscle, cell mass, appendicular mass index, fluid, protein, and minerals. In the group with sarcopenia, higher levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, glycated hemoglobin, and hypocalcemia were detected. Triglyceride levels were high in those with presarcopenia. In the same group, unstable blood pressure, increased myocardial mass and severe lower limb atherosclerosis were recorded.

Conclusion. Sarcopenia is one of the important medical and social problems and is accompanied by unfavorable outcomes. The combination of sarcopenia and T2D can contribute to the rapid development of macro- and microangiopathy and increase the cardiovascular risk.

Keywords: type 2 diabetes, sarcopenia, hypertension, dyslipidemia, peripheral artery disease.

Relationships and Activities. The study was funded by the Russian Science Foundation grant "Early diagnosis of sarcopenia based on metabolic profile", 22-25-00632 dated January 10, 2022.

Samoilova Yu. G. ORCID: 0000-0002-2667-4842, Matveeva M. V.* ORCID: 0000-0001-9966-6686, Khoroshunova E. A. ORCID: 0000-0002-3596-6732, Podchinenova D. V. ORCID: 0000-0001-6212-4568, Maksimova L. L. ORCID: 0009-0005-7249-7735, Gorbach G. G. ORCID: 0009-0006-7014-9427, Trivozhenko A. B. ORCID: 0000-0001-6449-9523, Avkhimenko V. A. ORCID: 0000-0002-2178-601X.

*Corresponding author:
matveeva.mariia@yandex.ru

Received: 28/06-2023

Revision Received: 29/07-2023

Accepted: 18/09-2023

For citation: Samoilova Yu. G., Matveeva M. V., Khoroshunova E. A., Podchinenova D. V., Maksimova L. L., Gorbach G. G., Trivozhenko A. B., Avkhimenko V. A. Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes and sarcopenia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3655. doi:10.15829/1728-8800-2024-3655. EDN GGXZHV

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое АД, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОБ — окружность бедер, ОРВИ — острая(—ые) респираторная(—ые) вирусная(—ые) инфекция(—и), ОТ — окружность талии, САД — систолическое АД, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование АД, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФР — факторы риска, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ХС — холестерин, EWGSOP — European Working Group on Sarcopenia in Older People (европейская группа по изучению саркопении у пожилых людей), SF-36 — Health Status Survey (краткая форма оценки здоровья), SarQoL — Sarcopenia and Quality of Life (оценка саркопении и качества жизни), SARC-F — Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls (сила, помощь при ходьбе, подъем со стула, подъем по лестнице и падения).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф.
- Саркопения при СД 2 типа может быть кардио-метаболическим предиктором.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с СД 2 типа и саркопенией регистрируются изменения композиционного состава тела и дислипидемия.
- Пресаркопения при СД 2 типа ассоциирована с вариабельностью артериального давления, повышенной массой миокарда и признаками атеросклероза сосудов нижних конечностей, а саркопения — с более высоким уровнем среднего диастолического артериального давления.

Key messages

What is already known about the subject?

- Type 2 diabetes (T2D), obesity, hypertension are associated with a high risk of cardiovascular events.
- Sarcopenia in T2D may be a cardiometabolic predictor.

What might this study add?

- In patients with T2D and sarcopenia, changes in body composition and dyslipidemia have been reported.
- Presarcopenia in T2D is associated with blood pressure variability, increased myocardial mass and signs of lower limb atherosclerosis, and sarcopenia is associated with a higher level of mean diastolic blood pressure.

Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия (АГ) ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф. По данным Федерального регистра сахарного диабета, общая численность пациентов с СД в Российской Федерации (РФ), состоящих на диспансерном учете от 01.01.2021г, составила 4799552 (3,23% населения РФ), из них СД 1 типа — 5,5% (265,4 тыс.), СД 2 типа — 92,5% (4,43 млн), другие типы СД — 2,0% (99,3 тыс.). Средний возраст выяв-

ления СД 2 типа 65-69 лет. Смертность по сравнению с прошлыми данными у пациентов с СД 2 типа увеличилась с 87,7 до 93,9 на 100 тыс. населения, основная причина смерти — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. СД 2 типа является одним из основных факторов риска (ФР) развития цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС). Эти данные подтверждают ряд научных исследований во всем мире [2, 3]. Смертность от ССЗ при СД регистрируется в 38,6% у пациентов с СД 1 типа и в 38,6% при СД 2 типа [1, 4].

Ежегодно количество пациентов, страдающих ожирением, увеличивается. В 2022г масштабное исследование NATION (Национальное эпидемиологическое кроссекционное исследование), проведенное под руководством Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии Минздрава России, показало, что в РФ ожирением страдают ~40 млн (30%) человек. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (2022г) о проблеме распространения ожирения в Европе 2022г, более половины взрослого населения РФ (55,5%) имеют избыточную массу тела и ожирение [5]. Ожирение и избыточная масса тела являются одними из ведущих ФР развития ССЗ, СД 2 типа, саркопении [6].

Термин саркопеническое ожирение включает в себя снижение мышечной массы и силы и избыточное накопление жира, преимущественно за счет висцерального ожирения [7, 8]. У пожилых пациентов к снижению мышечной массы и увеличению жировой массы тела приводят ряд факторов: гиподинамия, несбалансированное питание, наличие сопутствующей коморбидной патологии — ИБС, АГ, хронической болезни почек, заболеваний опорно-двигательного аппарата и т.д. В метаанализе нескольких исследований установлено, что саркопеническое ожирение повышает риск развития СД 2 типа на 38% по сравнению с изолированным ожирением или саркопенией [9].

Миграция лимфоцитов и макрофагов в очаг хронического воспаления, сопровождается повышенной секрецией провоспалительных цитокинов, таких как С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6. Кроме этого, жировая ткань продуцирует адипокины, которые обладают липотоксичностью в отношении скелетной мускулатуры и способствуют прогрессированию саркопении [10]. Следующие провоспалительные маркеры: СРБ, ФНО- α , эндотелин-1, ИЛ-1 β , в группе пациентов с СД 2 типа и ИБС могут свидетельствовать о нарушении функции эндотелия [11]. Например, ФНО- α способствует повышению образования свободных радикалов и может стать причиной интенсификации процессов апоптоза эндотелиоцитов и инактивации оксида азота. Параллельно, с регуляцией хронического воспаления ассоциируются такие маркеры, как ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- α , которые стимулируют пролиферацию эндотелиоцитов. Кроме этого, в очаг воспаления мигрируют макрофаги, усиливающие синтез коллагена фибробластами, что приводит к изменению структуры сосудистой стенки и может играть патогенетическую роль в развитии атеросклероза [12].

В настоящее время проблема коморбидности саркопенического ожирения и ССЗ является высоко актуальной, т.к. есть ряд вопросов, касающихся

общности патогенеза дислипидемии, ожирения и потери мышечной массы [13]. Вопрос о том, являются ли эти процессы независимыми возраст-ассоциированными состояниями или коморбидной патологией, объединяемой общими звеньями патогенеза, до сих пор остается предметом дискуссий. Согласно данным литературного обзора, проведенного Мисниковой И. В. и др. (2017), атеросклеротические изменения и саркопеническое ожирение рассматриваются как единое звено патогенеза в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Устранение хронического воспаления у пациента считается ключевым механизмом в лечении атеросклероза и саркопении [11], однако для подтверждения этой гипотезы требуется проведение ряда крупных исследований.

Анализ научных публикаций за последние пять лет выявил отсутствие крупномасштабных международных исследований по влиянию саркопенического ожирения на риск развития ССЗ.

Проблема ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний активно изучается в Южной Корее. По итогам одного из исследований выявлено, что саркопеническое ожирение сочетается с кальцинозом коронарных артерий [14]. В другом исследовании пациенты с неалкогольной болезнью печени и саркопенией имели более высокий риск прогрессирования атеросклероза (скорректированное отношение шансов 2,20; $p < 0,009$), чем лица без саркопении [15].

В исследовании, проведенном He J, et al., у пациентов с более высокими показателями — индексом аппендикулярной массы, кистевой динамометрией, скоростью ходьбы, было показано снижение риска развития ИБС. В то же время, генетическая предрасположенность к ИБС не влияла ни на один из признаков, связанных с саркопенией [16].

Вместе с тем, есть исследования, противоречащие этим данным. Например, при анализе распространенности ССЗ среди пожилых пациентов с саркопеническим ожирением в Нью-Мексико разница составила 11,5 vs 13,7% в группе контроля [17]. В другом крупномасштабном региональном британском исследовании при обследовании 4111 мужчин от 60 до 79 лет связи между ССЗ и саркопеническим ожирением выявлено не было [17].

Следует отметить, что крупномасштабных исследований, оценивающих влияние саркопении на течение СД 2 типа и ассоциированных с ним ССЗ (АГ, ИБС, атеросклеротические поражения органов-мишеней), проведено не было. Поэтому настоящее исследование является особенно актуальным.

Цель исследования — анализ ФР саркопении в формировании атеросклеротических поражений органов-мишеней у пациентов с СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии со стандартами клинической практики и Хельсинкской декларации на базе эндокринологического отделения ФГБУ Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА России. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 8888 от 29.11.2021), все пациенты подписали информированное согласие. Исследование являлось одномоментным, сплошным. Критерии включения: пациенты, страдающие СД 2, в возрасте 45–85 лет, подписавшие "информированное согласие". Критерии невключения: заболевания сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта на стадии декомпенсации, тяжелая стадия почечной недостаточности на стадии хронической болезни почек С4–5, ампутация конечности в анамнезе, дефицит витамина В₁₂, злоупотребление алкоголем, имплантация кардиостимулятора, наличие крупных металлических протезов и конструкций, выраженный лимфостаз нижних конечностей.

Участвовали 84 добровольца, подписавшие информированное согласие. На основании алгоритма первичного скрининга на выявление снижения мышечной силы по данным кистевой динамометрии и биоимпедансометрии, EWGSOP2 2019г (European Working Group on Sarcopenia in Older People) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — пациенты с СД 2 типа и саркопенией (снижение мышечной массы и силы) (n=13), 2-я группа — пациенты с СД 2 типа и пресаркопенией (снижение мышечной силы) (n=46), 3-я — группа сравнения (без снижения мышечной силы и массы) с СД 2 типа (n=25). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Протокол исследования включал измерение силы рук с помощью кистевой динамометрии: проводилось 3-кратное снятие максимальных показателей с использованием обеих рук в изометрическом сокращении, за стандарт принято положение сидя с разгибанием локтя на 90°. Диагностические критерии низкой мышечной силы при динамометрии (модель ДК-100, Россия), согласно EWGSOP2 2019г: у женщин <16 кг, а у мужчин <27 кг. Всем участникам проведена биоимпедансометрия с использованием аппарата Inbody 770 (Южная Корея) с оценкой: индекса массы тела (ИМТ), анализа внеклеточной и внутриклеточной жидкости, а также общей жидкости в организме, жировой массы тела, процента жировой массы, площади висцерального жира, мышечной массы, количества минералов и белка, клеточной массы. На основании полученных данных рассчитывали аппендикулярный индекс скелетной массы как отношение сухой мышечной массы конечностей к росту в м³. За низкую мышечную массу, согласно критериям EWGSOP2 2019г, принимали значения <7,0 кг/м² для мужчин и <5,5 кг/м² для женщин [18]. Дополнительно оценивали мышечную функцию с помощью теста ходьбы на 4 м. Показателем тяжелой саркопении считалось снижение скорости ≤0,8 м/с [18]. Всем пациентам измеряли антропометрические характеристики — рост, вес и ИМТ, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ). Для анализа качества жизни использовали следующие опросники — SF-36 (Health Status Survey) и SarQoL (Sarcopenia and Quality of Life), а для степени тяжести саркопении применяли SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise

from a chair, Climb stairs and Falls) [18]. Уровень физической активности интерпретировали с помощью анкетирования, где учитывалось время физической нагрузки в мин/сут.

Дополнительно проводили забор крови для оценки лабораторных показателей: глюкозы, общего белка, альбумина, липидного спектра, включая холестерин (ХС), триглицериды, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), а также гликированного гемоглобина, натрия, калия, ионизированного кальция).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили по стандартной методике в течение 24–26 ч с помощью аппарата СМАД "Валента", монитор N: 5728, версия ПО: 1.4.0.69. Аппарат был запрограммирован на измерение уровня артериального давления (АД) в дневное время (7.00–23.00) с интервалом 15 мин, в ночное время (23.00–7.00) — 30 мин. Каждое исследование удовлетворяло следующим критериям качества: продолжительность мониторинга не <23 ч, не <56 успешных измерений АД, отсутствие "пробелов" в записи длительностью >1 ч.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили с помощью аппарата VIVID E9. Во время проведения УЗИ сердца оценивали следующие показатели: ударный объем (мл), массу миокарда (г), процентный стеноз коронарных артерий, фракцию выброса (%). При проведении УЗИ артерий нижних конечностей определяли уровень стенозирования в процентном соотношении бедренной артерии, подколенной артерии, тыльной артерии стопы, задней большеберцовой артерии. При проведении УЗИ сонных артерий оценивали проходимость в процентном соотношении общей сонной артерии и внутренней сонной артерии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Statistica IBM (русская версия 23.0). Критерием проверки на нормальность распределения был выбран W-критерий Шапиро-Уилка. Параметры, распределение которых отличалось от нормального, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q25; Q75]. Качественные бинарные признаки — в виде относительной частоты (%) и ее 95% доверительного интервала. Непараметрические критерии использовали при проверке гипотез для количественных параметров с распределением, отличным от нормального: для парного сравнения критерии Манна-Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые), Краскела-Уоллеса. Для проведения корреляционного анализа — непараметрический критерий Спирмена. Для достоверности отличий качественных признаков — таблицы сопряженности с расчетом χ^2 . Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Исследование финансировалось грантом РНФ "Ранняя диагностика саркопении на основе метаболического профиля", 22-25-00632 от 10.01.2022.

Результаты

В ходе исследования у пациентов с СД 2 типа с саркопенией и пресаркопенией выявлен ряд различий по параметрам ИМТ, массы тела, индекса ОТ/ОБ, кистевой динамометрии, гликемии и уровню физической активности (таблица 1). У пациентов с саркопенией ИМТ в пределах нормы, при

Таблица 1

Характеристика групп

Показатель	1. Группа с саркопенией (n=13)	2. Группа с пресаркопенией (n=46)	3. Группа сравнения (n=25)	p
Масса тела, кг	64 [54,6-68,9]	83,2 [75,7-92,7]	92,3 [84,9-106,5]	0,001
ИМТ, кг/м ²	22,8 [20,4-23,7]	32,9 [29,6-36,1]	34,2 [30,5-37,9]	0,019
ОТ/ОБ	0,95 [0,87-0,97]	1,02 [0,96-1,1]	1,05 [1,0-1,1]	0,001
Сила правой руки, кг	23 [17-26]	11 [8-16]	20 [19-25]	0,001
Сила левой руки, кг	21 [14-23]	10 [8-14]	20 [17-25]	0,001
Скорость ходьбы, м/с	1,3 [1,1-2,2]	1,6 [1,2-2,1]	1,2 [1-1,5]	0,035
Гликемия, ммоль/л	6,8 [5,7-8,0]	7,3 [6,5-8,6]	7,1 [6,1-7,6]	0,001
Физическая активность, мин/сут.	40 [30-60]	35 [25-45]	45 [30-90]	0,001

Примечание: ИТМ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии.

Таблица 2

Частота основных жалоб у пациентов обследованных групп

Показатель, n (%)	1. Группа с саркопенией (n=13)	2. Группа с пресаркопенией (n=46)	3. Группа сравнения (n=25)	χ^2	p
Онемение нижних конечностей	9 (69)	35 (76)	13 (52)	29,1	0,001
Головокружение	3 (23)	18 (39)	6 (24)	6,9	0,07
Частые ОРВИ	1 (7,5)	0 (0,00)	0 (0,00)	6,76	0,08
Одышка при физической нагрузке	5 (38,5)	11 (24)	9 (36)	8,23	0,04
Сухость кожи	1 (7,7)	0 (0,00)	0 (0,00)	6,76	0,08
Тяжесть в ногах	8 (62)	21 (46)	8 (32)	14,5	0,002
Боль в суставах	3 (23%)	21 (46%)	7 (28%)	12,3	0,006

Примечание: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

пресаркопении — избыток массы тела имели 21,7% (n=10), I ст. ожирения выявлена в 65,2% (n=30), II ст. — 13% (n=6), в группе сравнения — ожирение I ст. имело место у 72% (n=18), а ожирение II ст. — у 28% (n=7). Кроме этого, отмечалось более низкое значение индекса ОТ/ОБ в 1-й и 2-й группах по сравнению с группой 3.

Во 2-й группе показатели кистевой динамометрии и скорости ходьбы были ниже, а гликемии — выше, чем в 1-й и 3-й группах. Вероятно, эти результаты связаны с преобладанием избыточной массы тела и ожирения в группе с пресаркопенией на фоне снижения физической активности. Во 2-й группе уровень физической активности был ниже по сравнению с 1-й и 3-й группами.

У пациентов с саркопенией жалобы встречались чаще, чем среди представителей других групп: частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в анамнезе, одышка при физической нагрузке, сухость кожных покровов, тяжесть в ногах (таблица 2). Пациентов с пресаркопенией достоверно чаще беспокоили онемение нижних конечностей, головокружение, боль в суставах. Из сопутствующих заболеваний пациенты с саркопенией

и пресаркопенией чаще страдали патологией щитовидной железы — 39 и 35%, по сравнению с 3-й группой (16%) (p=0,02). Поражение печени у пациентов 1-й группы встречалось в 39% случаев, во 2-й группе — в 56%, в 3-й — у 60% (p=0,02). АГ выявлена у 92% пациентов с саркопенией, у 96% лиц с пресаркопенией и у 92% в группе без снижения мышечной массы (p=0,02).

Дополнительно в проведенном исследовании проанализирован лекарственный анамнез пациентов с СД 2 типа. Пациенты с саркопенией реже принимали гипотензивную терапию (69%) по сравнению с пациентами 2-й (85%) и 3-й (80%) групп, соответственно (p=0,003). Эти результаты связаны с тем, что АГ в группе с саркопенией встречалась реже. У пациентов 1-й группы отмечался низкий комплаенс в отношении регулярности приема антигипертензивных препаратов (данные получены при первичном анализе). Статины принимали 62% пациентов с саркопенией и СД 2 типа, в группах с пресаркопенией и сравнения статины принимали 72% участников (p=0,02). Дезагрегантную терапию принимали в 1-й группе 69% пациентов, во 2-й и 3-й группах — 85 и 80%, соответственно (p=0,002).

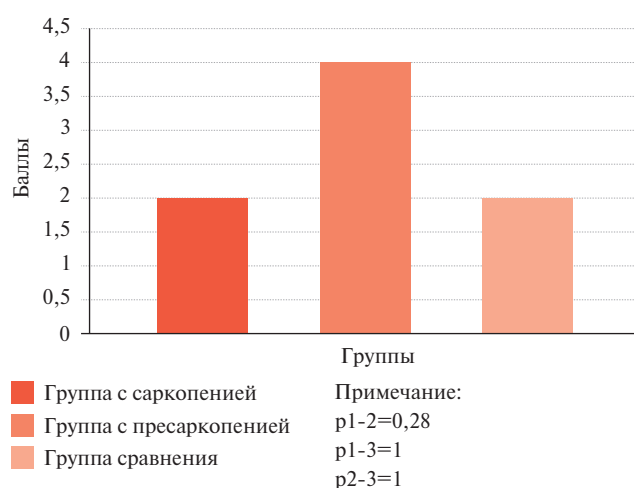


Рис. 1 Оценка результатов опросника SARC-F.

Примечание: SARC-F — Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls (сила, помощь при ходьбе, подъем со стула, подъем по лестнице и падения).

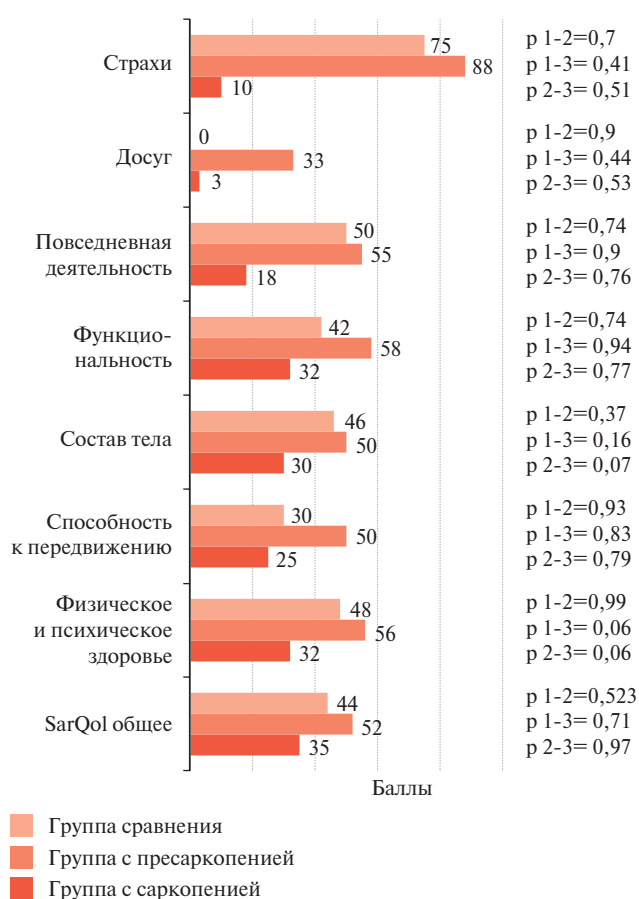


Рис. 2 Оценка результатов опросника SarQoL между группами.

Примечание: SarQoL — Sarcopenia and Quality of Life (оценка саркопении и качества жизни).

При оценке результатов опросника SARC-F (рисунок 1) признаки вероятной саркопении зарегистрированы в группе с пресаркопенией. В 1-й

и 3-й группах, по данным опросника, саркопения отсутствует, однако эти результаты не являются статистически значимыми, т.к. группа пациентов с саркопенией была малочисленной ($n=13$), что существенно ограничивает результаты работы.

Межгрупповые различия в показателях качества жизни по данным опросника SF-36 отсутствовали, однако следует отметить, что в 1-й и 2-й группах количество баллов при оценке физического компонента тестирования было ниже по сравнению с группой сравнения.

Анализ качества жизни по данным опросника SarQoL (рисунок 2) показал, что пациенты с саркопенией не отличались от лиц с пресаркопенией и группы сравнения ни по общему количеству баллов оценки качества жизни, ни по другим доменам тестирования.

После объективного осмотра, сбора жалоб, анамнеза и анкетирования была проведена оценка композиционного состава тела с помощью биоимпедансометрии. При сравнении результатов между группами (таблица 3) отмечено выраженное количественное и процентное более низкое содержание жировой массы у пациентов с саркопенией, а также мышечной массы, индекса аппендикулярной массы, объема внеклеточной и внутриклеточной жидкости, клеточной массы, белка и минералов, по сравнению со 2-й и 3-й группами.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов с саркопенией выявлены более высокие уровни ХС, ХС ЛНП, гликированного гемоглобина по сравнению с 2-й и 3-й группами (таблица 4). По уровню альбумина значимых различий между группами не обнаружено. При оценке показателей липидного спектра выявлены более низкие значения ХС ЛВП в группе сравнения, при этом уровень ТГ в группе со сниженной мышечной силой был выше по сравнению с пациентами с саркопенией и группой сравнения. По уровню натрия и калия статистических различий между группами не было, уровень кальция был ниже в 1-й группе.

Согласно результатам инструментальных обследований, статистически значимых различий по показателям УЗИ сонных артерий между 1-й и 2-й группами выявлено не было. При этом у пациентов с пресаркопенией зарегистрирована более высокая масса миокарда 203 [108-230] г по сравнению с пациентами с саркопенией, у которых она составила 159 [159-159,5] г. Суточный индекс диастолического АД (ДАД) во 2-й группе был выше 10,35 [1,33-49,24] по сравнению с 1-й 7,9 [3,5-12].

По результатам УЗИ и СМАД (таблица 5) у пациентов 1-й и 3-й групп выявлены признаки гемодинамически незначимого атеросклероза нижних конечностей и сонных артерий (сужение артерии менее чем на 70%); при этом у пациентов с саркопенией зафиксирован более высокий уровень

Таблица 3

Оценка композиционного состава тела

Показатель	1. Группа с саркопенией (n=13)	2. Группа с пресаркопенией (n=46)	3. Группа сравнения (n=25)	p
Жировая масса, кг	17 [13-22,2]	36,1 [29,9-43,7]	40,7 [30,1-50,3]	0,001
Жировая масса, %	29,2 [24,7-36,5]	43,6 [41,6-47,8]	43 [36,7-49,6]	0,001
Площадь висцерального жира, см ²	96,4; 41,0	194,4; 54,1	204,3; 55,7	0,02
Скелетная мышечная масса, кг	23,4 [20,7-28,1]	25,1 [22,9-29,2]	28,2 [25,1-32,3]	0,001
Индекс аппендикулярной скелетной мускулатуры, кг/м ²	5,4 [3,8-8,5]	7,13 [5,7-8,8]	7,5 [5,6-9,5]	0,001
Белки, кг	8,4 [7-10,0]	9,0 [8,3-10,4]	10,0 [9,0-11,4]	0,001
Минералы, кг	3,0 [2,9-3,4]	3,2 [2,9-3,6]	3,5 [3,2-4,0]	0,001
Общее количество воды в теле, л	31,6 [28,3-37,8]	35,1 [31,4-39,4]	38,5 [34,1-43,1]	0,001
Внутриклеточная жидкость, л	19,5 [17,4-23,1]	20,8 [19,1-23,9]	23,2 [20,8-26,3]	0,001
Внеклеточная жидкость, л	12,5 [10,9-14,7]	13,8 [12,4-15,7]	14,9 [13,5-16,8]	0,001
Клеточная масса, кг	27,9 [24,9-33]	29,8 [27,4-34,3]	33,2 [29,8-37,7]	0,373

Таблица 4

Оценка лабораторных показателей

Показатель	1. Группа с саркопенией (n=13)	2. Группа с пресаркопенией (n=46)	3. Группа сравнения (n=25)	p
Общий белок, г/л	69 [59-73]	68,5 [65-72]	69 [67-74]	0,002
Альбумин, г/л	41 [37-44]	40 [38-43]	40 [36-42]	0,001
ХС, ммоль/л	5,1 [3,8-6,7]	4,7 [3,8-5,8]	4,6 [3,8-5,3]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,2 [0,6-2,0]	2,1 [1,4-3,2]	1,9 [1,4-2,7]	0,005
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [0,9-1,5]	1,2 [1,0-1,4]	1,1 [0,9-1,3]	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,1 [1,8-4,5]	2,8 [2,0-3,7]	2,7 [2,1-3,0]	0,001
Гликированный гемоглобин, %	8,2 [7,3-9,4]	7,7 [7-10,1]	7,9 [6,7-9,9]	0,006
Натрий, ммоль/л	139 [138-141]	141 [139-143]	140 [139-142]	0,007
Калий, ммоль/л	3,9 [3,4-4,4]	4,0 [3,6-4,3]	3,9 [3,8-4,1]	0,004
Кальций, ммоль/л	1,15 [1,12-1,19]	1,19 [1,14-1,23]	1,20 [1,16-1,23]	0,007

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин.

Таблица 5

Результаты инструментальных исследований у пациентов с саркопенией и в группе сравнения

Показатель	Группа с саркопенией (n=13)	Группа сравнения (n=25)	r	p
УЗИ артерий н/к ЗББА справа, %	0,0 [0,0-100]	3,75 [0,0-0,0]	1,452	0,001
УЗИ артерий н/к ЗББА слева, %	0,0 [0,0-100]	5,0 [0,0-0,0]	1,406	0,001
УЗИ устья ВСА справа, %	10 [0,0-35,0]	20 [15-15]	0,604	0,020
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст.	67,5 [60-73,5]	60,5 [60-71]	-1,217	0,036

Примечание: ВСА — внутренняя сонная артерия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, н/к — нижние конечности, УЗИ — ультразвуковое исследование.

среднего ДАД. В то же время у пациентов с пресаркопенией зарегистрированы признаки гемодинамически значимого стеноза артерий нижних конечностей (таблица 6), по сравнению с 3-й группой; в этой же группе выявлены более лабильные показатели АД, чем в 3-й (таблица 6). Среднее суточное ДАД, индекс ночного времени ДАД, суточный индекс систолического АД (САД), вариабельность

ДАД и САД были выше во 2-й группе по сравнению с группой сравнения (группа 3).

Обсуждение

В настоящей работе рассмотрены взаимосвязи между СД 2 типа, саркопенией, АГ и метаболическими нарушениями (дислипидемией, гипергликемией, гипокальциемией) [19]. Полученные

Таблица 6

**Результаты инструментальных исследований
у пациентов с пресаркопенией и в группе сравнения**

Показатель	Группа с пресаркопенией (n=46)	Группа сравнения (n=25)	r	p
УЗИ артерий н/к ЗББА справа, %	100 [0-100]	3,75 [0,0-0,0]	1,762	0,001
УЗИ артерий н/к ЗББА слева, %	67,5 [15-100]	5,0 [0,0-0,0]	1,8	0,001
Среднее суточное ДАД, мм рт.ст.	77 [72,5-84,75]	60,5 [60-71]	-2,815	0,001
Индекс времени ДАД, ночь, % (гипер)	47,33 [10,75-50,42]	3 [1,33-10,33]	2,474	0,001
Суточный индекс САД, %	14,58 [2,52-22,27]	7,81 [5,42-14,46]	0,087	0,010
Вариабельность САД 24 ч	16,97 [15,83-26,73]	12,17 [11,8-13,1]	2,256	0,032
Вариабельность ДАД 24 ч	14,71 [10,39-21,25]	8,93 [8,57-9,38]	2,354	0,026

Примечание: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗББА — задняя большеберцовая артерия, н/к — нижние конечности, САД — систолическое артериальное давление, УЗИ — ультразвуковое исследование.

результаты свидетельствуют о том, что пациенты с саркопенией и пресаркопенией имеют более низкие значения ИМТ, жировой и мышечной массы, индекса аппендикулярной массы, чем больные СД 2 типа без признаков саркопении.

Для пациентов со сниженной мышечной силой характерны гиподинамия и более низкая скорость ходьбы на 4 м по сравнению с пациентами с саркопенией. Расхождения в результатах можно объяснить низкой распространенностью саркопении в популяции (~13%). При этом, по результатам других исследований, заболеваемость саркопенией у пациентов с СД 2 типа колеблется, в среднем, от 10 до 15% [20, 21]. Снижение скорости ходьбы у пациентов с СД 2 типа также часто ассоциируется с симптомами диабетической полинейропатии и суставным синдромом, что может привести в дальнейшем к снижению мышечной массы в нижних конечностях и развитию саркопении [22].

Декомпенсация углеводного обмена приводит к большему риску развития саркопении и сердечно-сосудистых катастроф, кроме этого, атрофия скелетных мышц связана с накоплением конечных продуктов гликирования и развитием инсулинорезистентности [23].

Наличие ожирения в сочетании с гипергликемией усугубляет риск развития хронического воспаления за счет синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО- α , СРБ, а также активности индуцибельной NO-синтазы (inducible nitric oxide synthase, iNOS), которые способны запускать протеолиз и апоптоз в миоцитах [24].

Результаты анализа данных, полученных с помощью опросников SarQoL и SARC-F подтверждают снижение качества жизни и выявляют первые признаки саркопении у пациентов со сниженной мышечной силой до начала снижения мышечной массы, но при этом количество баллов при саркопении были ниже, чем в группе с пресаркопенией. Учитывая тот факт, что SARC-F обладает умеренной специфичностью, данный тест следует исполь-

зовать вместе с инструментальными методиками для диагностики снижения мышечной массы и силы (кистевая динамометрия, биоимпедансметрия, измерение окружности голени) [25]. Различия между результатами, полученными с помощью опросников SarQoL и SF-36, отсутствовали.

Оценка композиционного состава тела пациентов с саркопенией и СД 2 типа позволила выявить меньшее содержание общей жидкости и, соответственно, меньшее содержание внеклеточной и внутриклеточной жидкости, что может ассоциироваться с низким количеством скелетной мышечной массы, поскольку скелетная мускулатура является одним из основных водных депо организма [26].

Саркопения часто сочетается с другими нарушениями состава тела: снижением минеральной плотности костной ткани (остеосаркопения), повышенной жировой массой (саркопеническое ожирение) или с тем и другим [27]. При анализе антропометрических данных в настоящем исследовании установлено, что, несмотря на меньшие значения ИМТ и ОТ в группе с пресаркопенией, эти пациенты находились в категории абдоминально-конституционального ожирения I ст. и имели более низкую минеральную плотность по сравнению с группой сравнения.

В группе пациентов с саркопенией ИМТ был в пределах нормы, уровень жировой и костной массы был ниже, чем у пациентов с пресаркопенией и в группе сравнения, возможно, такая клиническая картина связана с наличием сопутствующей старческой астении на фоне саркопении [28].

Выявленное у пациентов с саркопенией меньшее содержание тощей массы и активной клеточной массы характеризует худшее состояние белкового компонента питания по сравнению с группами без саркопении и пресаркопении; при этом, оценивая лабораторные показатели (общий белок, альбумин), достоверной разницы между группами не наблюдали.

Обследованные с саркопенией имели более высокий уровень ХС ЛНП, однако эти пациенты в меньшей степени принимали статины в сравне-

нии с лицами без саркопении или с пресаркопенией. В проведенном южнокорейском исследовании выявлено, что люди с более низким индексом массы скелетных мышц имели значительный риск развития дислипидемии за счет высокого уровня ХС ЛНП [29]. Результаты настоящего исследования согласуются с вышеупомянутыми: действительно, в группе с саркопенией было зарегистрировано повышение уровней общего ХС и ХС ЛНП. Инсулинорезистентность усиливает гликогенолиз, увеличивает экспрессию белка SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c), что способствует снижению β -окисления жирных кислот, вследствие чего уровень ТГ в скелетных мышцах и печени становится выше [30]. В настоящем исследовании уровень ТГ в группе с пресаркопенией был выше, чем у пациентов с саркопенией и группой сравнения. Возможно, это связано с тем, что пациенты с пресаркопенией имели избыточную массу тела или ожирение. Полученные данные согласуются с результатами проведенного Habib SS, et al. (2020) анализа когорты из 288 взрослых мужчин, где было показано, что уровни общего ХС и ТГ у пациентов с саркопеническим ожирением значительно выше, а уровень ХС ЛВП ниже по сравнению с лицами, не страдающими саркопеническим ожирением. Данные результаты показывают, что саркопения усугубляет течение дислипидемии [31]. В группе с пресаркопенией выявлены значимые атеросклеротические поражения артерий нижних конечностей.

АГ и дислипидемия вызывают эндотелиальную дисфункцию сосудов и могут запускать образование атеросклеротических бляшек [32]. При оценке СМАД в работе была зарегистрирована значимая разница по всем стандартным показателям, при этом пациенты с пресаркопенией и СД 2 типа относились к "non-dipper", при наличии пресаркопении отмечали достоверно более высокие значения индекса в состоянии надпорогового АД и вариабельности САД и ДАД за 24 ч. В этой группе при проведении эхокардиографии обнаружены высокие значения массы миокарда по сравнению с пациен-

тами, страдающими саркопенией. Эти данные указывают на необходимость более тщательного контроля АД у пациентов с СД 2 типа, имеющих признаки саркопенического ожирения.

Несомненно, ограничением данного исследования является количество пациентов, отсутствие контрольной группы.

Заключение

Саркопения в настоящее время является одной из важных медико-социальных проблем и сопровождается неблагоприятными исходами. Среди клинической презентации у пациентов с группой сравнения и пресаркопении чаще отмечаются неспецифические жалобы, тогда как в группе с саркопенией симптомы обусловлены течением СД 2 типа и наличием микро- и макрососудистых осложнений. Лекарственный анамнез указывает на то, что пациенты с саркопенией реже использовали антигипертензивную и дезагрегантную терапию, а также статины, по сравнению с пациентами с пресаркопенией и группой сравнения. Поэтому требуется своевременная диагностика и назначение лекарственных препаратов у пациентов с саркопенией, а также для повышения комплаентности лечения следует проводить профилактическую работу с пациентами (беседы, буклеты, стенды, видеоролики), которые будут отражать значение и эффективность назначаемой терапии. Ассоциация саркопении и СД 2 типа ухудшает прогноз у пациентов, способствуя развитию сердечно-сосудистых осложнений. Коррекция гипергликемии, дислипидемии, профилактики гиподинамии, восполнение белкового дефицита могут предотвратить развитие саркопении и улучшить качество жизни пожилых пациентов с нарушением углеводного обмена.

Отношения и деятельность. Исследование финансировалось грантом РНФ "Ранняя диагностика саркопении на основе метаболического профиля", 22-25-00632 от 10.01.2022.

Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-23. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. *Сахарный диабет*. 2023;26(2):104-23. doi:10.14341/DM13035.
2. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations with Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019;139(19):2228-37. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885.
3. Kaze AD, Santhanam P, Musani SK, et al. Metabolic Dyslipidemia and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Findings From the Look AHEAD Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e016947. doi:10.1161/JAHA.120.016947.
4. Koziolova NA, Polyanskaya EA, Mironova SV. Type two diabetes mellitus and microvascular complications in patients with coronary artery disease: prevalence, prognosis and choice of antithrombotic therapy. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2022;3(4):7-24. (In Russ.) Козиолова Н. А., Полянская Е. А., Миронова С. В. Сахарный диабет 2 типа и микро-сосудистые осложнения у больных стабильной ишемической болезнью сердца: распространенность, прогноз и выбор антитромботической терапии. *Южно-Российский журнал те-*

- рапевтической практики. 2022;3(4):7-24. doi:10.21886/2712-8156-2022-3-4-7-24.
5. Alferova VI, Mustafina SV. Prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). Obesity and metabolism. 2022;(1):96-105. (In Russ.) Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;(1):96-105. doi:10.14341/omet12809.
6. Drapkina OM, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES, et al. Sarcopenic obesity: patterns and paradoxes. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(1):73-8. (In Russ.) Драпкина О.М., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы. Профилактическая медицина. 2021;24(1):73-8. doi:10.17116/profmed20212401173.
7. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. Obes Facts. 2022;15(3):321-35. doi:10.1159/000521241.
8. Berns SA, Sheptulina AF, Mamutova EM, et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathogenesis and diagnostic criteria. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(6):3576. (In Russ.) Бернс С.А., Шептулина А.Ф., Мамутова Э.М. и др. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3576. doi:10.15829/1728-8800-2024-3576.
9. Kurmaev DP, Bulgakova SV, Treneva EV. Sarcopenic obesity — a current problem of modern geriatrics. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2022;(4):228-35. (In Russ.) Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. Саркопеническое ожирение — актуальная проблема современной гериатрии. Российский журнал гериатрической медицины. 2022;(4):228-35. doi:10.37586/2686-8636-4-2022-228-235.
10. Khadra D, Itani L, Tannir H, et al. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. World J Diabetes. 2019;10(5):311-23. doi:10.4239/wjdv10.i5.311.
11. Misnikova IV, Kovaleva YuA, Klimina NA. Sarcopenic obesity. RMJ. 2017;25(1):24-9. (In Russ.) Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А. Саркопеническое ожирение. РМЖ. 2017;25(1):24-9.
12. Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, et al. Comparative characteristics of lipid spectrum parameters and markers of vascular inflammation in groups of patients with stable angina in the presence and absence of type 2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2017;20(3):194-200. (In Russ.) Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И. и др. Сравнительная характеристика параметров липидного спектра и маркеров сосудистого воспаления в группах пациентов со стабильной стенокардией при наличии и отсутствии сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2017;20(3):194-200. doi:10.14341/7959.
13. Shavrin AP, Khovaeva YB, Chereshnev VA, et al. Inflammation markers in atherosclerosis development. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(3):13-5. (In Russ.) Шаврин А.П., Ховаева Я.Б., Черешнев В. и др. Маркеры воспаления в процессе развития атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(3):13-5.
14. Chung GE, Park HE, Lee H, et al. Sarcopenic Obesity Is Significantly Associated With Coronary Artery Calcification. Front Med (Lausanne). 2021;8:651961. doi:10.3389/fmed.2021.651961.
15. Cho Y, Park HS, Huh BW, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Sarcopenia and Carotid Plaque Progression Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab J. 2023;47(2):232-41. doi:10.4093/dmj.2021.0355.
16. He J, Huang M, Li N, Zha L, et al. Genetic Association and Potential Mediators between Sarcopenia and Coronary Heart Disease: A Bidirectional Two-Sample, Two-Step Mendelian Randomization Study. Nutrients. 2023;15(13):3013. doi:10.3390/nu15133013.
17. Zuikova AA, Shevcova VI, Shevcov AN, et al. Sarcopenic obesity in comorbid patients. Journal of Clinical Practice. 2022;13(4):60-7. (In Russ.) Зуйкова А.А., Шевцова В.И., Шевцов А.Н. и др. Саркопеническое ожирение у коморбидных пациентов. Клиническая практика. 2022;13(4):60-7. doi:10.17816/clinpract112438.
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
19. Guryeva IV, Onuchina YuS, Dymochka MA, et al. Features of sarcopenia and body composition based on bioimpedance in patients with type 2 diabetes mellitus. Questions of dietetics. 2017;7(3):11-9. (In Russ.) Гурьева И.В., Онучина Ю.С., Дымочка М.А. и др. Особенности саркопении и состава тела на основании биоимпедансометрии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Вопросы диетологии. 2017;7(3):11-9. doi:10.20953/2224-5448-2017-3-11-19.
20. Gorali FI, Sayyid OS, Al Obaidi SA. Prevalence of sarcopenia in sample of Iraqi patients with type 2 diabetes mellitus: A hospital based study. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):413-6. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.021.
21. Yang Q, Zhang Y, Zeng Q, et al. Correlation Between Diabetic Peripheral Neuropathy and Sarcopenia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Foot Disease: A Cross-Sectional Study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:377-86. doi:10.2147/DMSO.S237362.
22. Chiu CY, Yang RS, Sheu ML, et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. J Pathol. 2016;238:470-82. doi:10.1002/path.4674.
23. O'Neill ED, Wilding JPH, Kahn CR, et al. Absence of insulin signalling in skeletal muscle is associated with reduced muscle mass and function: evidence for decreased protein synthesis and not increased degradation. Age. 2010;32:209-22. doi:10.1007/s11357-009-9125-0.
24. Khoroshunova EA, Samoilova YuG, Matveeva MV, et al. Evaluation of diagnostic methods of sarcopenia in persons with impaired carbohydrate metabolism at the present stage. Preventive medicine. 2022;25(10):116-21. (In Russ.) Хорошунова Е.А., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В. и др. Оценка методов диагностики саркопении у лиц с нарушением углеводного обмена на современном этапе. Профилактическая медицина. 2022;25(10):116-21. doi:10.17116/profmed202225101116.
25. Xu Z, Zhang P, Chen Y, et al. Comparing SARC-CalF With SARC-F for Screening Sarcopenia in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. Front Nutr. 2022;9:803924. doi:10.3389/fnut.2022.803924.
26. Kurmaev DP, Bulgakova SV, Treneva EV, et al. Nutritional support in a comprehensive program of prevention and treatment of sarcopenia (literature review). Russian Journal of Geriatric Medicine. 2023;1(13):29-38. (In Russ.) Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В. и др. Нутритивная поддержка в комплексной программе профилактики и лечения саркопении (обзор литературы). Российский журнал гериатрической медицины. 2023;1(13):29-38. doi:10.37586/2686-8636-1-2023-29-38.
27. Naumov AV, Demenok DV, Onuchina YuS, et al. Instrumental diagnosis of osteosarcopenia in diagrams and tables. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2021;3(7):350-6. (In Russ.) Наумов А.В., Деменок Д.В., Онучина Ю.С. и др. Ин-

- струментальная диагностика остеосаркопии в схемах и таблицах. Российский журнал гериатрической медицины. 2021;3(7):350-6. doi:10.37586/2686-8636-3-2021-350-356.
28. Topolyanskaya SV. Sarcopenia. Sarcopenia, obesity, osteoporosis and old age. Sechenov Medical Journal. 2020;11(4):23-35. (In Russ.) Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость. Сеченовский вестник. 2020;11(4):23-35. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.4.23-35.
29. Baek SJ, Nam GE, Han KD, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity and their association with dyslipidemia in Korean elderly men: the 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Endocrinol Invest. 2014;37:247-60 doi:10.1007/s40618-013-0011-3.
30. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, et al. Metabolic Syndrome and Sarcopenia. Nutrients. 2021;13(10):3519. doi:10.3390/nu13103519.
31. Habib SS, Alkahtani S, Alhussain M, et al. Sarcopenia Coexisting with High Adiposity Exacerbates Insulin Resistance and Dyslipidemia in Saudi Adult Men. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020;13:3089-97. doi:10.2147/DMSO.S260382.
32. Poppyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, et al. The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. Problems of Endocrinology. 2020;66(1):47-55. (In Russ.) Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д. и др. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):47-55. doi:10.14341/probl12212.

Биомаркеры и субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний

Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Джioева О. Н., Драпкина О. М.

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

Цель. Изучить взаимосвязь между структурно-функциональными показателями миокарда левого желудочка (ЛЖ) и уровнями N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и маркеров воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, а также оценить возможность их использования для ранней диагностики субклинической дисфункции ЛЖ.

Материал и методы. Проанализированы данные 120 пациентов обоих полов в возрасте 45-75 лет ($57,11 \pm 7,9$ лет). Они были разделены на три группы: 1-я — с СД2 ($n=47$), 2-я — с предиабетом ($n=20$), 3-я — контроль ($n=53$). Всем участникам была выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой линейных и объемных размеров сердца, систолической и диастолической функции ЛЖ. Проведен анализ спекл-трекинговой ЭхоКГ с расчетом глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда ЛЖ. Определены в крови уровни NT-proBNP и маркеров воспаления — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вЧСРБ), фибриногена, интерлейкина-6.

Результаты. По данным ЭхоКГ у пациентов с нарушениями углеводного обмена выявлены достоверно большие значения индекса массы миокарда ЛЖ, толщины задней стенки ЛЖ, относительной толщины стенки в сравнении с группой контроля. Параметры трансмитрального потока, а также тканевой доплерографии в группах СД2 и предиабета достоверно отличались от таковых в контрольной группе. ГПД в группах пациентов с нарушениями углеводного обмена была ниже, чем в контрольной группе ($p=0,001$). Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше в группах СД2 и предиабета в сравнении с контролем, при этом во всех трех группах не превышал нормальных значений ($p<0,001$). Более высокий уровень NT-proBNP ассоциировался с наличием артериальной гипертензии — отношение шансов (ОШ) 3,64 [1,02-13,04] ($p=0,005$), снижением фракции выброса ЛЖ — ОШ 1,25 [1,06-1,47] ($p=0,007$), концентрической гипертрофией — ОШ 4,84 [1,43-16,41] ($p=0,011$) и снижением ГПД — ОШ 1,85 [1,62-2,06] ($p=0,005$), увеличением отношения скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю диастолу (Е/А) — ОШ 0,01 [0,008-0,416] ($p=0,024$) и времени изоволюмического расслабления (IVRT) — ОШ 1,08 [1,03-1,14] ($p=0,03$). Чувствительность и специ-

фичность определения NT-proBNP в качестве теста для прогноза снижения ГПД $<-18\%$ была 86 и 27%, соответственно. Уровень вЧСРБ, в пределах референсных значений, был статистически значимо выше в группах СД2 и предиабета в сравнении с контрольной группой ($p<0,001$) и продемонстрировал наличие прямой линейной связи с временными и скоростными параметрами — Е/А, IVRT, временем замедления раннедиастолического потока ($p<0,05$). Более высокий уровень вЧСРБ достоверно ассоциировался с наличием диастолической дисфункции — ОШ 1,16 [1,02-1,32] ($p=0,023$), а также со снижением ГПД $<-18\%$ — ОШ 1,58 [1,12-4,65] ($p=0,03$).

Заключение. У пациентов с СД2 без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний наличие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ и снижения ГПД ($<-18\%$) ассоциировано с более высоким уровнем в крови биомаркеров NT-proBNP и вЧСРБ. Однако во всех случаях уровни биомаркеров не выходят за пределы референсных значений, что не позволяет использовать их в ранней диагностике субклинической дисфункции ЛЖ при СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, субклиническая дисфункция левого желудочка, глобальная продольная деформация, NT-proBNP, высокочувствительный С-реактивный белок.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 10/01-2024

Рецензия получена 11/01-2024

Принята к публикации 30/01-2024



Для цитирования: Утина Т. Г., Акашева Д. У., Корсунский Д. В., Джioева О. Н., Драпкина О. М. Биомаркеры и субклиническая дисфункция миокарда левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3914. doi:10.15829/1728-8800-2024-3914. EDN CVVXIR

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kors.dimitry@gmail.com

[Утина Т. Г. — врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0002-9210-416X, Акашева Д. У. — к.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0694-7062, Корсунский Д. В. — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0003-0306-6139, Джioева О. Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О. М. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Biomarkers and subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes without clinical manifestations of cardiovascular diseases

Utina T. G., Akasheva D. U., Korsunsky D. V., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the relationship between the structural and functional left ventricular (LV) parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes (T2D) without clinical manifestations of cardiovascular diseases, as well as to evaluate the possibility of their use for early diagnosis of subclinical LV dysfunction.

Material and methods. Data from 120 patients of both sexes aged 45-75 years ($57,11 \pm 7,9$ years) were analyzed. They were divided into three following groups: 1st — with T2D ($n=47$), 2nd — with prediabetes ($n=20$), 3rd — control ($n=53$). All participants underwent transthoracic echocardiography with assessment of the linear and volumetric heart dimensions, systolic and diastolic LV function. Speckle tracking echocardiography was analyzed with calculation of LV global longitudinal strain (GLS). The blood levels of NT-proBNP and inflammatory markers were determined (high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), fibrinogen, interleukin-6).

Results. According to echocardiography, patients with carbohydrate metabolism disorders revealed significantly higher LV mass values, LV posterior wall thickness, and relative wall thickness in comparison with the control group. Transmitral flow parameters, as well as tissue Doppler sonography, in the T2D and prediabetes groups were significantly different from those in the control group. GLS in the groups of patients with carbohydrate metabolism disorders was lower than in the control group ($p=0,001$). The level of NT-proBNP was significantly higher in the T2D and prediabetes groups compared to the control group, while in all three groups it did not exceed normal values ($p<0,001$). A higher level of NT-proBNP was associated with hypertension — odds ratio (OR) 3,64 [1,02-13,04] ($p=0,005$), a decrease in LV ejection fraction — OR 1,25 [1,06-1,47] ($p=0,007$), concentric hypertrophy — OR 4,84 [1,43-16,41] ($p=0,011$) and decreased GLS — OR 1,85 [1,62-2,06] ($p=0,005$), an increase in the ratio of early and late diastolic transmitral flow (E/A) — OR 0,01 [0,008-0,416] ($p=0,024$) and isovolumic relaxation time (IVRT) — OR 1,08 [1,03-1,14] ($p=0,03$). The sensitivity and specificity of NT-proBNP as a test for predicting GLS reduction $<-18\%$ were 86 and 27%, respectively. The hsCRP level, within the reference values, was

significantly higher in the T2D and prediabetes groups compared to the control group ($p<0,001$) and demonstrated a direct linear relationship with E/A, IVRT, early diastolic deceleration time ($p<0,05$). A higher level of hsCRP was significantly associated with diastolic dysfunction — OR 1,16 [1,02-1,32] ($p=0,023$), as well as with a GLS decrease $<-18\%$ — OR 1,58 [1,12-4,65] ($p=0,03$).

Conclusion. In patients with T2D without clinical manifestations of cardiovascular disease, the presence of concentric LV myocardial hypertrophy, LV diastolic dysfunction and decreased GLS ($<-18\%$) is associated with higher blood levels of NT-proBNP and hsCRP. However, in all cases, the levels of biomarkers do not exceed the reference values, which does not allow their use in the early diagnosis of subclinical LV dysfunction in T2D.

Keywords: type 2 diabetes, heart failure, subclinical left ventricular dysfunction, global longitudinal strain, NT-proBNP, high-sensitivity C-reactive protein.

Relationships and Activities: none.

Utina T. G. ORCID: 0000-0002-9210-416X, Akasheva D. U. ORCID: 0000-0003-0694-7062, Korsunsky D. V.* ORCID: 0000-0003-0306-6139, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
kors.dimitry@gmail.com

Received: 10/01-2024

Revision Received: 11/01-2024

Accepted: 30/01-2024

For citation: Utina T. G., Akasheva D. U., Korsunsky D. V., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Biomarkers and subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes without clinical manifestations of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3914. doi:10.15829/1728-8800-2024-3914. EDN CWWXIR

АГ — артериальная гипертензия, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ГПД — глобальная продольная деформация, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ДКМ — диабетическая кардиомиопатия, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечно-диастолический размер, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретический(-е) пептид(-ы), ОТС — относительная толщина стенки, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СД2 — СД 2 типа, СДЛЖ — субклиническая дисфункция ЛЖ, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, СТЭ — спекл-трекиговая эхокардиография, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, А — скорость трансмитрального потока в позднюю диастолу, Е — скорость трансмитрального потока в раннюю диастолу, е' — скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу, DT — время замедления ранне-диастолического потока, IVRT — время изоволюмического расслабления, BNP — мозговой натрийуретический пептид, сTn — сердечный тропонин, всTn — сTn, определенный высокочувствительным методом, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Введение

Развитию симптоматической сердечной недостаточности (СН) предшествует, как правило, бессимптомная субклиническая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) (СДЛЖ). Ее трудно распознать, т.к. характерные симптомы и признаки, служащие сигналом для инициации диагностики СН, отсутствуют. При этом следует подчеркнуть, что диагностика СН на доклинических стадиях чрезвычайно важна, т.к. без нее невозможно предотвратить или задер-

жать развитие клинической СН. Для ранней бессимптомной СН при сахарном диабете (СД) характерно наличие хотя бы одного из следующих признаков: 1) признаки структурного заболевания сердца (гипертрофия миокарда, дилатация камер), 2) нарушение функции миокарда ЛЖ (систолической, диастолической), 3) повышенный уровень биомаркеров (натрийуретических пептидов (НУП), сердечных тропонинов (сTn) [1]. Стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) обеспечивает точную и воспроизводимую

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Стандартная эхокардиография обеспечивает точную и воспроизводимую диагностику структурно-функциональных нарушений миокарда левого желудочка (ЛЖ) на начальной бессимптомной стадии.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов с сахарным диабетом наличие концентрической гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ ассоциировано с более высоким уровнем в крови биомаркеров N-концевого промозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного белка.
- Уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида в крови отражает степень сердечной дисфункции и ремоделирования миокарда ЛЖ.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Standard echocardiography provides accurate and reproducible diagnosis of structural and functional left ventricular (LV) disorders at the asymptomatic stage.

What might this study add?

- In patients with diabetes, the presence of concentric myocardial hypertrophy and LV diastolic dysfunction is associated with higher blood levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein.
- The blood level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflects the severity of cardiac dysfunction and LV myocardial remodeling.

диагностику структурно-функциональных нарушений миокарда ЛЖ, в т.ч. на начальной бессимптомной стадии [2, 3]. В качестве метода скрининга бессимптомной СН может применяться и определение в крови уровня НУП [1, 4].

Одной из причин СН при СД, в отсутствие других каузальных заболеваний, является "диабетическая кардиомиопатия" (ДКМ). Ее принято считать носителем связи СД с СН. Однако до сих пор ДКМ остается лишь клиническим понятием и не имеет своего кода в международной классификации болезней. Общепринятое ее определение: структурные и функциональные нарушения миокарда, в основе которых лежат неизвестные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), такие как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, ожирение и клапанные болезни сердца, и метаболические нарушения, связанные с СД [1], представляется не совсем конкретным. Специфические для ДКМ диагностические критерии, ультразвуковые и лабораторные, пока не разработаны. В связи с этим, в зависимости от применяемых критериев, ее распространенность, по данным крупного объединенного эпидемиологического когортного исследования, колеблется в широких пределах (11,7-67%), что демонстрирует необходимость дальнейших работ по установлению четких диагностических критериев ДКМ [5].

Цель исследования — изучить взаимосвязь между структурно-функциональными показателями миокарда ЛЖ и уровнями N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и маркеров воспаления у пациентов с СД 2 типа (СД2) без

клинических проявлений ССЗ, а также оценить возможность их использования для ранней диагностики СДЛЖ.

Материал и методы

В одномоментное исследование после скрининга было включено 120 человек обоих полов в возрасте 45-75 лет без клинических проявлений ССЗ. Критерии включения и невключения подробно описаны в предыдущей публикации авторов [3]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом, все участники дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Лабораторная диагностика. Уровень в крови С-реактивного белка (вчСРБ), оценивали высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом (референсные значения — 0,3-5,0 мг/л). Уровень NT-proBNP определяли в плазме крови, стабилизированной этилендиаминтетраацетатом, иммунохемилюминесцентным методом (референсные значения — 0-125 пг/мл).

ЭхоКГ трансторакальная двухмерная по стандартной методике проводилась на приборе Philips IE-33 (Нидерланды) с оценкой индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), индекса объема левого предсердия (ИОЛП), фракции выброса (ФВ) ЛЖ. ИММЛЖ рассчитывали по формуле "площадь-длина" и определяли как отношение массы миокарда к идеальной площади поверхности тела. Критериями гипертрофии ЛЖ считали ИММЛЖ >102 г/м² для мужчин и >88 г/м² для женщин. Проводили определение типа ремоделирования миокарда. Для этого рассчитывали относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ по формуле: $ОТС = 2 \times ТЗСЛЖ / КДР$ (конечно-диастолический размер). Тип ремоделирования ЛЖ оценивали по соотношению ИММЛЖ и ОТС:

1) концентрическое ремоделирование — нормальный ИММЛЖ и ОТС >0,42;

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Все пациенты n=120	СД2 n=53	Предиабет n=20	Контроль n=47	p
Пол Мужской, n (%)	78 (65,0)	38 (71,7)	14 (70,0)	26 (55,3)	0,204
Женский, n (%)	42 (35,0)	15 (28,3)	6 (30,0)	21 (44,7)	
Возраст (лет), M±SD	57±7,9	59±8	57±9	54±7	0,14
ЧСС (уд./мин), M±SD	71±9	72±10	74±9	70±7	0,548
САД (мм рт.ст.), Me [Q25-Q75]	129 [120-142]	135 [119-145]	130 [120-145]	123 [116-130]	0,005
ИМТ (кг/м²), Me [Q25-Q75]	27,5 [24,6-31,5]	29,4 [26,5-34,6]	29,4 [26,1-32,9]	25,7 [23,9-28,6]	<0,001
Факторы риска ССО					
АГ, n (%)	47 (56,4)	16 (34,0)	8 (40,0)	23 (43,4)	0,53
Ожирение, n (%)	45 (52,8)	26 (41,3)	8 (34,8)	11 (15,3)	0,003
Курение, n (%)	29 (24,2)	16 (34,0)	3 (15,0)	10 (18,9)	0,123
Отягощенная наследственность, n (%)	91 (75,8)	35 (74,5)	25 (75,0)	13 (24,0)	0,018
Дислипидемия, n (%)	64 (71,9)	30 (76,9)	15 (88,2)	19 (57,6)	0,48
Лабораторные показатели					
СКФ (по формуле MDRD), M±SD	73,84±13,9	64,5±4,9	71,2±10,1	74,29±13,9	0,107
Гликированный гемоглобин (%), Me [Q25-Q75]	5,6 [5,05-6,9]	7,26 [6,8-7,5]	5,3 [4,9-5,6]	5,1 [4,7-5,4]	<0,001
Глюкоза натощак (моль/л), Me [Q25-Q75]	5,9 [5,28-7,6]	7,9 [7,0-9,2]	6,1 [5,4-6,3]	5,3 [5,0-5,6]	<0,001
Индекс НОМА-IR, M±SD	2,29 [1,47-4,4]	3,43 [2,21-6,61]	2,25 [1,72-3,12]	1,7 [1,21-2,35]	<0,001
NT-proBNP (пг/мл), Me [Q25-Q75]	54 [32-101]	68 [35-108]	61 [33-103]	52 [27-89]	<0,001
вЧСРБ (мг/л), M±SD	5,78±2,60	7,7±3,50	5,64±2,95	3,43±2,20	<0,001
Фибриноген (г/л), M±SD	3,45±0,69	3,67±0,83	3,40±0,46	3,34±0,53	0,068
ИЛ-6 (пг/мл), M±SD	4,25±1,92	3,89±1,00	2,99±2,53	4,82±2,00	0,144

Примечание: указанное значение p рассчитано для всех трех групп. АГ — артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ИМТ — индекс массы тела, ИЛ — интерлейкин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧСС — частота сердечных сокращений.

2) концентрическая гипертрофия — увеличение ИММЛЖ и ОТС >0,42;

3) эксцентрическая гипертрофия — увеличение ИММЛЖ при ОТС ≤0,42. ФВ ЛЖ (%) рассчитывалась методом дисков (модифицированный метод Симпсона) в В-режиме.

По данным трансмитрального кровотока определяли показатели диастолической функции ЛЖ: максимальную скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальную скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А) и их соотношения Е/А, время замедления ранне-диастолического потока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT). Методом тканевой доплерографии измеряли максимальную скорость диастолических волн, соответствующих раннему (e') и позднему (a') наполнению левого желудочка.

Спекл-трекинг-эхокардиография (СТЭ). Проводилась оценка глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда ЛЖ с помощью рабочей станции QLAV (Advanced Ultrasound Quantification Software Release 8.1.2, Philips), с пороговым значением данного показателя (в абсолютных числах) <-18%.

Статистический анализ. Для проверки распределения на "нормальность" был использован одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Описательные статистики для количественных переменных, распределенных нормально, представлены в виде среднего значения (М)

и стандартного отклонения (SD), для количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального, — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Для множественных сравнений количественных данных в несвязанных выборках применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса в случае наличия хотя бы одной сравниваемой группы, распределение данных в которой отличалось от нормального, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10).

Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности повышения уровня NT-proBNP и вЧСРБ выполняли при помощи метода логистической регрессии с поправкой на возраст и пол. При построении модели использовали прямой метод пошагового исключения переменных. Результаты многофакторного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Для оценки чувствительности и специфичности была построена ROC-кривая, характеризующая зави-

Таблица 2

Параметры диастолической функции миокарда ЛЖ по данным стандартной ЭхоКГ

Показатель	СД2 (1 группа)	Предиабет (2 группа)	Контроль (3 группа)	p
Толщина МЖП (см), M±SD	1,2±0,12	1,1±0,1	1,1±0,08	<0,001* p ₁₋₃ =0,001
Толщина ЗСЛЖ (см), M±SD	1,0±0,08	0,95±0,08	0,96±0,07	<0,001* p ₁₋₃ =0,001
КДР ЛЖ (см), M±SD	4,93±0,37	4,68±0,35	4,88±0,42	0,001 p ₁₋₃ =0,001
ИММЛЖ (г/м ²), M±SD	96,0±17,5	94,6±20,7	89,0±17,5	0,025* p ₁₋₃ =0,007
ОТС (усл. ед.), M±SD	0,44±0,044	0,43±0,026	0,42±0,052	0,013* p ₁₋₃ =0,006
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	16 (31)	8 (40)	19 (41)	0,51
Концентрическое ремоделирование, n (%)	15 (28)	5 (25)	16 (33)	0,96
Концентрическая гипертрофия, n (%)	22 (41)	7 (35)	12 (26)	0,01*
ИОЛП (мл/м ²), M±SD	27,5±6,00	30,5±10,4	26,2±5,7	0,143
Фракция выброса (%), M±SD	60,07±2,505	62,28±5,299	63,12±4,084	0,1
Е/А (усл. ед.), M±SD	0,84±0,08	0,89±0,02	1,05±0,2	<0,001* (p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ =0,028)
IVRT (мс), Me [Q25-Q75]	87,8 [82,5; 93,5]	87,9 [81,0; 97,0]	79,4 [70,0; 88,0]	0,001* (p ₁₋₃ =0,001; p ₂₋₃ =0,013)
DT (мс), M±SD	210±33	205±27	190±24	0,003* (p ₁₋₃ =0,002; p ₂ =0,026)
e' латеральный (см/с), M±SD	8,64±1,6	8,89±1,8	10,8±3,0	0,001* (p ₁ =0,005; p ₂₋₃ =0,011)
Е/е' (усл. ед.), Me [Q25-Q75]	7,44 [6,02; 8,53]	6,74 [6,19; 8,11]	6,47 [5,37; 7,34]	0,017* (p ₁₋₃ =0,005)
ГПД (%), M±SD	-17,60±8,25	-17,95±6,51	-19,92±3,22	0,001* (p ₁₋₃ =0,008; p ₂₋₃ =0,012)

Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75), а также абсолютных чисел (n) и процентов; p-значения рассчитаны для всех трех групп, если не указано иное. ГПД — глобальная продольная деформация, КДР — конечно-диастолический размер, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ЭхоКГ — эхокардиография, DT — время замедления ранне-диастолического потока, IVRT — время изоволюмического расслабления, Е/А — отношение скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю фазы, Е/е' — отношение скорости трансмитрального потока к скорости движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу, e' — скорость движения медиальной части митрального кольца в раннюю диастолу, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

симось вероятности снижения ГПД <-18% от уровня NT-proBNP. За отрезную точку порогового значения NT-proBNP принималось значение с максимальной суммой чувствительности и специфичности.

Внутри- и межгрупповые различия в исследуемых показателях считались статистически значимыми при значении p<0,05. Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программного обеспечения SPSS Statistics 26.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 120 пациентов (65% мужчин, средний возраст 57,11±7,9 лет), об-

ратившихся в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" для профилактического консультирования. Из них были сформированы 3 группы: 1-я — пациенты с СД2 (n=53), 2-я — с предиабетом (n=20), 3-я — контрольная, без нарушений углеводного обмена (n=47). В ходе анализа учитывались наличие факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) пол, возраст, семейный анамнез СД и ССЗ, курение, ожирение, АГ, дислипидемия. Клиническая характеристика и факторы риска участников исследования представлены в таблице 1. Группы пациентов различались по индексу массы тела (ИМТ): у пациентов с нарушением углеводного обмена (СД2 и предиабет) в сравнении с контрольной группой чаще встречалось ожирение, но не выше 1 ст. Группы не

Таблица 3

Характеристики связи предикторов
с вероятностью выявления
повышенного уровня NT-proBNP
(скорректированный на пол и возраст)

Предиктор	ОШ; 95% ДИ	p
Наличие АГ	3,638; 1,015-13,043	0,005
ФВ	1,249; 1,062-1,469	0,007
Концентрическая гипертрофия	4,842; 1,428-16,411	0,011
Е/А	0,01; 0,008-0,416	0,024
IVRT	1,083; 1,027-1,142	0,03
ГПД	1,848; 1,62-2,062	0,035

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГПД — глобальная продольная деформация, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение скоростей трансмитрального потока в раннюю и позднюю фазы, IVRT — время изоволюмического расслабления, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

различались по распространённости таких факторов риска ССО, как курение, АГ, отягощенная наследственность и дислипидемия. Пациенты с СД2 и предиабетом значительно чаще, чем лица контрольной группы, принимали медикаментозную терапию, включающую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторы, статины и аспирин. Средняя длительность СД2 составила $3,3 \pm 2,4$ года. Уровень гликированного гемоглобина, глюкозы натощак, С-пептида, а также индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) и частота инсулинорезистентности были достоверно выше при СД2, чем в других группах. Ни у кого из участников на момент проведения исследования не было макрососудистых осложнений СД2, хронической почечной недостаточности, а также СН.

Параметры стандартной ЭхоКГ и СТЭ пациентов, включенных в исследование

По данным проведенного анализа выявлены статистически значимо более высокие значения ИММЛЖ, ТЗСЛЖ, КДР, ОТС в группе СД2 в сравнении с контрольной группой ($p=0,025$; $p<0,001$; $p=0,001$, $p=0,006$, соответственно). Пациенты с предиабетом и без нарушений углеводного обмена по этим показателям достоверно не различались. В группе СД2 в сравнении с контролем чаще встречалась концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ($p=0,01$), по наличию других типов ремоделирования и нормальной геометрии ЛЖ группы значимо не различались.

Диастолическая дисфункция (ДД) встречалась у 53% пациентов с СД2 ($n=27$) и 62% с предиабетом ($n=12$). Были выявлены начальные признаки по типу замедленного расслабления. ИОЛП и скорость трикуспидальной недостаточности у всех включенных в исследование пациентов оставались

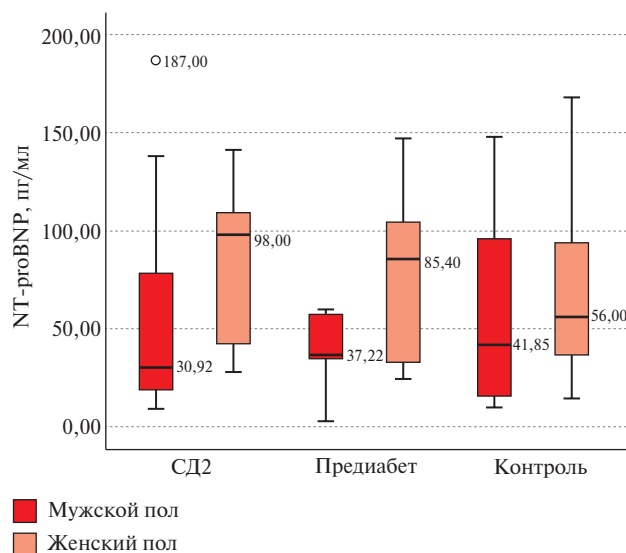


Рис. 1 Уровень NT-proBNP в группах СД2, предиабета и контрольной группе с учетом пола.

Примечание: СД2 — сахарный диабет 2 типа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

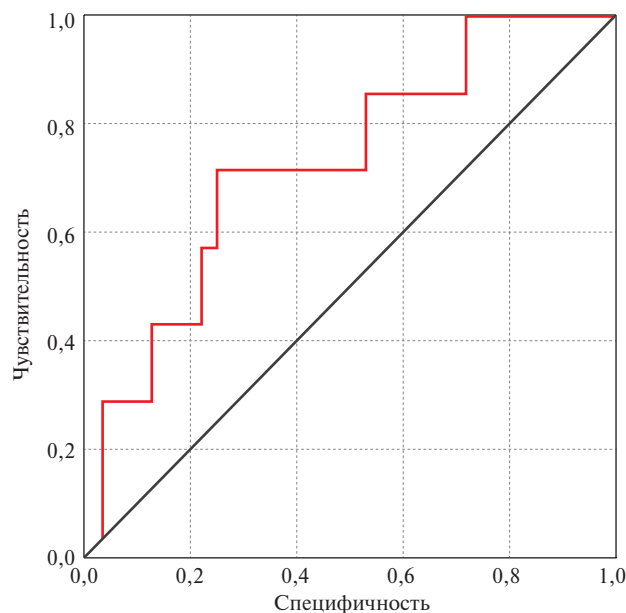


Рис. 2 ROC-кривая прогноза снижения ГПД <-18% и повышение уровня NT-proBNP.

Примечание: ГПД — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

в пределах нормальных значений и статистически значимо в группах не различались. При оценке трансмитрального потока отношение Е/А было достоверно ниже в группе СД2 и предиабета в сравнении с контрольной группой ($p<0,001$). IVRT и DT у обследованных с СД2 и предиабетом было статистически значимо выше в сравнении с группой контроля ($p=0,001$ и $p<0,03$, соответственно). По данным тканевой доплерографии движение латеральной части митрального кольца е' было ста-

Таблица 4

Факторы, влияющие на уровень вчСРБ, по данным многофакторного регрессионного анализа (с поправкой на пол и возраст)

Фактор	ОШ; 95% ДИ	p
ИМТ	1,14; 1,04-1,25	0,005
Гликированный гемоглобин	1,65; 1,10-2,50	0,017
Гликемия натощак	1,67; 1,25-2,23	0,001
Индекс НОМА-IR	1,28; 1,10-1,48	0,001
Холестерин общий	1,41; 1,02-1,94	0,037
Триглицериды	2,40; 1,46-3,89	0,001

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ОШ — отношение шансов, индекс НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

статистически значимо ниже в группе диабета и предиабета в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Отношение E/e' было статистически значимо выше у пациентов с предиабетом и у больных СД2 в сравнении со здоровыми лицами ($p = 0,005$). Параметры ДД ЛЖ указаны в таблице 2.

Среди пациентов исследуемых групп нарушения систолической функции ЛЖ не отмечалось ($p = 0,1$). ГПД миокарда ЛЖ, в свою очередь, была ниже у пациентов с нарушениями углеводного обмена, чем в контрольной группе ($p = 0,001$).

Оценка связи параметров диастолической функции и ГПД миокарда ЛЖ с уровнем NT-proBNP

Уровень NT-proBNP был статистически значимо выше в группе СД2 и предиабета в сравнении с контрольной группой, при этом не превышал нормальных значений во всех трех группах ($p < 0,001$). У женщин, при сравнении с мужчинами, был выявлен более высокий уровень NT-proBNP ($p = 0,007$). При разделении групп СД2 и предиабета по полу сохранялся статистически значимо более высокий уровень NT-proBNP среди женщин, при этом в контрольной группе различия не достигли статистической значимости (рисунок 1).

По данным логистического регрессионного анализа, при расчете с поправкой на возраст, пол и клинические факторы риска, повышенный уровень NT-proBNP ассоциировался с наличием АГ ($p = 0,005$), концентрической гипертрофией ($p = 0,011$) снижением ФВ ЛЖ ($p = 0,007$), ГПД ($p = 0,035$), а также с более высокими значениями таких параметров ДД, как отношение E/A и $IVRT$ ($p = 0,024$ и $p = 0,03$, соответственно) (таблица 3).

Для оценки чувствительности и специфичности теста на NT-proBNP была построена ROC-кривая, характеризующая связь прогноза снижения ГПД $< -18\%$ с повышением уровня данного биомаркера (рисунок 2). Площадь под ROC-кривой составила $0,73 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,470-0,742, полученная модель была статистически значима ($p = 0,017$). Значе-

ние NT-proBNP в отрезной точке составило 104,3 пг/мл: при содержании NT-proBNP в крови $\geq 104,3$ отмечался высокий риск выявления сниженной ГПД $< -18\%$, а при более низких значениях — риск снижения ГПД $< -18\%$ признавался низким. Чувствительность и специфичность теста составила 86 и 27%, соответственно.

Оценка связи маркеров воспаления с функциональными параметрами работы ЛЖ

Анализ результатов показал, что уровень вчСРБ был статистически значимо выше в группе СД2 и предиабета в сравнении с контрольной группой, но при этом не превышал референсных значений во всех трех группах ($p < 0,001$). По уровню фибриногена и интерлейкина-6 (ИЛ-6) группы достоверно не различались.

Согласно данным многофакторного регрессионного анализа, независимыми факторами, влияющими на уровень вчСРБ, оказались: ИМТ ($p = 0,005$), уровень гликированного гемоглобина ($p = 0,017$), гликемия натощак ($p = 0,001$), индекс НОМА-IR ($p < 0,001$), уровни общего холестерина ($p = 0,037$) и триглицеридов ($p < 0,001$) (таблица 4).

При проведении линейного регрессионного анализа выявлена прямая линейная связь уровня фибриногена и вчСРБ с временными и скоростными параметрами: отношением E/A ($0,07 \pm 0,03$ ($p = 0,03$); $0,06 \pm 0,03$ ($p = 0,03$), соответственно) и $IVRT$ ($5,43 \pm 1,67$ ($p = 0,002$) и $0,41 \pm 0,15$ ($p = 0,006$), соответственно), а также прямая связь вчСРБ и DT ($0,86 \pm 0,36$; $p = 0,019$). ИЛ-6 статистически значимой связи с показателями диастолической функции миокарда не продемонстрировал.

Согласно данным логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст повышенный уровень вчСРБ достоверно ассоциировался с наличием ДД — ОШ 1,16 [1,02-1,32] ($p = 0,023$), а также со снижением ГПД $< -18\%$ — ОШ 1,58 [1,12-4,65] ($p = 0,03$). Фибриноген и ИЛ-6 достоверной связи с ДД и снижением ГПД $< -18\%$ не продемонстрировали.

Обсуждение

Бессимптомная СДЛЖ имеет тенденцию к трансформации в симптомную клиническую СН. Для предотвращения или задержки данного перехода необходимо своевременное распознавание СН еще на ранних стадиях. Согласно современным рекомендациям, начальные два класса СН (А и В) являются субклиническими, а С и D — клиническими. К классу А (риск-стадии) относятся пациенты без симптомов/признаков СН и без структурного заболевания сердца, имеющие только риск развития СН, в т.ч. СД. Пациенты класса В (преСН-стадии) также бессимптомны, но для них уже характерны структурные/функциональные изменения сердца и/или повышенный уровень биомаркеров (НУП или

cTn) [6]. Таким образом, для скрининга СН у пациентов с СД необходимы проведение ЭхоКГ и оценка уровня биомаркеров в крови.

По Marvick TH, et al. (2018), основными ЭхоКГ-признаками диабетического сердца являются: 1) систолическая, 2) ДД и 3) нарушение геометрии ЛЖ [7]. Что касается геометрии ЛЖ, то для ранней стадии ДКМ характерна концентрическая гипертрофия ЛЖ при нормальном его диаметре и объеме [8], несмотря на то, что первоначально ДКМ описывали как дилатационный фенотип с эксцентричным ремоделированием и систолической дисфункцией ЛЖ [9].

По оценкам, распространенность гипертрофии ЛЖ составляет ~70% у взрослых пациентов с СД [2]. Аномальное ремоделирование ЛЖ при СД связано с инсулинорезистентностью и гипергликемией, причем, чем хуже контроль гликемии и длительнее ее продолжительность, тем более выражены степень гипертрофии ЛЖ и ДД [3, 10].

В настоящем исследовании принимали участие пациенты с неосложненным СД2 и удовлетворительным контролем гликемии, поэтому существенных нарушений структуры и функции миокарда ЛЖ у них выявлено не было. Тем не менее, ТМЖП, ОТС и ИММЛЖ в группе СД2, в сравнении с контрольной, оказались достоверно выше ($p=0,001$; $p=0,006$ и $p=0,007$, соответственно), а объемы левого предсердия, как и других камер сердца, в трех группах исследования значимо не различались и были в пределах нормальных значений. Наиболее частым типом ремоделирования миокарда ЛЖ оказалась концентрическая гипертрофия: 22% в группе СД2 в сравнении с предиабетом (7%) и контролем (12%), $p=0,01$.

Для начальных стадий ДКМ характерен ранний концентрический фенотип с преобладанием ДД. Он имеет место у 20-60% пациентов с СД2 в зависимости от диагностических критериев и исследуемой популяции. Участники настоящего исследования не имели клинических симптомов СН, но по результатам ЭхоКГ у 53% с СД2 ($n=27$) и 62% с предиабетом ($n=12$) были выявлены начальные признаки ДД по типу замедленного расслабления. Более тяжелых типов нарушений диастолической функции — псевдонормализации или рестрикции — не выявлено, что связано, вероятно, с тем, что это были бессимптомные пациенты с неосложненным течением СД2, без клинических проявлений ССЗ и ожирения II-III ст.

Наши данные оказались сопоставимыми с результатами крупного систематического обзора с метаанализом Bouthorn S, et al. (2018), в котором совокупная распространенность ДД ЛЖ в госпитальной популяции составила 48% (95% ДИ: 38-59%) и в общей — 35% (95% ДИ: 24-46%). При этом неоднородность результатов, связанная с разными диагностическими критериями в исследованиях, была высокой в обеих популяциях с оценками от 19 до 81% в больничной и от 23 до 54% в общей [11].

У всех участников исследования была сохраненная ФВ ЛЖ. Для диагностики более тонких нарушений систолической функции ЛЖ применялась методика отслеживания траектории движения (трекинга) акустических маркеров миокарда (спеклов) во время сердечного цикла — СТЭ. Наиболее воспроизводимым и часто используемым параметром СТЭ является ГПД ЛЖ [12]. Деформация миокарда (стрейн) — это изменение длины сердечной мышцы во время сердечного цикла в процентах. Отрицательное значение данного параметра указывает на систолическое укорочение миокарда, а более высокое абсолютное значение — на лучшую систолическую функцию ЛЖ.

Несмотря на то, что выраженного снижения ГПД у пациентов с СД2 не было (-17,6%), данный показатель статистически значимо отличался от такового в контрольной группе, где ГПД была <-18% (-19,9%, $p<0,008$). Недавно опубликованный систематический обзор продемонстрировал, что визуализация деформации миокарда с помощью двух- или трехмерной СТЭ позволяет распознавать систолическую СДЛЖ у пациентов с СД [13]. Более того, когортное исследование с 10-летним наблюдением показало, что СДЛЖ, выявленная с помощью оценки ГПД, является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения СН у половины бессимптомных больных СД2 [14].

Получив параметры структурно-функциональных нарушений миокарда ЛЖ, сопоставили их с уровнем биомаркеров крови и обнаружили ассоциации между ними. Так, более высокие уровни NT-proBNP и vчСРБ были связаны с начальным ремоделированием (концентрической гипертрофией миокарда), наличием ДД (замедлением релаксации) и систолической дисфункции ЛЖ (снижением ГПД <-18%).

Известно, что биомаркеры НУП представляют собой кардиопротективные гормоны, продуцируемые кардиомиоцитами в ответ на перегрузку давлением или объемом, а также на активацию нейроэндокринно-иммунной системы. Их значение для диагностики и стратификации риска СН было широко продемонстрировано в популяционных и клинических исследованиях [15-18]. Согласно современным рекомендациям, они являются инструментом скрининга населения для выявления СН.

Наряду с этим применение шкалы на основе оценки биомаркеров позволило стратифицировать 5-летний риск развития СН у взрослых с СД2 и предиабетом без ССЗ. Это главный вывод объединенного почти 7-тысячного анализа трех когорт известных исследований: ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), DHS (Dallas Heart Study) и MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Данная шкала составляла максимум 4 балла: три биомаркера (хронического повреждения миокарда — cTn, нейрогормонального стресса — NT-proBNP, системного вос-

паления — вчСРБ) плюс 4-й балл — наличие гипертрофии миокарда ЛЖ. Субъекты с ≤ 1 баллом имели низкий риск развития СН, аналогичный таковому у участников с эугликемией (0,78%). С увеличением баллов по шкале биомаркеров 5-летний риск СН возрастал ступенчато, при этом самый высокий риск отмечался среди лиц с показателем ≥ 3 баллов (СД: 12,0%; предиабет: 7,8%). Более того, оценка по шкале ≥ 3 баллов идентифицировала субъектов с СД2, у которых ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 с наибольшей вероятностью могли бы принести пользу для предотвращения СН. Таким образом, эти результаты показали, что оценка биомаркеров полезна не только для стратификации риска СН, но и для выбора метода профилактики СН у пациентов с дисгликемией [19].

Кроме НУП, в настоящей работе исследовали биомаркер системного воспаления — СРБ. Как биомаркер он полезен для выявления риска ССЗ даже в низких концентрациях, когда его измеряют с помощью высокочувствительного метода. Известно, что сывороточные уровни вчСРБ являются независимыми предикторами развития СД2 и ССЗ в общей популяции [20, 21]. В популяционном исследовании у пациентов с манифестным СД2 вчСРБ позволял прогнозировать ССО, в т.ч. СН и диабетическую болезнь почек [22].

При СН с сохраненной ФВ (СНсФВ) высокие уровни вчСРБ были связаны с большим бременем сопутствующих заболеваний, включая СД2 и абдоминальное ожирение. При этом 40% пациентов с СНсФВ имели значения этого биомаркера в пределах референсных значений [23]. Наши пациенты также имели сывороточный вчСРБ в пределах референсных значений. Однако у них была обнаружена достоверная связь вчСРБ не только с более высокими уровнями показателей углеводного и липидного обмена (по сывороточному уровню гликемии натощак, гликированного гемоглобина, индекса НОМА-IR, общего холестерина и триглицеридов), но и более выраженными нарушениями диастолической функции ЛЖ, а также со снижением ГПД $< -18\%$.

В настоящем исследовании принимали участие бессимптомные пациенты с СД2, у которых диагностировалась, как минимум, стадия А СН. Из них у большей части пациентов наличие структурно-функциональных изменений миокарда, по данным ЭхоКГ, позволило диагностировать стадию В СН.

Учитывая большую распространенность при СД2 СН в стадии В, а также отсутствие специфических для нее диагностических критериев, как ЭхоКГ, так и лабораторных, Американская ассоциация диабета предлагает использовать критерии Универсального определения СН [6]. В новом согласительном документе этой ассоциации определение НУП или сТn, определенный высокочувствительным методом (вчсТn), при СД2 с целью

диагностики субклинической СН, а также оценки риска ее прогрессирования в клиническую, рекомендуется проводить не < 1 раза в год. При этом отрезными точками при СД2, установленными на основании результатов популяционных и клинических исследований, они рекомендуют считать пороговые значения биомаркеров для СН: мозговой НУП (BNP) — 50 пг/мл, NT-proBNP — 125 пг/мл, вчсТn > 99 -го перцентиля [1].

Однако данная рекомендация кажется небезупречной: применение НУП для диагностики ДКМ, особенно субклинической, проблематично. Все больше данных появляется о нормальном уровне НУП в крови у значительной части пациентов с СНсФВ [24], что, однако, не означает отсутствие у этих пациентов СН. Так, недавно проведенное проспективное исследование продемонстрировало, что у пациентов с СНсФВ и нормальным сывороточным уровнем НУП частота исходов (смертей/госпитализаций) была почти в 3 раза выше по сравнению с группой контроля без СН — ОШ 2,74, 95% ДИ: 1,02-7,32, после поправки на возраст, пол и ИМТ. Эти результаты позволили Verbrugge FH, et al. сделать вывод, что на основании только нормального значения НУП диагноз СНсФВ исключить нельзя. По их мнению, пациентов с нормальным значением НУП напрасно исключали из некоторых клинических исследований, т.к. они могли лучше реагировать на терапевтические вмешательства (например, применение сакубитрила/валсартана или эмпагlifлозина), чем пациенты с СНсФВ и повышенным уровнем биомаркера [25]. Примечательно, что название редакционной статьи к данному исследованию содержало мнемоническую фразу с альтернативной расшифровкой аббревиатуры: BNP — Biomarker Not Perfect ("несовершенный биомаркер") [26].

"Несовершенство" НУП продемонстрировано еще в одном исследовании [27]. Его целью было изучение возможности диагностики СДЛЖ или структурной болезни сердца у группы населения с СД2 с помощью биомаркеров (NT-proBNP и вчсТn) и клинических шкал риска СН, валидированных в исследованиях ARIC-HF (Atherosclerosis Risk In Communities-Heart Failure) и WATCH-DM (Weight, Age, Hypertension, Creatinine, High-Density Lipoprotein Cholesterol-Diabetes Mellitus). 804 участника этого исследования с СД2 имели чаще всего фенотип ДКМ в виде минимально и промежуточно рестриктивного паттерна без повышенного уровня NTpro-BNP (медиана 50 [25-102] пг/мл). Стоит отметить, что результаты настоящего исследования сопоставимы с данными обсуждаемой работы: наличие легких и умеренных структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ сопряжено с нормальным уровнем NTpro-BNP (68 пг/мл [35-108]). Основным вывод данной публикации — несостоятельность биомаркеров (NTpro-BNP) в диагностике СДЛЖ при СД [27].

Целью настоящего исследования было изучение взаимосвязей структурно-функциональных изменений миокарда с биомаркерами крови у бессимптомных пациентов с СД, а также оценка возможности использования НУП в качестве диагностического критерия ДКМ. Четкие взаимосвязи были получены. Однако вариации уровня NT-proBNP наблюдались в пределах референсных значений, что не дает оснований рассматривать его в качестве диагностического биомаркера СДЛЖ при СД2.

Тем не менее, полученные ассоциации позволяют утверждать, что биомаркер НУП можно использовать для идентификации степени структурного и функционального ремоделирования сердца у пациентов с СД2. Так, низкие уровни NT-proBNP указывают на более раннюю субклиническую стадию ДКМ, характеризующуюся начальными признаками ДД (замедленной релаксацией ЛЖ), незначительным снижением ГПД и начальным ремоделированием миокарда ЛЖ по типу концентрической гипертрофии. Напротив, высокие уровни НУП, как было показано в недавней публикации, соответствуют более поздней стадии СНсФВ с более выраженной жесткостью миокарда ЛЖ вследствие более тяжелого ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда, по данным ЭхоКГ и магнитно-резонансной томографии сердца [28].

Ограничения исследования. Исследование имеет два основных ограничения. Во-первых, это малый размер выборки участников исследования, во-

вторых — его одномоментный тип, не позволяющий установить причинно-следственный характер полученных взаимосвязей, который представляется возможным оценить только в проспективном исследовании.

Заключение

У пациентов с СД2 без клинических проявлений ССЗ наличие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, ДД ЛЖ по типу замедления релаксации и снижения ГПД (<-18%) ассоциировано с более высоким уровнем в крови NT-proBNP и вчСРБ. Однако повышение уровня этих биомаркеров в пределах референсных значений ограничивает возможность их использования в ранней диагностике СДЛЖ при СД и требует поиска новых специфических биомаркеров (фиброза, воспаления, эндотелиальной дисфункции и пр.) или других отрезных точек известных биомаркеров.

Вместе с тем уровень NT-proBNP в крови отражает степень сердечной дисфункции и ремоделирования миокарда ЛЖ, что может сыграть важную роль в фенотипической стратификации СН, особенно на ранних преклинических стадиях с целью отбора пациентов для профилактики клинической СН при СД.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022;45:1670-90. doi:10.2337/dci22-0014.
2. Lee SH, Park J-H with Diabetes Mellitus. The Role of Echocardiography in Evaluating Cardiovascular Diseases in Patients. *Diabetes Metab J*. 2023;47:470-83. doi:10.4093/dmj.2023.0036.
3. Utina TG, Akasheva DU, Korsunsky DV, Drapkina OM. Significance of standard and speckle-tracking echocardiography for early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3478. (In Russ.) Утина Т.Г., Акашева Д.У., Корсунский Д.В., Драпкина О.М. Значение стандартной и спектрекинг-эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(1):3478. doi:10.15829/1728-8800-2023-3478.
4. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
5. Segar MW, Khan MS, Patel KV, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Diabetes With Cardiomyopathy in Community-Dwelling Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1587-98. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.020.
6. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021;27(4):387-413. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
7. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:339. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.019.
8. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30(6):595-602.
9. Tsvetkov VA, Krutikov ES, Chistyakova SI. Subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):56-63. (In Russ.) Цветков В.А., Крутиков Е.С., Чистякова С.И. Субклиническая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы*
10. Kishi S, Gidding SS, Reis JP, et al. Association of insulin resistance and glycemic metabolic abnormalities with LV structure and function in middle age: the CARDIA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:105-14. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.033.
11. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15:477-93. doi:10.1177/1479164118787415.

12. Nikiforov VS, Nikishchenkova IV. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(2):248-55. (In Russ.) Никифоров В. С., Никищенко И. В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографии в клинической практике. Рациональная фармакология в кардиологии 2017;13(2):248-55. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255.
13. Silva TRW, Silva RL, Martins AF, Marques JLB. Role of Strain in the Early Diagnosis of Diabetic Cardiomyopathy. Arq Bras Cardiol: Imagem Cardiovasc. 2022;35(2):eabc293. doi:10.47593/2675-312X/20223502eabc293.
14. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients With Heart Failure. JAMA Cardiol. 2019;4(3):287-94. doi:10.1001/jamacardio.2019.0052.
15. Wu G, Pilbrow AP, Liew OW, et al. Circulating cardiac biomarkers improve risk stratification for incident cardiovascular disease in community dwelling populations. Lancet. 2022. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104170.
16. Krutikov ES, Tsvetkov VA, Chistyakova SI, Akaev RO. Clinical significance of the determination of natriuretic peptides in diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with type 2 diabetes mellitus. South Russian Journal of Therapeutic Practice. 2021;2(3):56-61. (In Russ.) Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И., Акаев Р. О. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021;2(3):56-61. doi:10.21886/2712-8156-2021-2-3-56-61.
17. Vasilkova ON, Mokhort TV, Korotaeva LE. Early and alternative markers of chronic heart failure in patients with diabetes mellitus. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski. Emergency cardiology and cardiovascular risks. 2021;5(1):1122-7. (In Russ.) Василькова О. Н., Мохорт Т. В., Коротаева Л. Е. и др. Ранние и альтернативные маркеры развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2021;5(1):1122-7. doi:10.51922/2616-633X.2021.5.2.1122.
18. Shalnova SA, Kutsenko VA, Yakushin SS, et al. Associations of elevated levels of brain natriuretic peptide and heart failure and their contribution to survival in the Russian middle-aged population: data from the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(6):3553. (In Russ.) Шальнова С. А., Куценко В. А., Якушин С. С. Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(6):3553. doi:10.15829/1728-8800-2023-3553.
19. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. JACC Heart Fail. 2021;9:215-23. doi:10.1016/j.jchf.2020.10.013.
20. Pan A, Wang Y, Yuan J-M, Koh W-P. High-sensitive C-reactive protein and risk of incident type 2 diabetes: A case-control study nested within the Singapore Chinese Health Study. BMC Endocr Disord. 2017;17:1-8. doi:10.1186/s12902-017-0159-5.
21. Noordam R, Oudt C, Bos M, et al. High-sensitivity C-reactive protein, low-grade systemic inflammation and type 2 diabetes mellitus: A two-sample Mendelian randomization study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2018;28:795-802. doi:10.1016/j.numecd.2018.03.008.
22. Aryan Z, Ghajar A, Faghihi-Kashani S, et al. Baseline High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes: A Population-Based Study. Ann Nutr Metab. 2018;72:287-95. doi:10.1159/000488537.
23. Dubrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. PLoS ONE. 2018;13:e0201836. doi:10.1371/journal.pone.0201836.
24. Meijers WC, Hoekstra T, Jaarsma T, et al. Patients with heart failure with preserved ejection fraction and low levels of natriuretic peptides. Neth Heart J. 2016;24:287-95. doi:10.1007/s12471-016-0816-8.
25. Verbrugge FH, Omote K, Reddy J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J. 2022;43:ehab911. doi:10.1093/eurheartj/ehab911.
26. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2022;43:1952. doi:10.1093/eurheartj/ehac121.
27. Halabi A, Potter E, Yang H, et al. Association of biomarkers and risk scores with subclinical left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular Diabetology. 2022;21:278. doi:10.1186/s12933-022-01711-5.
28. Dal Canto E, Scheffer M, Kortekaas K, et al. Natriuretic Peptide Levels and Stages of Left Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Biomedicines. 2023;11:867. doi:10.3390/biomedicines11030867.

Является ли метаанализ "вершиной пирамиды доказательств" в кардиологии?

Марцевич С. Ю.

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

Автор высказывает свое мнение о значимости и месте метаанализов в современной доказательной медицине, в первую очередь, в кардиологии. Кратко описывается история появления метаанализов. Рассматриваются основные ограничения метаанализов. Приводятся примеры, когда метаанализы, посвященные одной и той же проблеме, давали прямо противоположные результаты. Обсуждается значение метаанализов в выявлении побочных действий лекарственных препаратов. Демонстрируется возможность манипулирования результатами метаанализов. Значимость метаанализов в настоящее время оценивается на примере пандемии коронавирусной инфекции, когда разные метаанализы по-разному оценивали эффективность и безопасность одних и тех же лекарственных препаратов.

Автор приходит к выводу, что метаанализы следует исключить из уровня доказательства I и отвести им более скромную роль в иерархии доказательств.

Ключевые слова: метаанализ, клиническая значимость, противоречивость результатов, место в современном уровне доказательств.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/01-2024

Рецензия получена 29/01-2024

Принята к публикации 05/02-2024



Для цитирования: Марцевич С. Ю. Является ли метаанализ "вершиной пирамиды доказательств" в кардиологии? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3925. doi:10.15829/1728-8800-2024-3925. EDN NNCAAC

Is meta-analysis the "top of the evidence pyramid" in cardiology?

Martsevich S. Yu.

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

The author comments on the significance and place of meta-analyses in modern evidence-based medicine, primarily in cardiology. The history of meta-analyses is briefly described. The main limitations of meta-analyses are reviewed. Examples are given where meta-analyses on the same problem had directly opposite results. The importance of meta-analyses in identifying side effects of drugs is discussed. The possibility of manipulating the results of meta-analyses is demonstrated. The significance of meta-analyses is currently being assessed through the example of the coronavirus pandemic, when different meta-analyses assessed the effectiveness and safety of the same drugs differently. The author concludes that meta-analyses should be excluded from level I evidence and given a more modest role in the hierarchy of evidence.

Keywords: meta-analysis, clinical significance, inconsistent results, place in the current level of evidence.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362.

Corresponding author:
sergeymartsevich@mail.ru

Received: 23/01-2024

Revision Received: 29/01-2024

Accepted: 05/02-2024

For citation: Martsevich S. Yu. Is meta-analysis the "top of the evidence pyramid" in cardiology? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3925. doi:10.15829/1728-8800-2024-3925. EDN NNCAAC

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Метаанализы традиционно рассматриваются как аргументы самого высокого уровня принятой в клинических рекомендациях иерархии доказательств.

Что добавляют результаты исследования?

- Высказываются сомнения, что метаанализ может служить "вершиной иерархии доказательств", т.к. он по определению является видом ретроспективного нерандомизированного исследования. Разные метаанализы, посвященные одной и той же проблеме, нередко дают противоположные результаты, а сама процедура метаанализа дает возможность манипулировать его результатами.

Key messages**What is already known about the subject?**

- Meta-analyses are traditionally considered to be at the highest level of evidence hierarchy.

What might this study add?

- Meta-analysis as a top of evidence questioned because it is a type of retrospective, non-randomized study. Different meta-analyses on the same problem often give opposite results, and the meta-analysis procedure itself makes it possible to manipulate results.

Введение

Метаанализы, количество которых среди публикаций результатов научных исследований постоянно увеличивается, довольно прочно утвердились среди многих специалистов как самый высокий способ доказательства в медицине. Практически во всех современных клинических рекомендациях метаанализы относят к самому высокому уровню доказательств, т.е. уровню "А". Между тем, метаанализы далеко не всегда дают однозначные ответы на одни и те же клинические вопросы, а иногда их результаты прямо противоречат друг другу. Цель настоящей работы — оценить, что реально дают данные, полученные в метаанализах, практической медицине, в первую очередь, кардиологии.

История возникновения метаанализов

Потребность в обобщении результатов разных научных исследований в медицине появилась достаточно давно, однако лишь в начале XXв эту проблему стало возможным решить с помощью статистических методов. В 1904г британский статистик Karl Pearson при изучении прививок от тифа объединил ряд небольших исследований для суждения об их влиянии на смертность от этого заболевания [1]. Прошло много лет, пока группа американских социологов и статистиков [2] обратилась к методике объединения ряда научных работ для "разрешения противоречий среди ряда исследований". Один из них, Gene Glass, впервые в 1976г ввел термин "метаанализ", понимая под ним статистический анализ "большой коллекции результатов индивидуальных исследований с целью интегрирования их находок" [3]. Через несколько лет метаанализы стали использоваться в медицине. Одним из первых был метаанализ нескольких относительно небольших исследований с аспирином при остром инфаркте миокарда (ИМ), каждое из которых в от-

дельности не давало статистически значимого результата в отношении влияния этого препарата на смертность больных [4]. Проведенный достаточно примитивный (по современным меркам) метаанализ продемонстрировал, что аспирин с высокой степенью достоверности снижает общую смертность больных при остром ИМ на 23%.

Определения метаанализов

Нам не удалось установить, кто и когда впервые отнес метаанализ к "вершине в иерархии доказательств". Более очевидно другое: несмотря на широкую распространенность метаанализов в современной медицине, до сих пор не существует единого определения этого метода исследования. В обширном руководстве Glasser S, et al. по проведению клинических исследований [5] приводятся 4 определения метаанализа, значительно отличающихся друг от друга. Это само по себе свидетельствует о том, что разные исследователи отводят метаанализам разную роль в доказательной медицине.

Необходимо отметить также одну очевидную вещь: сам по себе метаанализ, по сути, является видом ретроспективного нерандомизированного исследования, соответственно, отнесение его к "вершине" доказательной пирамиды представляется не совсем корректным. Отметим, что по этой же причине в метаанализе, как правило, не может изучаться какой-либо новый метод лечения или диагностики [6], поскольку в него включаются ранее проведенные исследования.

В последнее время проведению метаанализа, как правило, стал предшествовать так называемый систематический обзор. Под ним понимают научное исследование, представляющее собой обзор ряда последовательно опубликованных законченных работ, выполненных по заранее спланированным критериям включения и исключения, посвящен-

ных изучаемой теме. Часто высказывается пожелание, чтобы в систематический обзор включались и данные неопубликованных исследований, чтобы исключить так называемый "публикационный сдвиг". И хотя к неопубликованным исследованиям формально должны предъявляться такие же требования, как и к опубликованным, такой подход таит в себе опасность включения в систематический обзор некачественных исследований, т.к. они не подвергаются рецензированию и могут содержать существенные методические ошибки.

Цель систематического обзора видят в критическом анализе, оценке и обобщении данных в рамках четко сформулированного вопроса. При проведении систематического обзора используется заранее определенный протокол [7, 8]. Обязательное проведение систематического обзора можно было бы считать оправданным, если бы ко всем анализируемым исследованиям предъявлялись одинаковые требования. Трудно сравнить, однако, требования, предъявляемые к крупным рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и к небольшим исследованиям, которые публикуются в журналах с невысоким рейтингом. Поэтому систематический обзор таит в себе опасность того, что в последующий метаанализ будут включены некачественные исследования, которые исказят окончательный результат.

В настоящее время к самой процедуре метаанализов предъявляются достаточно жесткие требования, подробно описанные в нашей предыдущей публикации [9]. Однако в этих требованиях не акцентируется внимание на необходимости проведения метаанализа с медицинской точки зрения, на оценке возможностей его использования в клинической практике.

Роль метаанализов в решении актуальных проблем медицины

Принято считать, что метаанализы могут решить важную для медицины проблему в тех случаях, когда имеется множество небольших РКИ, дающих неоднозначные результаты. В пример часто приводят ситуацию с применением тромболитика при остром ИМ, когда целый ряд небольших РКИ, проведенных в течение более чем двух десятилетий (начиная с 1959г), давали противоречивые результаты и не могли доказать пользу этого вмешательства. И только опубликованный в 1992г метаанализ Lau J, et al. продемонстрировал четкое положительное влияние стрептокиназы на показатели смертности при остром ИМ [10]. Однако результаты этого метаанализа явно запоздали: чуть раньше два крупных РКИ — GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) (11806 больных) и ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) (17187 больных) показали отчетливое влияние стрептокиназы на показатели смертности. Из этого следует, что ранее проведенные РКИ просто не обладали

достаточной мощностью для демонстрации эффекта тромболитика. Таким образом, в течение многих лет больные острым ИМ были лишены возможности получать эффективное лечение, снижающее показатели смертности. Поэтому проведение крупных РКИ оказалось намного ценнее, чем проведение метаанализа множества небольших РКИ [11, 12].

Противоречивые метаанализы

Нередки случаи, когда метаанализы, посвященные решению одной и той же проблемы, дают прямо противоположные результаты. Типичным примером являются два метаанализа, опубликованные в одном и том же номере журнала LANCET в 2000г [13, 14]. Цель обоих метаанализов была одна — выявить, какая из групп антигипертензивных препаратов (АГП) является наиболее эффективной в улучшении исходов артериальной гипертензии. Первый метаанализ показал, что "анализ плацебо-контролируемых исследований дает очевидное подтверждение преимуществ ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция" среди всех остальных групп АГП. Второй метаанализ утверждал, что "антагонисты кальция уступают другим антигипертензивным препаратам первой линии в снижении риска различных основных осложнений гипертензии. Длительно действующие антагонисты кальция не могут рекомендоваться в качестве препаратов первого ряда для лечения гипертензии". Надо сказать, что вопрос о том, какая из групп АГП лучше всего влияет на прогноз болезни с точки зрения доказательной медицины, до сих пор остается нерешенным.

Метаанализы, явно переоценивающие действие препарата

Таких метаанализов достаточно много, в основном они объединяют результаты небольших исследований. Примером может служить метаанализ, оценивающий влияние триметазидина на показатели смертности при хронической сердечной недостаточности. Не совсем понятно, зачем проводился этот метаанализ, т.к. триметазидин никогда не имел зарегистрированных показаний к назначению при сердечной недостаточности и не рассматривался в качестве препарата, способного повлиять на прогноз этого заболевания. Тем не менее, метаанализ Gao D, et al. продемонстрировал просто фантастическое действие триметазидина: он снижал риск смерти на 70% (относительный риск 0,29; 95% доверительный интервал: 0,17-0,49; $p < 0,001$). Такого результата не удавалось добиться ни в одном из известных исследований у больных с хронической сердечной недостаточностью [15]. Интересно, что аналогичный метаанализ Zhou X, et al. не выявил достоверных различий во влиянии триметазидина в сравнении с плацебо на риск смерти от всех причин при хронической сердечной недостаточности (относительный риск 0,47, 95% доверительный интервал: 0,12-1,78, $p = 0,27$) [16].

Метаанализы в кардиологии

Фактически, роль метаанализов в кардиологии невелика, т.к. в этой области для доказательства эффективности того или иного метода лечения традиционно проводятся крупные РКИ, включающие тысячи, а иногда и десятки тысяч больных. Возможность включения такого количества больных объясняется высокой распространенностью кардиологических заболеваний и высокой вероятностью осложнений, в т.ч. смертельных. В кардиологии именно такие РКИ служат основой для создания клинических рекомендаций, они дают ответы на большинство стоящих перед клиницистами вопросов. Следует отметить, что крупные РКИ в кардиологии, посвященные одной и той же проблеме, достаточно редко вступают в противоречие друг с другом. Если посмотреть на клинические рекомендации в области кардиологии, в них нечасто можно найти ссылки на метаанализ как основной источник доказательств того или иного вмешательства. Тем не менее, в тех областях кардиологии, где отсутствует четкие данные в отношении какой-либо проблемы (см. выше пример с выбором наиболее эффективной группы АГП), метаанализы часто не дают однозначного ответа.

Когда метаанализы действительно необходимы

Вместе с тем, в ряде областей медицины (например, в ревматологии, дерматологии) крупные РКИ проводятся нечасто. При некоторых, достаточно редко встречающихся заболеваниях, даже проведение РКИ не всегда возможно. В этих случаях метаанализы, объединяющие результаты небольших исследований, являются практически единственным способом получить данные об истинном эффекте вмешательства [17], причем далеко не всегда эти исследования будут рандомизированными [18]. Правда, в этом случае обязательно возникнет вопрос об однородности методов проведения и оценки результата в этих небольших исследованиях.

Изучение побочных действий с помощью метаанализов

Поскольку побочные эффекты лекарственных препаратов при проведении РКИ относительно редки, можно было бы предположить, что проведение метаанализов способно сыграть важную роль в изучении этого вопроса. Однако конкретные РКИ редко планируются для изучения нежелательных эффектов препаратов. И хотя последние строго фиксируются во всех РКИ, определить причинно-следственную связь с принимаемым лечением далеко не всегда возможно. Кроме того, в разных РКИ возможности выявления того или иного нежелательного эффекта очень сильно различаются.

Наглядным примером являются попытки выявить с помощью метаанализов возможность ряда кардиологических препаратов способствовать развитию онкологических заболеваний. В 2010г Sipahy I, et al.

опубликовали данные метаанализа 9 крупных РКИ с антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА), в котором показали, что применение этих препаратов связано с увеличением риска заболевания раком, в первую очередь раком легких [19]. Эта закономерность сохранялась и в том случае, если в анализ включались только те РКИ, где возникновение рака было так называемой заранее определенной конечной точкой. Данные этого метаанализа были опровергнуты результатами целого ряда других метаанализов, включавших значительно большее количество исследований [20-22]. Интересно, что регуляторные органы никак не отреагировали на данные метаанализа Sipahy I, et al. и не пытались ограничить применение этой группы препаратов.

Однако в 2022г тот же Sipahy I опубликовал новый метаанализ, включивший 15 РКИ, в которых использовались АРА (часть этих исследований входили в предыдущий метаанализ). Результаты вновь показали, что существует статистически достоверная корреляция между длительностью применения АРА и риском возникновения любого рака, в особенности рака легких. Риск заболевания раком особенно возрастал при длительности приема АРА >3 лет [23]. Автор призывал регуляторные органы принять соответствующие меры к ограничению назначения АРА в клинической практике.

Интересно, что в популяционном исследовании, в которое было включено >100 тыс. больных, проводившемся в Шанхае в течение 5 лет, также была выявлена связь между приемом АРА и риском онкологических заболеваний (рака легких и рака щитовидной железы). По данным этого же исследования, риск возникновения рака увеличивался и при применении антагонистов кальция, и при применении комбинированной антигипертензивной терапии [24].

Совсем недавно был опубликован метаанализ 7 когортных исследований и 4 исследований "случай-контроль" [25], результаты которого свидетельствовали о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента провоцируют развитие рака еще в большей степени, чем АРА.

Подтвердить или опровергнуть способность АРА вызывать онкологические заболевания современными методами доказательной медицины невозможно. С научной точки зрения это можно было бы сделать только с помощью РКИ с длительными сроками наблюдения, где одна группа больных получала бы лечение, основанное на АРА, а другая — основанное на каких-то других лекарственных препаратах. Поскольку проведение такого РКИ вряд ли возможно (в первую очередь, с этической точки зрения), окончательного ответа на этот вопрос мы так и не получим. Остается ожидать только появления новых метаанализов, подтверждающих или опровергающих результаты последнего метаанализа.

за Sipahi I, а также руководствоваться решениями регуляторных органов, которые лучше знакомы с деталями проведения метаанализов, которые отсутствуют в официальных публикациях.

Метаанализ и пандемия COVID-19

Пандемия COVID-19 оказалась хорошей возможностью оценить истинную значимость метаанализов, проверить их способность давать четкие ответы на злободневные вопросы клинической медицины. Внезапное возникновение пандемии коронавирусной инфекции сразу же подтолкнуло к проведению исследований по поиску различных лекарственных препаратов, обладающих способностью положительно влиять на течение этого заболевания. Поскольку заболеваемость COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019) была очень высокой, а продолжительность заболевания — небольшой, в очень короткие сроки было выполнено и опубликовано множество исследований с разными лекарственными препаратами, которые могли повлиять на исходы коронавирусной инфекции. Как правило, это были рандомизированные и нерандомизированные исследования, включавшие небольшое количество больных.

Особый интерес представлял препарат гидроксихлорохин и близкие к нему препараты, т.к. по предварительным данным (в основном исследованиям *in vitro*), он должен был оказывать выраженное противовирусное действие и, соответственно, мог занять важное место в лечении COVID-19. Проведенные небольшие исследования давали противоречивый результат в отношении эффективности гидроксихлорохина, поэтому на метаанализы таких исследований возлагались особые надежды.

К сожалению, и в этом случае метаанализы не внесли ясности в ситуацию. Метаанализ Million M, et al., опубликованный в начале июня 2020г, базировался на большом количестве исследований (>40), включая 4 РКИ, и выявил благоприятную тенденцию в отношении эффективности производных хлорохина в лечении больных COVID-19, что, как считали авторы, дало им возможность сделать рекомендацию класса I для использования этих препаратов в лечении данного заболевания [26]. Полной противоположностью явились результаты метаанализа Hussain N, et al., показавшие, что гидроксихлорохин вызывал повышение риска смерти в 2,5 раза по сравнению с группой контроля. Ряд других метаанализов, посвященных этой проблеме, также дал неоднозначные результаты [27].

Ясность в отношении гидроксихлорохина внесло лишь классическое РКИ ORCHID (Outcomes Related to COVID-19 Treated With Hydroxychloroquine Among In-patients With Symptomatic Disease), опубликованное в начале ноября 2020г, которое не выявило никакого влияния этого препарата на течение заболевания [28]. После этого гидроксихлорохин был изъят из всех клинических рекомендаций и его прекратили назна-

чать больным с коронавирусной инфекцией. Указанный факт еще раз доказывает, что крупному, хорошо спланированному РКИ, нет альтернативы, и, что метаанализы небольших исследований могут только ввести клиницистов в заблуждение.

Возможность манипулирования результатами метаанализов

Не секрет, что многие метаанализы выполняются в интересах фармацевтических компаний, стремящихся продемонстрировать те или иные преимущества выпускаемого ими препарата, если они не были доказаны с помощью крупных РКИ. В метаанализе Veroniki A, et al. было продемонстрировано, что спонсированные производителями лекарственных препаратов метаанализы значительно чаще выявляли благоприятный эффект препарата (в 100% случаев) в сравнении с независимыми метаанализами (выявляли благоприятный эффект препарата в 80% случаев) [29]. Вряд ли такие различия были случайными, скорее всего авторы спонсированных фармацевтическими фирмами метаанализов умело выбирали критерии включения и невключения исследований в метаанализ, стремясь добиться желаемого результата.

Какова истинная роль метаанализов в современной доказательной медицине

В настоящее время многие специалисты в области доказательной медицины все больше сомневаются в возможности метаанализов предоставлять объективную независимую информацию. Весьма показательной в этом отношении является программная публикация Ioannidis J, одного из главных специалистов по метаанализам, которая называется "Meta-research: the art of getting it wrong" (Мета-исследования: искусство делать это неправильно) [30]. Эта публикация завершается словами "Я попытался донести в этом выступлении свое растущее осознание того, что метаанализ, как прототип исследовательского проекта, является прекрасным инструментом для совершения ошибок, а иногда и для распознавания предубеждений, которые лежат в их основе". В этой же статье отмечается, что от метаанализов очень часто ожидают значительно большего, чем они реально могут дать.

Когда метаанализы необходимы, но их данные отсутствуют

Примером того, когда метаанализ мог бы внести ясность в крайне важный для всех клиницистов вопрос, может служить противоречие в отношении необходимости назначения аспирина (или других антиагрегантов) всем больным при неосложненном течении ишемической болезни сердца (ИБС). Еще в 1992г было опубликовано исследование SAPAT (The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), показавшее у 2035 больных неосложненной ИБС, что добавление аспирина достоверно снижает частоту ИМ и внезапной смерти [31]. С тех пор крупных РКИ с длительными сроками наблюдения у больных неосложненной

ИБС, в которых изучали бы эффективность аспирина, не проводилось. В течение долгого времени клинические рекомендации Европейского общества кардиологов рекомендовали использование аспирина в небольших дозах всем больным с установленным диагнозом ИБС [32], ссылаясь в первую очередь на результаты метаанализа, проведенного в 2002г [33]. Однако в этот метаанализ включались не только больные со стабильно протекающей ИБС, но и больные, перенесшие мозговой инсульт/транзиторную ишемическую атаку, ИМ и др. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2019г позиция в отношении назначения аспирина сильно изменилась: обязательным считается его назначение лишь больным, перенесшим ИМ или реваскуляризацию [34]. Последние же рекомендации Американского общества кардиологов продолжают настаивать на необходимости назначения аспирина всем больным с неосложненным течением ИБС [35]. Наверное, проведение метаанализа ряда небольших РКИ могло бы разрешить противоречие в отношении этой крайне важной для клинической практики проблемы. Однако длительных исследований, изучающих влияние аспирина на исходы неосложненной ИБС, в последнее время практически не проводилось, соответственно материал для метаанализа отсутствует. Практически единственное крупное исследование, посвященное влиянию аспирина на исходы неосложненной ИБС, проведенное за последнее время, основывалось только на данных регистров, соответственно, уровень доказательств его невелик [36].

Проведение ненужных метаанализов

В последнее время нередко приходится сталкиваться с тем, что авторы проводят метаанализы, доказывающие и без того очевидные вещи. Так, например, в метаанализе Тео Y, et al. доказывалось, что ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера 2-го типа способны улучшать исходы заболевания у больных с хронической сердечной недостаточностью без сахарного диабета [37], хотя этот факт не

нуждается в доказательствах, поскольку ранее был убедительно продемонстрирован в РКИ [38, 39].

Как уже отмечалось, современные рекомендации по проведению метаанализов концентрируются исключительно на технологии их проведения, статистических подходах их выполнения. Но они практически никогда не затрагивают вопрос о клинической значимости и необходимости их проведения, а также о смысле полученных в них результатов.

Учитывая относительную простоту и незатратность проведения метаанализов (в сравнении с проведением РКИ), многие исследователи поддаются соблазну проведения метаанализа во всех случаях, где их только можно провести. Результатом этого является проведение огромного числа метаанализов, многие из которых не являются необходимыми, и не имеют никакой клинической значимости. Как пишут Møller M, et al., "оценка текущих систематических обзоров и метаанализов предполагает, что многие из них сфокусированы на мало-значимых вопросах, часто избыточны и не являются необходимыми, многие имеют явные дефекты. Лишь 3% из них выполнены грамотно и имеют клиническую значимость" [40].

Заключение

Таким образом, клиническая значимость метаанализов в кардиологии в настоящее время явно преувеличена. По нашему мнению, их следует исключить из уровня доказательства I и отвести им более скромную роль в иерархии доказательств. Об этом свидетельствуют многочисленные противоречия их результатов при решении одной и той же проблемы в медицине, возможности манипулирования их данными, неспособностью дать ответ на злободневные вопросы современной медицины.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Pearson K. Report on certain enteric fever inoculation statistics. BMJ. 1904;3:1243-6.
2. Light RJ, Smith PV. Accumulating evidence: Procedures for resolving contradictions among research studies. Harv Educ Rev. 1971;41:429-71.
3. Glass GV. Primary, secondary and meta-analysis of research. Educ Researcher. 1976;10:3-8.
4. Peto R. Aspirin after myocardial infarction. Lancet. 1980;215: 1172-3.
5. Glasser S, Duval S. Meta-Analysis. In: Glasser S., ed. Essentials of Clinical Research. University of Alabama at Birmingham AL, USA, 2008. ISBN: 978-1-4020-8485-0.
6. Chevreton S, Ferguson ND, Bellomo R. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? No. Intensive Care Med. 2018;44(4):515-7. doi:10.1007/s00134-018-5066-3.
7. Wang XM, Zhang XR, Li ZH, et al. A brief introduction of meta-analyses in clinical practice and research. J Gene Med. 2021;23(5):e3312. doi:10.1002/jgm.3312.
8. Danishevskiy K. D. Types of studies in evidence-based medicine. Medicine. 2015;(1):18-30. (In Russ.) Данишевский К. Д. Виды исследований в доказательной медицине. Медицина. 2015;(1):18-30.
9. Martsevich SYu, Navasardyan AR, Lobastov KV, et al. Systematic review and meta-analysis: a critical examination of the methodology. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2023;19(4):382-97. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Навасардяна А. Р., Лобастов К. В. и др. Систематический обзор и метаанализ: критический взгляд на методологию проведения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(4): 382-97. doi:10.20996/1819-6446-2023-2923.
10. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, et al. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. N Engl J Med. 1992;327(4):248-54. doi: 10.1056/NEJM199207233270406.
11. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della

- Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet*. 1986; 1(8478):397-402.
12. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64. doi:10.1016/S0140-6736(00)03307-9.
14. Pahor M, Psaty B, Alderman M, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2000;356:1949-54. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03306-7.
15. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*. 2011;97(4): 278-86. doi: 10.1136/hrt.2010.208751.
16. Zhou X, Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS ONE*. 2014;9(5):e94660. doi:10.1371/journal.pone.0094660.
17. García-Muñoz AM, Victoria-Montesinos D, Cerdá B, et al. Self-Reported medication adherence measured with Morisky Scales in rare disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(11):1609. doi:10.3390/healthcare11111609.
18. Ma L, Peng L, Zhao J, et al. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in systemic and cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(12):103440. doi:10.1016/j.autrev.2023.103440.
19. Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, et al. Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2010;11(7):627-36. doi:10.1016/S1470-2045(10)70106-6.
20. Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, et al. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2011;12(1):65-82. doi:10.1016/S1470-2045(10)70260-6.
21. ARB Trialists Collaboration. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138,769 individuals. *J Hypertens*. 2011;29(4):623-35. doi:10.1097/HJH.0b013e328344a7de.
22. Zhao YT, Li PY, Zhang JQ, et al. Angiotensin II Receptor Blockers and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(18):e3600. doi:10.1097/MD.0000000000003600.
23. Sipahi I. Risk of cancer with angiotensin-receptor blockers increases with increasing cumulative exposure: Meta-regression analysis of randomized trials. *PLoS ONE*. 2022;17(3):e0263461. doi:10.1371/journal.pone.0263461.
24. Wang S, Xie L, Zhuang J, et al. Association between use of antihypertensive drugs and the risk of cancer: a population-based cohort study in Shanghai. *BMC Cancer*. 2023;23(1):425. doi:10.1186/s12885-023-10849-8.
25. Wu Z, Yao T, Wang Z, et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2023;128(2): 168-76. doi:10.1038/s41416-022-02029-5.
26. Million M, Gautret P, Colson P, et al. Clinical efficacy of chloroquine derivatives in COVID-19 infection: comparative meta-analysis between the big data and the real world. *New Microbes New Infect*. 2020;38:100709. doi:10.1016/j.nmni.2020.100709.
27. Hussain N, Chung E, Heyl JJ, et al. A Meta-Analysis on the Effects of Hydroxychloroquine on COVID-19. *Cureus*. 2020;12(8):e10005. doi:10.7759/cureus.10005.
28. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165-76. doi:10.1001/jama.2020.22240.
29. Veroniki AA, Wong EKC, Lunny C, et al. Does type of funding affect reporting in network meta-analysis? A scoping review of network meta-analyses. *Syst Rev*. 2023;12(1):81. doi:10.1186/s13643-023-02235-z.
30. Ioannidis JP. Meta-research: The art of getting it wrong. *Res Synth Methods*. 2010;1(3-4):169-84. doi:10.1002/jrsm.19.
31. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet*. 1992;340(8833): 1421-5. doi:10.1016/0140-6736(92)92619-q.
32. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014;35(33):2260-1.
33. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86. doi:10.1136/bmj.324.7329.71. Erratum in: *BMJ*. 2002;324(7330):141.
34. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020; 41(44):4242.
35. Writing Committee Members; Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(9):833-955. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.003. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(18):1808.
36. Lemesle G, Schurtz G, Meurice T, et al. Clopidogrel Use as Single Antiplatelet Therapy in Outpatients with Stable Coronary Artery Disease: Prevalence, Correlates and Association with Prognosis (from the CORONOR Study). *Cardiology*. 2016;134(1):11-8. doi:10.1159/000442706.
37. Teo YH, Teo YN, Syn NL, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on cardiovascular and metabolic outcomes in patients without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):e019463. doi:10.1161/JAHA.120.019463.
38. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
39. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
40. Möller MH, Ioannidis JPA, Darmon M. Are systematic reviews and meta-analyses still useful research? We are not sure. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):518-20. doi:10.1007/s00134-017-5039-y.

Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения?

Мурашко С.С.^{1,2}, Бернс С.А.³, Пасечник И.Н.²

¹ФГБУ "Объединенная больница с поликлиникой" УД Президента РФ. Москва; ²ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УД Президента РФ. Москва; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Оценить любые отклонения от нормальных критериев в деятельности сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде, частоту их возникновения и влияние на течение послеоперационного периода у пациентов, которым были выполнены внесердечные оперативные вмешательства и в послеоперационном периоде по клиническим показаниям проведены обследования сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы. В исследование включено 2937 пациентов. Оцениваемые конечные точки исследования — послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения (ССО). Наряду с MACE (Major acute coronary events, major adverse cardiac events, major adverse cardiovascular events) был проведен анализ любых отклонений от нормальных значений в деятельности сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде: динамика ST-T на электрокардиограмме (ЭКГ), развитие острой или декомпенсация хронической сердечной недостаточности (CH), нарушения ритма и проводимости сердца, развитие эпизодов гипотонии или гипертонии, кровотечения, тромбозмболические осложнения (ТЭО), развитие цереброваскулярных осложнений (ЦВО), послеоперационного делирия. Любые ССО составили группу ACVE (Any Cardio-Vascular Events — ACVE). Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик — ООО "Статтех", Россия).

Результаты. Любые отклонения от нормального послеоперационного течения по классификации Clavien-Dindo составили 54,7%, 1 ст. — 33,9%, 2 ст. — 20,3%, 3 ст. — 1 случай, 4 ст. — 0,4%, 5 ст. — 0,1%. MACE развились в 0,2% случаев. ACVE составили 13,3%, включая 2,3% — ЭКГ изменения ST-T, 6,3% — значимые колебания систолического артериального давления, 2,6% — нарушения ритма и проводимости сердца, 0,7% — CH, 2,4% — кровотечения, 1,1% — ТЭО, 0,3% — делирий. У 67 (17,5%) пациентов зарегистри-

ровано ≥ 2 ССО. Сопоставление длительности госпитализации пациентов с ACVE, в частности с MACE, отклонениями ЭКГ ST-T, CH, аритмией, эпизодами гипотонии или гипертонии, кровотечением, ТЭО, цереброваскулярными осложнениями, делирием в сравнении с группами пациентов без таковых осложнений выявило статистически значимые различия. ACVE составили 1/4 всех послеоперационных осложнений и 2/3 осложнений 2-5 ст. по классификации Clavien-Dindo.

Заключение. Расширили понятие ССО, объединили в ACVE совокупность любых отклонений в деятельности сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде, подчеркнули не только клиническую значимость этих отклонений, но и экономическую целесообразность учета ACVE.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, некардиальная хирургия, послеоперационные осложнения.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 26/09-2023

Рецензия получена 06/10-2023

Принята к публикации 15/11-2023



Для цитирования: Мурашко С.С., Бернс С.А., Пасечник И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что остается вне поля зрения? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3748. doi:10.15829/1728-8800-2024-3748. EDN NYXPT

Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what remains out of sight?

Murashko S.S.^{1,2}, Berns S.A.³, Pasechnik I.N.²

¹United Hospital with Clinic of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation. Moscow; ²Central State Medical Academy. Moscow; ³National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To evaluate any cardiovascular abnormalities in the postoperative period, their prevalence and impact on the course of postoperative period in patients after non-cardiac surgery, which underwent postoperative examinations of cardiovascular system.

Material and methods. The study included 2937 patients. The assessed end points were postoperative cardiovascular events (CVEs). Along with major adverse cardiovascular events (MACE), we analyzed

any cardiovascular abnormalities in the postoperative period as follows: electrocardiographic ST-T abnormalities, acute or decompensated heart failure (HF), arrhythmias, episodes of hypotension or hypertension, bleeding, thromboembolic events (TEEs), cerebrovascular events, postoperative delirium. Any CVEs constituted the any cardiovascular events' (ACVEs) group. Statistical analysis was carried out using the StatTech v program. 3.1.6 (OOO Stattekh, Russia).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: murashkos@mail.ru

[Мурашко С.С.* — к.м.н., зам. главного врача, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0001-7124-1918, Бернс С.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Пасечник И.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ORCID: 0000-0002-8121-4160].

Results. Any postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification were 54,7%, while grade 1 — 33,9%, grade 2 — 20,3%, grade 3 — 1 case, grade 4 — 0,4%, grade 5 — 0,1%. MACEs developed in 0,2% of cases. ACVEs amounted to 13,3%, including 2,3% — ST-T abnormalities, 6,3% — significant systolic blood pressure changes, 2,6% — arrhythmias, 0,7% — HF, 2,4% — bleeding, 1,1% — TEEs, 0,3% — delirium. In addition, 67 (17,5%) patients had ≥ 2 CVEs. Comparison of the length of hospital stay of patients with ACVEs, in particular with MACEs, ECG ST-T abnormalities, HF, arrhythmia, episodes of hypotension or hypertension, bleeding, TEEs, cerebrovascular events, delirium, with groups of patients without such complications revealed significant differences. ACVEs accounted for 1/4 of all postoperative complications and 2/3 of complications of grades 2-5.

Conclusion. We expanded the concept of CVEs, united the totality of any cardiovascular abnormalities in the postoperative period, emphasized not only their clinical significance, but also the economic feasibility of taking into account ACVEs.

Keywords: cardiovascular events, non-cardiac surgery, postoperative complications.

Relationships and Activities: none.

Murashko S. S.* ORCID: 0000-0001-7124-1918, Berns S. A. ORCID: 0000-0003-1002-1895, Pasechnik I. N. ORCID: 0000-0002-8121-4160.

*Corresponding author: murashkos@mail.ru

Received: 26/09-2023

Revision Received: 06/10-2023

Accepted: 15/11-2023

For citation: Murashko S. S., Berns S. A., Pasechnik I. N. Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what remains out of sight? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3748. doi:10.15829/1728-8800-2024-3748. EDN HYPTE

АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССС — сердечно-сосудистая система, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ЦВО — цереброваскулярные осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ACVE — Any Cardio-Vascular Events, MACE — Major Adverse Cardiac Events, cTn — сердечный тропонин.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- MACE (Major Adverse Cardiac Events) не позволяют оценить значимость всех сердечно-сосудистых осложнений после некардиальных операций.

Что добавляют результаты исследования?

- Впервые предложено объединить любые отклонения в деятельности сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде в категорию ACVE (Any Cardio-Vascular Events).
- ACVE составляет 1/4 всех послеоперационных осложнений и 2/3 осложнений 2-5 степени по классификации Clavien-Dindo.
- ACVE сопряжены с увеличением длительности стационарного лечения и экономических затрат.

Key messages

What is already known about the subject?

- Major adverse cardiac events (MACEs) do not make it possible to assess the significance of all cardiovascular events after non-cardiac surgery.

What might this study add?

- For the first time, combining any cardiovascular abnormalities in the postoperative period into the any cardio-vascular events' (ACVEs) category.
- ACVEs account for 1/4 of all postoperative complications and 2/3 of Clavien-Dindo grade 2-5 complications.
- ACVEs are associated with increased length of stay and economic costs.

Введение

Послеоперационные осложнения приводят к снижению качества жизни пациента, увеличивают период его нетрудоспособности, а в ряде случаев сокращают продолжительность жизни. Все случаи, связанные с послеоперационными осложнениями, увеличивают экономические затраты на оказание медицинской помощи. Необходимость строгого учета и анализа послеоперационных осложнений очевидна, однако на сегодняшний день в мире нет общепризнанной системы регистрации послеоперационных осложнений и единой классификации этих осложнений, четких определений самих осложнений [1]. Для оценки хирургических осложнений наиболее простой, понятной, удобной и широко применимой является классифика-

ция Clavien-Dindo. К послеоперационным хирургическим осложнениям, согласно определению по классификации Clavien-Dindo, относят любое негативное событие, возникшее во время госпитализации [2]. Систематический обзор результатов 38 исследований показал, что экономические затраты на случаи хирургического лечения пациентов зависят в т.ч. от тяжести осложнений, развившихся после операции, что отражается преимущественно в увеличении длительности госпитализации. [3]. Следует отметить, что даже осложнения 1 ст. в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien-Dindo удваивают послеоперационные расходы [4]. Для определения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major adverse cardiac events, major acute coronary events, major adverse

cardiovascular events — MACE) в послеоперационном периоде в клинических исследованиях принято рассматривать совокупность следующих трех конечных точек: госпитальная сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт. Анализ 58 рандомизированных исследований, опубликованных в MEDLINE и EMBASE в 2010-2020 гг, показал, что только в 13,8% исследований использовали 3 вышеперечисленные комбинированные конечные точки, в 15,5% случаев — ИМ и инсульт, а 51,7% исследований среди дефиниций MACE рассматривали нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность (СН), проведение реваскуляризации миокарда, нарушения ритма сердца и проводимости, тромбоэмболические события [5]. Наблюдаемые в последние десятилетия тенденции к снижению MACE до 1,4-0,5% [6, 7] и рост количества исследований, которые не ограничиваются анализом трех общепризнанных дефиниций, свидетельствуют о потребности анализа более широкого спектра конечных точек, характеризующих послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), влияющие на послеоперационное течение заболеваний. Отсутствие единого подхода к стандартизации послеоперационных ССО затрудняет оценку и сравнение их между разными учреждениями и в разных исследованиях.

Цель — оценить любые отклонения от нормальных критериев в деятельности ССС в послеоперационном периоде, частоту их возникновения и влияние на течение послеоперационного периода у пациентов, которым были выполнены внесердечные оперативные вмешательства и в послеоперационном периоде по клиническим показаниям проведены обследования ССС.

Материал и методы

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное исследование базы данных 3063 пациентов, которым были выполнены внесердечные оперативные вмешательства в ФГБУ "ОБП" в 2018 и 2020 гг. Данные о демографических, клинических характеристиках пациентов и о проведенном оперативном вмешательстве были получены из бумажной формы стационарной истории болезни пациентов, оперированных в 2018 г, и из электронной базы данных медицинской информационной системы ФГБУ "ОБП" "IC: Медицина. Больница" пациентов, оперированных в 2020 г.

Критериями невключения в исследование были случаи оперативного вмешательства офтальмологического профиля в связи с узким спектром хирургического вмешательства и короткими сроками стационарного наблюдения (1-2 сут.) и эндокринологического профиля в связи с малым количеством оперативных вмешательств данного профиля.

Из 3063 стационарных историй болезни в исследование было отобрано 2937. Средний возраст пациентов составил 59 лет, интерквартильный размах (Q25-Q75) — 45-68 лет, 1514 женщин (51,4%), 1423 мужчин (48,6%).

Хронические неинфекционные заболевания имели 1486 (50,6%) пациентов. Среди хронических неинфекционных заболеваний 88,7% (1318 пациентов) составляли хронические болезни системы кровообращения, 16,3% (248 пациента) — хронические болезни органов дыхания, 15,9% (236 пациентов) — новообразования, 22,8% (339 пациентов) — сахарный диабет 2 типа. Пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в 94% случаев (1234 человека) принимали постоянную базисную терапию: β -блокаторы — 367 (30%) человек, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II — 599 (49%) человек, блокаторы кальциевых каналов — 226 (18%) человек, антиагреганты — 266 (22%) человек, антикоагулянты — 109 (9%) человек. Большинству пациентов оперативные вмешательства проводились в плановом порядке (2710 человек, 92,3%), в 227 (7,7%) случаях — экстренно. Характеристика области оперативного вмешательства представлена следующим спектром: 21,6% — урологические операции, 17,0% — гинекологические, 16,9% — травматолого-ортопедические, 14,6% — нейрохирургические, 12,7% — абдоминальные, 10% — эндоскопические, 3,5% — сосудистые, 2,3% — колопроктологические, 1,3% — операции на коже и подкожной клетчатке. При оперативных вмешательствах использовались следующие виды анестезии: комбинированная общая — в 37,5% случаев, внутривенная — 32,8%, регионарная — 17,5%, местная — 9,0%, сочетанная — 3,2%. Средняя длительность стационарного лечения составила 7 дней (Q25-Q75 — 3-11).

Хирургические осложнения оценивались в соответствии с усовершенствованной классификацией Clavien-Dindo, согласно которой к осложнениям 1 ст. были отнесены любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требовали хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства, проводилась стандартная консервативная терапия (жаропонижающие, анальгетики, диуретики, противорвотные средства, растворы электролитов, антибактериальная терапия раневой инфекции). К осложнениям 2 ст. были отнесены случаи, которые требовали расширения объема медикаментозной терапии, переливания крови и парентерального питания. При необходимости повторных оперативных, эндоскопических или радиологических вмешательств без или с общей анестезии случаи расценивались как осложнения 3а и 3б ст., соответственно. Осложнения 4 ст., при которых необходимо пребывание пациента в отделении интенсивной терапии, были подразделены на 4а — с недостаточностью функции одного органа и 4б — с полиорганной недостаточностью. Летальный исход расценивали как осложнения 5 ст.

Оцениваемые конечные точки исследования — послеоперационные ССО на госпитальном этапе. Нами был проведен анализ более широкого спектра показателей деятельности ССС, чем общепринятые дефиниции MACE. По аналогии с классификацией хирургических осложнений Clavien-Dindo расценивали любые отклонения деятельности ССС от нормальных значений в послеоперационном периоде как любые ССО (Any Cardiovascular Events — ACVE): динамику ST-T на электрокардиограмме (ЭКГ) (рассматривалось как миокардиальное повреждение в случае повышения уровня сердечного тропонина (сTn) и как ЭКГ-изменения ST-T в отсутствие

Таблица 1

Частота развития госпитальных послеоперационных осложнений

Показатель	Категория	n	%	95% ДИ
Хирургические осложнения Clavien-Dindo	нет осложнений	1331	45,3	43,5-47,1
	1 ст.	995	33,9	32,2-35,6
	2 ст.	595	20,3	18,8-21,8
	3 ст.	1	0,0	0,0-0,2
	4 ст.	13	0,4	0,2-0,8
	5 ст.	2	0,1	0,0-0,2
ACVE	нет	2545	86,7	85,4-87,9
	есть	392	13,3	12,1-14,6
MACE	нет	2932	99,8	99,6-99,9
	есть	5	0,2	0,1-0,4
ЭКГ ST-T	нет	2868	97,7	97,0-98,2
	есть	69	2,3	1,8-3,0
СН	нет	2917	99,3	99,0-99,6
	есть	20	0,7	0,4-1,0
Аритмии	нет	2862	97,4	96,8-98,0
	есть	75	2,6	2,0-3,2
АД	нет	2751	93,7	92,7-94,5
	есть	186	6,3	5,5-7,3
ЦВО	нет	2932	99,8	99,6-99,9
	есть	5	0,2	0,1- 0,4
Делирий	нет	2927	99,7	99,4-99,8
	есть	10	0,3	0,2-0,6
ТЭО	нет	2904	98,9	98,4-99,2
	есть	33	1,1	0,8-1,6
Кровотечения	нет	2866	97,6	97,0-98,1
	есть	71	2,4	1,9-3,0

Примечание: АД — эпизоды гипотонии или гипертонии, ДИ — доверительный интервал, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбоз эмболические осложнения, ЦВО — цереброваскулярные осложнения, ЭКГ — электрокардиограмма, ACVE — Any Cardio-Vascular Events, MACE — Major Adverse Cardiac Events.

повышения уровня сTn), развитие острой или декомпенсацию хронической СН, нарушения ритма и проводимости сердца, включая пароксизмы фибрилляции предсердий, суправентрикулярной тахикардии, частой желудочковой экстрасистолы ≥ 3 класса по Лауну, первые зарегистрированные нарушения проводимости или прогрессирование ранее имеющейся степени нарушений проводимости сердца, развитие эпизодов гипотонии (снижение систолического (САД) артериального давления (АД) < 90 мм рт.ст.) или гипертонии (повышение САД > 160 мм рт.ст.), кровотечения (кровопотеря > 500 мл), тромбоз эмболические осложнения (ТЭО), включая тромбоз глубоких вен и/или тромбоз эмболию легочной артерии, развитие острой или декомпенсацию хронической цереброваскулярной болезни — цереброваскулярных осложнений (ЦВО), послеоперационный делирий. Вышеуказанные изменения со стороны ССС в совокупности с MACE составили группу ACVE.

Согласно источникам базы данных, в послеоперационном периоде лабораторная диагностика была проведена у 1413 (48%) пациентов, определение уровня кардиоспецифических тропонинов (сTnI, сTnT) — у 69 (2,3%) пациентов, регистрация и анализ ЭКГ — у 1133 (39%) пациентов, инструментальные исследования ССС (эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, су-

точное мониторирование АД, цветное дуплексное сканирование артерий или вен, рентгенологическое исследование органов грудной клетки) — у 398 (13,6%) пациентов.

В соответствии с целью исследования протокол включал оценку влияния осложнений на послеоперационное течение заболевания — проведено сравнение продолжительности послеоперационного стационарного лечения у пациентов без послеоперационных осложнений и при развитии хирургических осложнений и ССО. Проанализирована значимость ACVE в структуре послеоперационных осложнений и влияние на длительность госпитализации.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых < 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых > 50). В случае отклонения распределения от нормального количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормально-

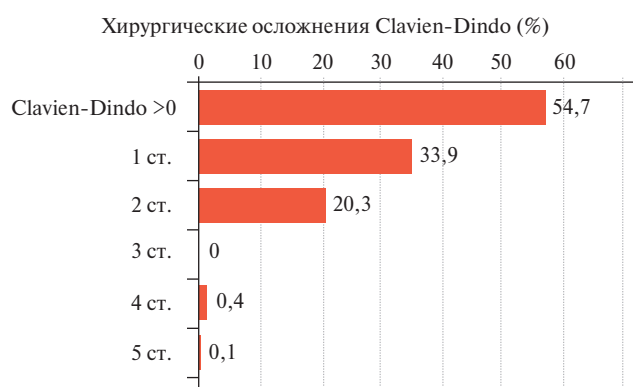


Рис. 1 Послеоперационные хирургические осложнения по классификации Clavien-Dindo (%).

Примечание: ст — степень.

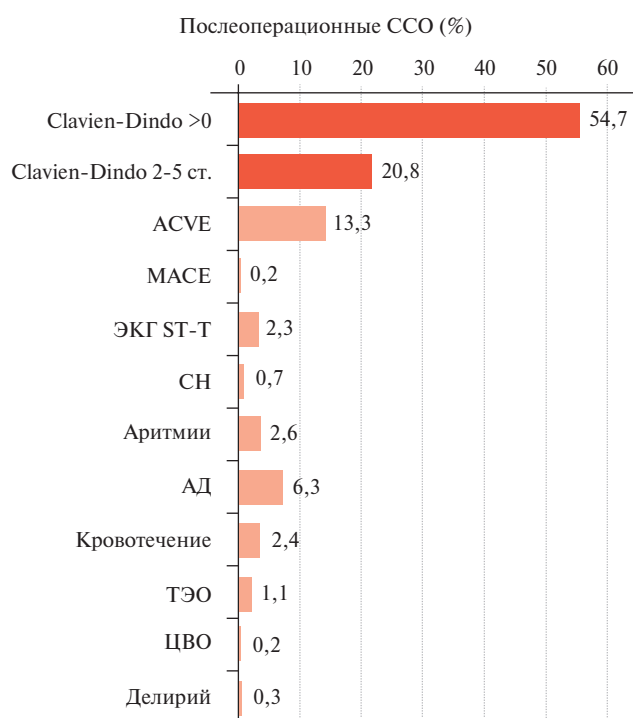


Рис. 2 Послеоперационные ССО (%).

Примечание: АД — эпизоды гипотонии или гипертонии, СН — сердечная недостаточность, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ЦВО — цереброваскулярные осложнения, ЭКГ — электрокардиограмма, ACVE — Any Cardio-Vascular Events, MACE — Major Adverse Cardiac Events.

го, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение ≥ 3 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе 4-польных, многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления >10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления <10). Для оценки диагностической значимости количественных

признаков при прогнозировании определенного исхода, применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

В исследуемой когорте пациентов в 45,3% случаев послеоперационный период протекал без особенностей, согласно усовершенствованной классификации Clavien-Dindo, в 33,9% требовалась консервативная терапия анальгетиками, антипиретиками, противорвотными, мочегонными препаратами и коррекция водно-электролитного баланса, в 20,3% — более широкий спектр медикаментозных препаратов и гемотрансфузии, в 1 случае — повторное оперативное вмешательство, в 0,4% — заместительная терапия в связи с органной недостаточностью, в 0,1% — зарегистрирован летальный исход (рисунок 1).

Значимые ССО развились у 5 (0,2%) человек из 2937 прооперированных пациентов — 2 летальных исхода на 3 сут. после экстренной абдоминальной операции и на 107 сут. после плановой травматологической операции у полиморбидных пациентов >80 лет на фоне полиорганной недостаточности, в т.ч. прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности, 3 случая развития острого нарушения мозгового кровоснабжения по ишемическому типу на 2 сут. у пациентов 60, 63 и 69 лет, продолжавших последующее лечение в специализированных отделениях до 21 сут. В исследуемой выборке случаев развития ИМ в послеоперационном периоде не отмечено.

Частота развития любого отклонения сердечно-сосудистых показателей от нормальных значений в послеоперационном периоде составила 13,3%. Наиболее часто регистрировались колебания САД <90 мм рт.ст. или >160 мм рт.ст. — 6,3% случаев, нарушения ритма и проводимости сердца в 2,6% случаев, кровотечения — 2,4%, ЭКГ-изменения ST-T — 2,3%, ТЭО — 1,1%, СН — 0,7%, делирий — 0,3%. У 67 (17,5%) пациентов зарегистрировано ≥ 2 ССО. Частота развития послеоперационных осложнений представлена в таблице 1.

ACVE чаще развивались у пациентов >62 лет, что соответствовало наибольшему значению индекса Юдена, выше которого прогнозировались ACVE с чувствительностью и специфичностью модели 62,0 и 58,3%, соответственно. У лиц, страдающих ССЗ, шансы развития послеоперационных ССО были в $>2,116$ раза, по сравнению с пациентами без ССЗ, различия шансов были статистически значимыми (95% доверительный интервал (ДИ): 1,695–2,643). В случае экстренных оперативных вмешательств шансы ACVE были $>$ в 1,790 раза, по сравнению с плановыми вмешательствами (95% ДИ: 1,274–2,516).

Таблица 2

Анализ длительности госпитализации в зависимости от послеоперационных осложнений

Показатель	Категории	Койко-дни (день)			p
		Me	Q25-Q75	n	
Осложнения Clavien-Dindo	нет осложнений	4	2-8	1331	<0,001
	1 ст.	8	5-12	995	P _{1 ст. — нет осложнений} <0,001
	2 ст.	9	6-14	595	P _{2 ст. — нет осложнений} <0,001
	3 ст.	57	57-57	1	P _{4 ст. — нет осложнений} <0,001
	4 ст.	20	11-21	13	P _{2 ст. — 1 ст.} <0,001
	5 ст.	55	29-81	2	P _{4 ст. — 1 ст.} =0,028
ACVE	нет	6	3-10	2545	<0,001
	есть	11	7-17	392	
MACE	нет	7	3-11	2932	0,012
	есть	21	21-21	5	
ЭКГ ST-T	нет	7	3-11	2868	<0,001
	есть	11	7-20	69	
СН	нет	7	3-11	2917	<0,001
	есть	18	10-24	20	
Аритмии	нет	7	3-10	2862	<0,001
	есть	14	10-21	75	
АД	нет	7	3-10	2751	<0,001
	есть	9	7-14	186	
ЦВО	нет	7	3-11	2932	<0,001
	есть	21	20-21	5	
Делирий	нет	7	3-11	2927	0,002
	есть	14	9-22	10	
ТЭО	нет	7	3-11	2904	<0,001
	есть	16	11-22	33	
Кровотечения	нет	7	3-11	2866	<0,001
	есть	10	8-16	71	

Примечание: АД — эпизоды гипотонии или гипертонии, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ЦВО — цереброваскулярные осложнения, ЭКГ — электрокардиограмма, ACVE — Any Cardio-Vascular Events, MACE — Major Adverse Cardiac Events.

В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа длительности госпитализации в зависимости от развития послеоперационных осложнений.

Получены достоверные различия продолжительности стационарного лечения пациентов с 1-й, 2-й, 4-й ст. осложнений согласно классификации Clavien-Dindo по сравнению с группой пациентов без осложнений ($p < 0,001$), причем отмечено увеличение продолжительности госпитализации с увеличением степени осложнения.

Сопоставление длительности госпитализации пациентов с ACVE, включая MACE, отклонениями ЭКГ ST-T, СН, аритмией, эпизодами гипотонии или гипертонии, кровотечением, ТЭО, ЦВО, делирием в сравнении с группами пациентов без таких осложнений выявило статистически значимые различия.

Развитие любых осложнений после некардиальных операций сопровождалось увеличением продолжительности стационарного лечения. Обра-

щает на себя внимание тот факт, что ACVE с высокой степенью достоверности существенно влияли на увеличение сроков госпитализации.

Был проведен анализ любых отклонений от нормальных значений показателей деятельности ССС в послеоперационном периоде. В исследуемой группе 392 (13,3%) пациента имели ACVE, которые составили около 1/4 всех послеоперационных хирургических осложнений и 2/3 осложнений 2-5 ст. по классификации Clavien-Dindo, требовали проведения медикаментозной коррекции и других методов лечения, влияли на увеличение продолжительности стационарного лечения (рисунок 2).

Обсуждение

Согласно литературным данным в зависимости от сложности операции частота хирургических послеоперационных осложнений варьируется от 10,7 до 71,4% [4]. Согласно классификации Clavien-Dindo в нашем исследовании частота хирургических послеоперационных осложнений составила

54,7%, причем на долю осложнений 4 и 5 ст. пришлось лишь 0,5% (рисунок 1).

Исследования начала 2000-х гг свидетельствовали о развитии MACE в 3,9% случаев [8]. С 2004 по 2013гг, согласно национальной базе данных госпитализаций США, отмечено снижение MACE с 3,1 до 2,6% (p для тренда $<0,001$; скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,95; 95% ДИ: 0,94-0,97), преимущественно за счет уменьшения частоты периоперационной смерти (ОШ 0,79; 95% ДИ: 0,77-0,81) и ИМ (ОШ 0,87; 95% ДИ: 0,84-0,89). Однако тенденции данного периода наблюдения выявили увеличение частоты периоперационного инсульта с 0,52 до 0,77% (p для тренда $<0,001$; ОШ 1,79; ДИ: 1,73-1,86) [9]. Публикации последних лет указывают на устойчивую тенденцию к снижению MACE до 1,4-0,5% [6, 7, 10]. Безусловно, такая значимая тенденция в снижении частоты развития MACE стала возможной благодаря проведению во всем мире национальных проектов здравоохранения, совершенствованию медицинских технологий. Снижение риска смерти, в т.ч. после оперативных вмешательств, является основным клиническим подходом. Закономерно, что наибольшее количество исследований и, как результат, рекомендаций посвящено предупреждению развития жизнеопасных ССО. Периоперационное ведение пациентов согласно клиническим рекомендациям с применением передовых технологий отразилось и на наших показателях — развитие MACE в 0,2% случаев, что коррелирует с мировыми тенденциями.

MACE ассоциируют с тяжелыми осложнениями по классификации Clavien-Dindo. Попытки анализа не только MACE после некардиальных операций предпринимались многими исследователями. Согласно результатам проспективного когортного исследования VISION (Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy) 8 факторов независимо ассоциировались с 30-дневной послеоперационной смертностью — тяжелые кровотечения (15,6%), миокардиальное повреждение (13,0%), сепсис (4,5%), инфекционные осложнения без сепсиса (5,4%), острое повреждение почек (0,3%), инсульт (0,3%), венозные ТЭО (0,7%), декомпенсация СН (0,9%), впервые зарегистрированный клинически значимый эпизод фибрилляции предсердий (ФП) (0,9%), причем первые 3 осложнения были причиной 44,9% случаев смерти [11].

В отечественном исследовании группы пациентов >65 лет с кардиальной патологией было отмечено, что пациенты с любыми отклонениями от нормы ЭКГ покоя имели повышенный риск развития ССО после плановых абдоминальных операций [12]. В исследовании BASEL-PMI (Basel Incidence, Patient Characteristics, Outcome and Possible Strategies to Improve Outcome of Perioperative Myocardial Injury

After Non-cardiac Surgery) было продемонстрировано, что развитие миокардиального повреждения после внесердечной операции ассоциировало с увеличением 30-дневной смертности по сравнению с пациентами без данного осложнения (8,9 и 1,5%, соответственно) [13].

Данные литературы указывают на частоту развития ФП после некардиальных операций в 0,8-28% случаев и свидетельствуют о влиянии этого нарушения ритма на 3-кратное увеличение риска развития инсульта в течение 30 дней и 30-дневной смерти от всех причин [14]. Инсульт, ассоциированный с ФП, чаще развивается после экстракардиальных операций, чем у пациентов, перенесших операцию на сердце (отношение рисков 2,00; 95% ДИ: 1,70-2,35 vs 1,20; 95% ДИ: 1,07-1,34) [15]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что послеоперационная ФП ассоциировала с увеличением длительности пребывания в стационаре и увеличением экономических затрат [16].

Порой без должного внимания проходят колебания АД в периоперационном периоде, в частности, среднее АД <65 мм рт.ст. интраоперационно или <90 мм рт.ст. в палатах интенсивной терапии, но рандомизированные исследования обнаруживают сильные корреляции между гипотензией и повреждением миокарда, острым повреждением почек и смертью [17].

Оценка риска развития кровотечения или тромботических осложнений особенно актуальна у пациентов с кардиальными заболеваниями в периоперационном периоде при некардиальных вмешательствах и требует участия мультидисциплинарной бригады для выработки тактики ведения пациентов с соблюдением баланса системы гемостаза [18, 19]. С одной стороны, прием антиагрегантных, антикоагулянтных препаратов, зачастую наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами в периоперационном периоде увеличивает риск кровотечения, с другой стороны, преждевременное прекращение двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации коронарного стента может привести к тромбообразованию. Начало XXI века ознаменовалось активным внедрением мероприятий по профилактике тромбообразований, однако, как показывают результаты исследования >9 млн пациентов, подвергшихся некардиальным хирургическим вмешательствам, доля фатальных ТЭО с 2005 по 2013гг снизилась с 9,2 до 6,9%, но выросла доля нефатальных ТЭО — с 0,09 до 0,1%. В исследовании отмечено, что развитие ТЭО ассоциировало с увеличением длительности госпитализации с 3 до 11 дней и с увеличением смертности до 8,2% по сравнению с 1,5% у пациентов без ТЭО [20].

Послеоперационный делирий диагностируют в 12-35% случаев. Гипо- и гипертензия являются

ся одной из причин послеоперационного делирия. Развитие делирия коррелирует с увеличением продолжительности стационарного лечения, 3% смертностью в течение 60 дней после операции при плановых некардиальных операциях [21].

Ограничения данного наблюдения, обусловленные ретроспективным дизайном исследования, возможны в связи с ошибками информации, полученной из стационарных историй болезни. Диагностические исследования в послеоперационном периоде проводились при наличии клинических показаний. Наряду с ограничениями, ретроспективный дизайн когортного исследования представляет возможность получения наиболее достоверной информации об использовании методов диагностики и соотношении исходов в соответствии с реальной практикой.

Выделение ACVE, расширенного спектра ССО, способствовало бы новым проспективным исследованиям для выявления факторов риска данных осложнений, мер предупреждения, своевременного лечения, повышению эффективности некардиального оперативного вмешательства, снижению экономических затрат на лечение.

Таким образом, в настоящем исследовании мы впервые:

- объединили под понятием послеоперационные ССО (ACVE) любые отклонения в деятельности ССС в послеоперационном периоде;
- показали, что частота развития ACVE значительно превышает MACE, причем тенденция снижения MACE в представленном исследовании и в мире за последние десятилетия не распространяется на

многие другие ACVE, частота которых остается на прежнем уровне или имеет тенденцию к росту;

- продемонстрировали, что развитие любых ACVE ведет к удлинению стационарного лечения и неминуемо влечет увеличение экономических затрат на лечение;
- обосновали целесообразность учета более широкого спектра ACVE, не ограничиваясь MACE.

Заключение

Термины "послеоперационные кардиальные", или "ССО", или "ССО и ЦВО" не имеют стандартного определения и в разных исследованиях используются очень вариательно. Отсутствие стандартных подходов к учету послеоперационных ССО ставит под сомнение возможность обоснованно использовать для сравнения результаты исследований и показатели различных медицинских учреждений. Многочисленные, при этом разрозненные, исследования свидетельствуют о клинических и экономических последствиях послеоперационных ССО. Систематические национальные стратегии затронули преимущественно мероприятия, направленные на снижение частоты MACE. В данном исследовании мы расширили понятие ССО, объединили в категорию ACVE совокупность любых отклонений в деятельности ССС в послеоперационном периоде, подчеркнули не только клиническую значимость этих отклонений, но и экономическую целесообразность учета ACVE.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Murashko SS, Pasechnik IN, Berns SA. Cardiovascular complications in non-cardiac surgery: what do we know? *Kremlin-medicine*. 2019;4:90-7. (In Russ.) Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что мы о них знаем? *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;4:90-7. doi:10.26269/rg71-m772.
2. Manekk RS, Gharde P, Gattani R, et al. Surgical Complications and Its Grading: A Literature Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24963. doi:10.7759/cureus.24963.
3. Patel AS, Bergman A, Moore BW, et al. The economic burden of complications occurring in major surgical procedures: a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:577-92. doi:10.1007/s40258-013-0060-y.
4. Cen N, Hollier LH Jr. Review of "Clinical Validation of the Comprehensive Complication Index as a Measure of Postoperative Morbidity at a Surgical Department: A Prospective Study" by Roberto PL, et al in *Ann Surg* 268:838-844, 2018. *J Craniofac Surg*. 2019;30(6):1921. doi:10.1097/SCS.0000000000005291.
5. Bosco E, Hsueh L, McConeghy KW, et al. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):241. doi:10.1186/s12874-021-01440-5.
6. Smilowitz NR, Berger JS. Perioperative Cardiovascular Risk Assessment and Management for Noncardiac Surgery: A Review. *JAMA*. 2020;324(3):279-90. doi:10.1001/jama.2020.7840.
7. Peterson BR, Cotton A, Foy AJ. Reevaluating the Cardiac Risk of Noncardiac Surgery Using the National Surgical Quality Improvement Program. *Am J Med*. 2021;134(12):1499-505. doi:10.1016/j.amjmed.2021.07.016.
8. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005;173(6):627-34. doi:10.1503/cmaj.050011.
9. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Perioperative Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events Associated With Noncardiac Surgery. *JAMA Cardiol*. 2017;2(2):181-7. doi:10.1001/jamacardio.2016.4792.
10. Sumin AN. Assessment and Correction of the Cardiac Complications Risk in Non-cardiac Operations — What's New? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022;18(5):591-9. (In Russ.) Сумин А.Н. Оценка и коррекция риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях — что нового? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(5):591-9. doi:10.20996/1819-6446-2022-10-04.
11. Spence J, LeManach Y, Chan MTV, et al. Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ*. 2019;191:E830-7. doi:10.1503/cmaj.190221.
12. Chomakhidze PS, Mozzhuhina NV, Poltavskaya MG, et al. Functional Diagnostic Methods in Cardiac Prognosis in Major Abdo-

- minal Surgery in Patients with Heart Disease or Over 65 Years Old. *Kardiologija*. 2019;59(1):69-78. (In Russ.) Чомахидзе П. Ш., Мозжухина Н. В., Полтавская М. Г. и др. Применение методов функциональной диагностики для оценки кардиального риска у пациентов старше 65 лет или с наличием кардиальной патологии при плановых абдоминальных хирургических вмешательствах. *Кардиология*. 2019;59(1):69-78. doi:10.18087/cardio.2019.110210.
13. Puelacher C, Lurati Buse G, Seeberger D, et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018;137(12):1221-32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
14. Alturki A, Marafi M, Proietti R, et al. Major Adverse Cardiovascular Events Associated With Postoperative Atrial Fibrillation After Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(1):e007437. doi:10.1161/CIRCEP.119.007437.
15. Lin MH, Kamel H, Singer DE, et al. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. *Stroke*. 2019;50(6):1364-71. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023921.
16. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, et al. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):417-36. doi:10.1038/s41569-019-0166-5.
17. Sessler DI, Khanna AK. Perioperative myocardial injury and the contribution of hypotension. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):811-22. doi:10.1007/s00134-018-5224-7.
18. Filipescu DC, Stefan MG, Valeanu L, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in noncardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(3):454-62. doi:10.1097/ACO.0000000000000875.
19. Murashko SS, Pasechnik IN, Berns SA. Prediction of thromboembolic complications in non-cardiac surgery. *Kremlin-medicine*. 2023;3:8-12. (In Russ.) Мурашко С. С., Пасечник И. Н., Бернс С. А. Прогнозирование тромбоэмболических осложнений в некардиальной хирургии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023;3:8-12. doi:10.48612/cgma/r6m6-9p9z-d4nd.
20. Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Trends in Perioperative Venous Thromboembolism Associated with Major Noncardiac Surgery. *TH Open*. 2017;1(2):e82-91. doi:10.1055/s-0037-1605360.
21. Likhvantsev VV, Ulitkina ON, Rezepov NA. Postoperative delirium: what new does novel guidelines by ESA-2017 offer? Messenger of anesthesiology and resuscitation. 2017;14(2):41-7. (In Russ.) Лихванцев В. В., Улиткина О. Н., Резепов Н. А. Послеоперационный делирий: что нового предлагает нам руководство ESA-2017? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(2):41-7. doi:10.21292/2078-5658-2017-14-2-41-47.

Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике

Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Насонов Е.Л., Сайганов С.А.,
Лила А.М., Башкинов Р.А., Бобкова И.Н., Баймухамедов Ч.Т., Гайдукова И.З.,
Гусейнов Н.И., Дупляков Д.В., Елисеев М.С., Мамасаидов А.Т., Мартусевич Н.А.,
Мирахмедова Х.Т., Муркамилов И.Т., Набиева Д.А., Невзорова В.А.,
Остроумова О.Д., Салухов В.В., Тогизбаев Г.А., Трофимов Е.А., Халимов Ю.Ш.,
Чесникова А.И., Якушин С.С.

Ключевые слова: гиперурикемия, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые заболевания, хронические неинфекционные заболевания, остеоартрит, хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, уратснижающая терапия, профилактика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/11-2023

Принята к публикации 28/12-2023



Для цитирования: Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., Насонов Е.Л., Сайганов С.А., Лила А.М., Башкинов Р.А., Бобкова И.Н., Баймухамедов Ч.Т., Гайдукова И.З., Гусейнов Н.И., Дупляков Д.В., Елисеев М.С., Мамасаидов А.Т., Мартусевич Н.А., Мирахмедова Х.Т., Муркамилов И.Т., Набиева Д.А., Невзорова В.А., Остроумова О.Д., Салухов В.В., Тогизбаев Г.А., Трофимов Е.А., Халимов Ю.Ш., Чесникова А.И., Якушин С.С. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3737. doi:10.15829/1728-8800-2024-3737. EDN WXXMIG

Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice

Drapkina O. M., Mazurov V. I., Martynov A. I., Nasonov E. L., Saiganov S. A., Lila A. M., Bashkinov R. A., Bobkova I. N., Baimukhamedov Ch. T., Gaidukova I. Z., Guseinov N. I., Duplyakov D. V., Eliseev M. S., Mamasaidov A. T., Martusevich N. A., Mirakhmedova Kh. T., Murkamilov I. T., Nabieva D. A., Nevzorova V. A., Ostroumova O. D., Salukhov V. V., Togizbaev G. A., Trofimov E. A., Khalimov Yu. Sh., Chesnikova A. I., Yakushin S. S.

Keywords: hyperuricemia, cardiovascular risk, cardiovascular diseases, noncommunicable diseases, osteoarthritis, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, urate-lowering therapy, prevention.

Relationships and Activities: none.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Mazurov V. I.* ORCID: 0000-0002-0797-2051, Martynov A. I. ORCID: 0000-0002-0783-488X, Nasonov E. L. ORCID: 0000-0002-1598-8360, Saiganov S. A. ORCID: 0000-0001-8325-1937, Lila A. M. ORCID: 0000-0002-6068-3080, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Bobkova I. N. ORCID: 0000-0002-8007-5680, Baimukhamedov Ch. T. ORCID: 0000-0003-3261-1036, Gaidukova I. Z. ORCID: 0000-0003-3500-7256, Guseinov N. I. ORCID: 0000-0002-6052-1727, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Eliseev M. S. ORCID: 0000-0003-1191-5831, Mamasaidov A. T. ORCID: 0000-0003-2285-5598, Martusevich N. A. ORCID: none, Mirakhmedova Kh. T. ORCID: 0000-0003-1025-8825, Murkamilov I. T. ORCID: 0000-0001-8513-9279, Nabieva D. A. ORCID: 0000-0002-7879-1522, Nevzorova V. A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Salukhov V. V. ORCID: 0000-0003-1851-0941, Togizbaev G. A. ORCID: 0000-0002-7842-

1871, Trofimov E. A. ORCID: 0000-0003-3236-4485, Khalimov Yu. Sh. ORCID: 0000-0002-7755-7275, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791.

*Corresponding author:
evgeniy.trofimov@szgmu.ru

Received: 28/11-2023

Accepted: 28/12-2023

For citation: Drapkina O. M., Mazurov V. I., Martynov A. I., Nasonov E. L., Saiganov S. A., Lila A. M., Bashkinov R. A., Bobkova I. N., Baimukhamedov Ch. T., Gaidukova I. Z., Guseinov N. I., Duplyakov D. V., Eliseev M. S., Mamasaidov A. T., Martusevich N. A., Mirakhmedova Kh. T., Murkamilov I. T., Nabieva D. A., Nevzorova V. A., Ostroumova O. D., Salukhov V. V., Togizbaev G. A., Trofimov E. A., Khalimov Yu. Sh., Chesnikova A. I., Yakushin S. S. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3737. doi:10.15829/1728-8800-2024-3737. EDN WXXMIG

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БГУ — бессимптомная гиперурикемия, ГУ — гиперурикемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОА — остеоартрит, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПСА — простатический артрит, РА — ревматоидный артрит, РС — разница средних, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, УСТ — уратснижающая терапия, ФР — фактор(-ы) риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — relative risk (относительный риск).

Эксперты

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, президент "Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний" (РОПНИЗ) (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-4453-8430;

Мазуров В. И.* — д.м.н., профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный консультант, директор НИИ ревматологии и заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0797-2051;

Мартынов А. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, президент "Российского научного медицинского общества терапевтов" (РНМОТ), профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова" Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0783-488X;

Насонов Е. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой", президент "Ассоциации ревматологов России" (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-1598-8360;

Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, ректор и заведующий кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8325-1937;

Лила А. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, директор ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой" (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6068-3080;

Башинов Р. А. — ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-9344-1304;

Бобкова И. Н. — д.м.н., профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО "Первого МГМУ имени И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет), президент "Научного общества нефрологов России" (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-8007-5680;

Баймухамедов Ч. Т. — д.м.н., профессор, директор "Медицинского центра болезней суставов", вице-президент РОО "Казахская коллегия ревматологии" (Шымкент, Казахстан), ORCID: 0000-0003-3261-1036;

Гайдукова И. З. — д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России, заместитель директора НИИ ревматологии (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3500-7256;

Гусейнов Н. И. — д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины "Азербайджанского медицинского университета", главный врач ревматологического центра "АЯН" Минздрава Республики Азербайджан, главный внештатный ревматолог Республики Азербайджан (Баку, Азербайджан), ORCID: 0000-0002-6052-1727;

- Дупляков Д. В.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер" (Самара, Россия), ORCID: 0000-0002-6453-2976;
- Елисеев М. С.** — к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой" (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-1191-5831;
- Мамасаидов А. Т.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 "Ошского государственного университета", президент ассоциации ревматологов Кыргызстана (Ош, Кыргызстан), ORCID: 0000-0003-2285-5598;
- Мартусевич Н. А.** — к.м.н., профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней "Белорусский государственный медицинский университет", главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Республика Беларусь), ORCID: нет;
- Мирахмедова Х. Т.** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 "Ташкентская медицинская академия" (Ташкент, Республика Узбекистан), ORCID: 0000-0003-1025-8825;
- Муркамилов И. Т.** — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии "КГМА им. И. К. Ахунбаева", председатель правления "Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана" (Бишкек, Кыргызстан), ORCID: 0000-0001-8513-9279;
- Набиева Дилдора Абдумаликовна** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной терапии № 1 "Ташкентская медицинская академия" (Ташкент, Республика Узбекистан), ORCID: 0000-0002-7879-1522;
- Невзорова В. А.** — д.м.н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный терапевт Минздрава России в ДВФО (Владивосток, Россия), ORCID: 0000-0002-0117-0349;
- Остроумова О. Д.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-0795-8225;
- Салухов В. В.** — д.м.н., профессор, начальник первой кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н. С. Молчанова ФГБВО ВО "Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова" Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1851-0941;
- Тогизбаев Г. А.** — д.м.н., профессор, главный внештатный ревматолог МЗ Республики Казахстан, президент РОО "Казахская коллегия ревматологии" (Алматы, Казахстан), ORCID: 0000-0002-7842-1871;
- Трофимов Е. А.** — д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, ученый секретарь ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова" Минздрава России, заместитель директора НИИ ревматологии (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3236-4485;
- Халимов Ю. Ш.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, проректор по лечебной работе ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова" Минздрава России, главный эндокринолог комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, главный эндокринолог Министерства обороны РФ (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-7755-7275;
- Чесникова А. И.** — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии Минздрава России в ЮФО (Ростов-на-Дону, Россия), ORCID: 0000-0002-9323-592X;

Якушин С. С. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО "РязГМУ" Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, полномочный представитель РНМОТ по ЦФО (Рязань, Россия), ORCID: 0000-0002-1394-3791.

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований, входящих в состав нуклеотидов и нуклеопротеидов, играющих ключевую роль в энергообеспечении внутриклеточного метаболизма и функционирования цитоплазматических органелл. До недавнего времени в Российской Федерации (РФ) нормальным показателем МК в сыворотке крови считался уровень <360 мкмоль/л (6 мг/дл) для женщин и <420 мкмоль/л (7 мг/дл) для мужчин [1], "Американская коллегия ревматологов" (ACR) [2, 3] и сообщество "NICE" (National Institute for Health and Care Excellence) [4] рекомендовали считать нормой уровень <360 мкмоль/л (6 мг/дл), "Британское общество ревматологов" <300 мкмоль/л (5 мг/дл) [5]. Вместе с тем, согласно резолюции совета российских экспертов, опубликованной в 2023г, принято считать, что нормальный уровень МК в крови не должен превышать 360 мкмоль/л (6 мг/дл) вне зависимости от пола [6]. При этом бессимптомной (БГУ) гиперурикемией (ГУ) было рекомендовано считать повышение МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л (6 мг/дл) при отсутствии признаков подагры [7].

Решением совета экспертов с участием ведущих терапевтов, кардиологов, нефрологов, ревматологов и эндокринологов РФ в 2022-2023гг были разработаны алгоритмы ведения пациентов с ГУ, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск (ССР) [6, 8]. Вместе с тем, за 2023г появилось большое число российских и международных данных, уточняющих роль ГУ при ранее обсуждавшихся нозологических формах и состояниях — сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2 типа, и при ряде других заболеваний, роль ГУ при которых ранее широко не обсуждалась — остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА). Все это определило необходимость дополнительного экспертного обсуждения и обновления ранее сформированных подходов к наблюдению за пациентами с ГУ.

Эпидемиология гиперурикемии. ГУ (повышение уровня МК в сыворотке крови) широко распространена среди взрослого населения РФ (16,8% у лиц >25 лет) [1] и за рубежом (20,1% в США) [2], чаще выявляется у мужчин и возрастает по мере старения [1]. ГУ в 1,9 раза чаще встречается у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $25-30$ кг/м² и в 4,2 раза чаще у лиц с ИМТ >40 кг/м² по сравнению с лицами с ИМТ <25 кг/м² [1]. В отдельных социальных группах распространенность ГУ может быть высокой и в молодом возрасте. Из 2148 профессиональных спортсменов РФ, средний возраст которых составил $24,9 \pm 6,8$ лет, ГУ выявлялась у 20% мужчин и 6% женщин (в среднем, в 14,2% случаев) [9]. У лиц с ГУ в сравнении со спортсменами, имевшими нормальные уровни МК, регистри-

ровались более высокие уровни в сыворотке крови креатинина, триглицеридов, печеночных ферментов, креатинфосфокиназы, миоглобина, а также значения ИМТ и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [9].

В крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что, помимо подагры, ГУ представляет собой модифицируемый фактор риска (ФР) развития и прогрессирования основных хронических неинфекционных заболеваний, таких как АГ (в т.ч. преэклампсия) [10], ССЗ [11], хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [12], СД 2 типа [13], ХБП, метаболический синдром [14], синдром обструктивного апноэ во сне [15]. Данные многочисленных эпидемиологических исследований позволяют утверждать, что БГУ выступает независимым и модифицируемым сердечно-сосудистым ФР. В связи с этим возникла необходимость разработать алгоритм инициации уратснижающей терапии (УСТ) у пациентов в зависимости от ССР и наличия социально значимых неинфекционных заболеваний из группы эндокринных и ревматических болезней.

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови. Механизмы развития ГУ можно разделить на 5 групп [16-18].

1) Нарушения экскреции МК через почки: генетические дефекты переносчиков МК в канальцах, снижение почечного кровотока;

2) Внепочечные варианты гипоекскреции (дисфункция ABCG2 — мембранного белка, АТФ-связывающего кассетного транспортёра — в кишечнике, заболевания кишечника и т.д.);

3) Повышенное поступление пуринов с пищей: избыточное потребление мяса и продуктов, богатых фруктозой; прием лекарств, повышающих уровень МК (диуретики, тикагрелор, β -адреноблокаторы, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и др.);

4) Повышенный синтез пуринов: чрезмерная активность фосфорибозилпирофосфат синтетазы — фермента, приводящего к многократному увеличению синтеза пуринов;

5) Нарушение ресинтеза пуринов: при нарушении активности гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы нарушается ресинтез пуринов из гипоксантина и гуанина, которые окисляются до МК.

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови представлены в таблице 1 [19].

Влияние ГУ на развитие и прогрессирование ССЗ. О наличии взаимосвязи сывороточной концентрации МК и ССЗ, как указано выше, известно в течение длительного времени, однако на данный момент нет однозначного мнения, является ли уровень МК просто маркером риска или причинным фактором развития ССЗ, либо, что наиболее веро-

ятно, эта связь двусторонняя; а также влияет ли лечение, направленное на снижение уровня МК, на выживаемость пациентов с ССЗ [20].

На клеточно-молекулярном уровне ГУ провоцирует воспалительный процесс, усиливает окислительный стресс, снижает выработку оксида азота, что приводит к эндотелиальной дисфункции и снижению способности к вазодилатации [21]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, влечет за собой повышение артериального давления (АД), ишемию миокарда и другие патологические эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы [22]. Неблагоприятное воздействие ГУ приводит к стимуляции синтеза ренина, интерстициальному воспалению, микрососудистому разрежению, афферентной артериолопатии, интерстициальному фиброзу и клубочковой гипертензии [16, 22]. Наконец, важную роль в развитии повреждения сосудов и почек может вносить микрокристаллическое воспаление, связанное с отложением кристаллов моноурата натрия в стенках артерий и мозговом веществе почек [23]. При этом известно, что кристаллы уратов могут обнаруживаться в стенках сосудов не только при подагре, но и в случае БГУ [24].

Уровень МК тесно взаимосвязан с такими состояниями, как АГ, дислипидемия, ожирение, СД 2 типа, которые в значительной степени ухудшают течение ССЗ [25]. Результаты популяционного исследования NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) продемонстрировали, что развитию и более тяжелому течению ССЗ способствует не только подагра, но и БГУ [26]. Согласно данным целого ряда исследований, риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий может повышаться при уровне МК >300 мкмоль/л (5 мг/дл) [27-30].

Результаты многочисленных исследований показали, что БГУ служит независимым ФР АГ [28-31], ишемической болезни сердца (ИБС) [32] и ХСН. Данное положение было закреплено в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018г [33].

Согласно консенсусу по АГ у взрослых 2020г Российского кардиологического общества, всем пациентам с АГ рекомендуется исследование уровня МК в крови в связи с тем, что ее повышенный уровень является значимым фактором неблагоприятного течения АГ, а также имеет прямую связь с повышением риска сердечно-сосудистой смерти [34]. В Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в последние годы внесена оценка уровня МК в сыворотке крови у пациентов, имеющих высокий ССР [35].

Особое внимание эксперты обратили на взаимосвязь между БГУ и развитием АГ. Метаанализ, включавший данные 55 607 пациентов, продемон-

стрировал прямую связь между повышенным уровнем МК в сыворотке крови и АГ, при этом нарастание уровня МК на 1 мг/дл сопровождалось увеличением риска возникновения АГ на 13% [36]. Обращает на себя внимание тот факт, что у 89% подростков с эссенциальной АГ повышению АД предшествовала ГУ [28]. Согласно исследованию Brisighella Heart Study, повышенный риск развития АГ отмечался преимущественно у лиц 3 и 4 квартиля распределения по уровню МК в сравнении с самым низким квартилем [37].

Согласно решению экспертного совета 2022г, целевой уровень МК у пациентов с АГ и высоким ССР должен составлять <300 мкмоль/л (5 мг/дл), а у пациентов с АГ и низким/умеренным ССР <360 мкмоль/л (6 мг/дл). Эксперты сошлись во мнении, что у всех пациентов с АГ за высокий уровень необходимо принимать концентрацию МК >360 мкмоль/л (6 мг/дл) независимо от пола пациента.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) изучалась сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата и аллопуринола у пациентов с подагрой и сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По сравнению с группой фебуксостата, в группе аллопуринола статистически значимо были ниже риск смерти от любых причин на 22% и риск сердечно-сосудистой смерти на 34% [38, 39]. В работе MacIsaac RL, et al. (2016) также было показано, что при АГ и ГУ аллопуринол в дозе 300 мг значимо снижал риск развития острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда по сравнению с группой пациентов, которым УСТ не проводилась [40].

Обширный метаанализ 16 проспективных исследований с участием 164542 пациентов показал, что среди пациентов с ГУ отмечается более высокая частота возникновения ИБС по сравнению с контрольной группой (отношение шансов (ОШ)=1,13; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-1,20) [29]. Другой метаанализ 6 исследований с участием 5686 пациентов с инфарктом миокарда показал, что пациенты с ГУ были более подвержены развитию серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков (ОР)=3,44; 95% ДИ: 2,33-5,08) и летальному исходу (ОР=2,10; 95% ДИ: 1,03-4,26) [30]. В клиническом исследовании с участием 1017 пациентов с ИБС было установлено, что при уровне МК >433 мкмоль/л риск смерти по сравнению с группой больных ИБС с содержанием в крови МК <303 мкмоль/л возрастал с 3,4 до 17% (в 5 раз). Можно полагать, что высокий уровень МК выступает в качестве независимого предиктора преждевременной смерти у пациентов с подтвержденной ИБС [41].

Эксперты также обсудили результаты исследования ALL-HEART (Allopurinol and cardiovascular

Таблица 1

Основные причины повышения уровня МК в сыворотке крови (адаптировано из [19])

Употребление алкоголя
Повышенное потребление фруктозы, морепродуктов и жирного мяса
Прием петлевых и тиазидных диуретиков
Генетический полиморфизм уратного переносчика 1 (URAT1) и/или переносчика глюкозы типа 9 (GLUT9)
Инсулинорезистентность
Ожирение
Хронические заболевания почек
Хронические заболевания тонкого кишечника
Ускорение клеточного катаболизма и усиленный распад белка

Примечание: МК — мочевая кислота.

outcomes in patients with ischaemic heart disease), где изучалась эффективность терапии аллопурином у пациентов с ИБС. Следует отметить, что аллопурином назначался вне зависимости от исходного уровня МК, при этом большинство включенных в исследование пациентов имели нормоурикемию, что не являлось показанием для назначения УСТ. Основной вывод авторов заключался в том, что длительное применение высоких доз аллопуринола (600 мг) не сопровождается значимыми нежелательными явлениями, но при этом он не снижает риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и нормоурикемией [42, 43]. В данном исследовании уровень МК у пациентов снижался до ≤ 180 мкмоль/л. Известно, что при столь низких показателях МК кривая смертности приобретают вид "U-образной" или "J-образной" кривой, что следует расценивать как нежелательный прогностический феномен [44].

ГУ представляет собой все более значимую проблему у пациентов с застойной ХСН. У данной категории пациентов повышение уровня МК в сыворотке крови регистрируется в 43-57% случаев [45]. В ряде опубликованных работ было показано, что ГУ приводила к повышению функционального класса ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA — New-York Heart Association), уменьшению толерантности к физической нагрузке и прогрессирующему снижению функции миокарда [31, 46]. В ходе метаанализа с участием 1456 пациентов с ХСН было показано, что при повышении уровня МК в сыворотке крови $>6,5$ мг/дл наблюдается рост риска смерти от всех причин: RR (Relative Risk, относительный риск) = 2,13; 95% ДИ: 1,78-2,55) [32].

Важно отметить, что ГУ влияет не только на увеличение частоты летальных исходов, но и на частоту повторных госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Частота случаев смерти от всех причин была значительно выше в группе пациентов с уровнем МК в сыворотке крови $>8,3$ мг/дл (ОР=1,73;

95% ДИ: 1,19-2,25; $p=0,004$) [47]. При этом было показано, что УСТ благотворно повлияла на снижение частоты смертельных исходов в группе пациентов, достигавших целевых уровней МК [47].

Согласно данным, которые представили эксперты, УСТ аллопурином у пациентов с ГУ позволяет достигнуть лучшего контроля АД [48], снижает риск общей и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ССЗ [49], улучшает функциональные показатели сердца при ХСН [46], а также повышает общую выживаемость пациентов с АГ [40] и ХСН [50].

Влияние ГУ на ХБП. Метаанализ 13 наблюдательных когортных исследований с участием 190 718 пациентов, проведенный Li L, et al. (2014), показал, что повышенный уровень МК связан с развитием ХБП (отношение шансов (ОШ)=2,35; 95% ДИ: 1,59-3,46) [51]. Десятилетнее исследование пациентов с ХБП 3-4 стадии позволило установить, что ГУ является независимым ФР смерти от любой из причин, но не от прогрессирования ХБП [52]. Данное положение объясняется тем, что пациенты с ХБП значительно чаще умирают от ССЗ, чем от терминальной почечной недостаточности [53, 54].

В 5-летнем проспективном исследовании среди мужчин, не имевших в анамнезе заболеваний почек, но относящихся к наивысшему терцилю по уровню МК (7,1 мг/дл) отношение рисков (ОР) развития микроальбуминурии был в $>2,27$ раза (95% ДИ: 1,30-3,98) [55]. В ретроспективном исследовании с участием 803 пациентов с ХБП при повышенном уровне МК в сыворотке крови наблюдался риск прогрессирования заболевания до терминальной стадии. Авторы показали, что снижение уровня МК в сыворотке крови до 6,5 мг/дл может снизить риск формирования терминальной стадии ХБП [56]. ГУ ассоциировалась с более быстрым ухудшением функции почек — снижением расчетной СКФ (рСКФ) ≥ 3 мл/мин/1,73 м² в год (ОШ=1,38; 95% ДИ: 1,20-1,59; $p<0,00001$), альбуминурии (ОШ/ОР=1,94; 95% ДИ: 1,34-2,79; $p=0,0004$), впервые возникшей ХБП 3 стадии (ОШ/ОР=2,13; 95% ДИ: 1,74-2,61; $p<0,00001$)

и прогрессированием до терминальной стадии ХБП (ОР=1,53; 95% ДИ: 1,18-1,99; $p=0,001$). Проведение УСТ у пациентов с ХБП в течение ≥ 1 года ассоциировалось со значительным улучшением показателя рСКФ ($p=0,02$), снижением креатинина в сыворотке крови ($p<0,00001$) и протеинурии ($p=0,0005$) по сравнению с контрольной группой лиц. Однако различий в формировании терминальной стадии ХБП получено не было (RR=0,61; 95% ДИ: 0,34-1,12; $p=0,11$) [57]. В проспективном исследовании, проведенном в ФГБНУ "НИИР им В.А. Насоновой", было показано, что у пациентов с подагрой приём аллопуринола в дозах, необходимых для достижения целевого уровня МК (<300 мкмоль/л у пациентов с тофусной подагрой и <360 мкмоль/л у остальных) сопровождался снижением уровня креатинина сыворотки, в т.ч. у пациентов, принимавших максимально высокие дозы препарата (700-900 мг/сут.) [58].

Вместе с тем, приведенные исследования имели ряд ограничений, в частности, они отличались большой гетерогенностью, включали как пациентов с нормальной функцией почек, так и пациентов с выраженными стадиями ХБП. Указанные ограничения не позволяли дать окончательный ответ на поставленный вопрос о необходимости коррекции ГУ при 2-3 стадиях ХБП и о пользе УСТ при отсутствии ХБП. С целью решения этих вопросов, а также обобщения и объективизации имеющихся данных, под руководством академика РАН В.И. Мазурова в 2023г был выполнен метаанализ с включением международных и российских данных 217682 пациентов из 7 рандомизированных контролируемых исследований [59] и 23 обсервационных исследований [60], в котором была установлена прямая взаимосвязь между увеличением уровня МК в сыворотке крови и снижением СКФ как у пациентов с наличием ХБП, так и у лиц с нормальной рСКФ. Общее количество участников в рандомизированных контролируемых исследованиях выполненного метаанализа составило 1203 человека, среднее количество участников одного исследования — 172 человека. Минимальная выборка включала в себя 40 пациентов (Shi Y, et al., 2011 [61]), в то время как максимальная (Kimura K, et al., 2018 [62]) — 441 пациента. Возраст участников варьировал от 39,7 до 72,1 лет (средневзвешенный возраст 60,0 лет). В обсервационных исследованиях общее количество участников составило 216479 человек, при среднем количестве в одном исследовании — 9412. Минимальное количество участников — 407 пациентов (Nagano S, et al., 2017 [63]), максимальное (Wang S, et al., 2011 [64]) — 94372 человека. Возраст субъектов варьировался от 39,4 до 74,0 лет (со средневзвешенным возрастом в 56,9 лет). Пациенты с любыми формами вторичной ГУ в метаанализ не включались.

Результаты проведенного метаанализа показали, что выраженность негативного влияния ГУ на рСКФ увеличивалась по мере нарастания стадии ХБП. Так, увеличение уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл приводит к снижению СКФ на 1,18 (95% ДИ: от -1,12 до -1,24) мл/мин/1,73 м² в когорте пациентов с исходно нормальной функцией почек и на 1,87 (95% ДИ: от -1,83 до -1,90) мл/мин/1,73 м² в смешанной популяции по наличию ХБП. Влияние МК на СКФ нарастает на фоне увеличения длительности воздействия ГУ. За период <6 лет на фоне ГУ СКФ снижается в среднем на 4,4 (95% ДИ: от -1,2 до -7,7) мл/мин/1,73 м², за период ≥ 6 лет на 6,2 (95% ДИ: от -4,3 до -8,1) мл/мин/1,73 м² [60]. Полученные результаты исследования определили значимость своевременной коррекции ГУ — до формирования ХБП или на ранних стадиях снижения клубочковой фильтрации.

Отдельного внимания экспертов привлек факт влияния ГУ на функцию почек при наиболее значимых неинфекционных эндокринологических и ревматических заболеваниях — СД 2 типа, РА и ОА [65-67].

При анализе результатов обследования пациентов с РА встречаемость ХБП 2-4 стадий при наличии ГУ составила 50 vs 35,5% при отсутствии ГУ ($p<0,001$). При этом при ГУ преобладали 3-4 стадии ХБП, тогда как при нормоурикемии преобладала 2 стадия ХБП [65, 68].

Для определения роли ГУ в развитии патологии почек среди больных с ОА были проанализированы данные 1026 пациентов (530 из них с наличием БГУ и 496 с нормальным уровнем МК в сыворотке крови) [67]. В ходе исследования было выявлено, что у больных ОА с БГУ достоверно чаще регистрировались ХБП (54,0 vs 25,8%, $p<0,001$) и мочекаменная болезнь (19,6 vs 8,7%; $p<0,001$). Более того, у пациентов со стойким повышением МК в сыворотке крови отмечалось более тяжелое течение ХБП: 1 стадия (СКФ >90 мл/мин/1,73 м²) — 17,1 vs 34,4% у больных ОА с нормоурикемией ($p=0,001$); 3А стадия (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²) — 30,8 vs 7,8% у больных ОА с нормоурикемией ($p<0,001$). В группе больных ОА с ГУ при достижении целевого уровня МК вероятность прогрессирования стадии ХБП через 6-12 мес. проводимой терапии была значимо ниже (ОШ=0,087; 95% ДИ: 0,011-0,701; $p=0,006$), чем в группе пациентов с ОА, у которых сохранялась ГУ [67].

Эксперты обсудили влияние УСТ на функцию почек у пациентов с ХБП. В рекомендациях некоторых профессиональных сообществ по ведению пациентов с подагрой (Япония, Тайвань, Китай и Португалия) высказывается мнение, что ГУ подлечивается медикаментозному лечению при неэффективности нефармакологических методов терапии, высоком уровне МК в крови и наличии сопутству-

ющей патологии сердечно-сосудистой системы, почек и метаболических нарушений [69-71]. Согласно японским национальным рекомендациям, при уровне МК не <9 мг/дл (540 мкмоль/л) медикаментозную терапию следует рассматривать независимо от модификации образа жизни. Применение УСТ возможно в тех случаях, когда уровень МК в сыворотке достигает ≥ 8 мг/дл (480 мкмоль/л), если у пациента имеются сопутствующие заболевания, в особенности патология почек (ХБП, мочекаменная болезнь) [70]. В "Руководстве по диагностике и лечению ГУ и подагры в Китае" предлагается рассмотреть применение уратснижающих препаратов пациентам с БГУ при уровне МК в сыворотке крови >540 мкмоль/л или >480 мкмоль/л при условии наличия одного из следующих сопутствующих заболеваний: АГ, дислипидемии, СД 2 типа, ожирения, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ИБС, ХСН, уратной нефропатии или нарушения функции почек (≥ 2 стадия ХБП) [71].

Метаанализ 14 клинических исследований с участием 1096 человек продемонстрировал, что УСТ сопровождалась снижением риска прогрессирования ХБП до терминальной стадии (RR=0,42; 95% ДИ: 0,22-0,80). При наблюдении >3 мес., на фоне УСТ отмечалось увеличение СКФ ($+6,82$ мл/мин/ $1,73$ м²; 95% ДИ: 3,50-10,15). В группе пациентов, получавших аллопуринол, нарастания протеинурии не наблюдалось [72]. Эти данные согласуются с другим метаанализом 16 клинических исследований с участием 1211 человек, где также было показано, что УСТ снижала риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии (RR=0,45; 95% ДИ: 0,31-0,64; $p<0,001$). Кроме того, УСТ уменьшала риск сердечно-сосудистых событий на 60% (RR=0,40; 95% ДИ: 0,17-0,62; $p<0,001$). УСТ обладает нефропротективным действием по сравнению с контролем (снижение рСКФ на $4,10$ мл/мин/ $1,73$ м² в год медленнее; 95% ДИ: 1,86-6,35), а также способствует снижению протеинурии/альбуминурии [73].

Таким образом, ГУ ассоциирована с ухудшением СКФ, альбуминурией, развитием ХБП и прогрессированием ХБП до терминальной стадии.

Эксперты обратили особое внимание на результаты проведенного метаанализа (В. И. Мазуров и др., 2023 [59]) 7 РКИ (1203 пациента), которые показали, что УСТ обладает нефропротективным эффектом. Так, на фоне лечения ингибиторами ксантиноксидазы у пациентов с ХБП и ГУ отмечаются более высокие показатели СКФ по сравнению с пациентами, не получавшим медикаментозную УСТ ($+3,0$ мл/мин/ $1,73$ м²; 95% ДИ: 0,4-5,6; $p=0,022$). Применение УСТ (аллопуринол или фебуксостат) снижает в среднем на $3,3$ мг/дл (95% ДИ: от $-2,8$ до $-3,8$; $p<0,001$) уровень МК в сыворотке крови за период 3-15 мес. по сравнению с лицами, не получавшими медикаментозную УСТ [59].

Выявленные закономерности сохранялись и при лечении ХБП у больных СД 2 типа, РА и ОА.

Согласно данным метаанализа 10 клинических исследований с участием 866 пациентов с СД 2 типа было установлено, что аллопуринол был более эффективен в снижении уровня МК у пациентов по сравнению с не получавшими УСТ ($p=0,0001$), а также группой плацебо ($p<0,00001$). Кроме того, в группе лиц, получавших аллопуринол, уровень белка в суточной моче и сывороточного креатинина (разница средних (РС) $-0,41$; 95% ДИ: от $-0,77$ до $-0,04$; $p=0,03$) были значительно ниже, чем в группе контроля. Значимых нежелательных явлений у пациентов, получавших УСТ, не наблюдалось [74].

Получены данные и о положительном влиянии нормоурикемии на рСКФ при РА и ОА [65-67]. Проведение как немедикаментозной, так и медикаментозной УСТ при ревматических заболеваниях и ГУ приводило к снижению уровня МК в сыворотке крови. При этом в группе больных ОА с БГУ, получавших аллопуринол или фебуксостат, отмечалась более значимая положительная динамика во временных интервалах 6-12, 9-15 и 12-24 мес. При применении медикаментозной УСТ в течение 6-12 и 9-15 мес. по сравнению с пациентами, которым проводилась немедикаментозная терапия, наблюдалось значимое увеличение рСКФ [67].

У пациентов с ОА и ГУ, которым проводилась медикаментозная УСТ, в отличие от пациентов, получавших немедикаментозное лечение, вероятность прогрессирования стадии ХБП через 6-12 мес. (ОШ=0,252; 95% ДИ: 0,078-0,815; $p=0,031$) и 9-15 мес. (ОШ=0,216; 95% ДИ: 0,057-0,822; $p=0,024$) проводимой терапии была достоверно ниже [67].

Влияние ГУ на течение, прогрессирование и коморбидность РА и ОА. РА является распространенным иммуновоспалительным ревматическим заболеванием, ассоциирующимся с высоким уровнем общей и сердечно-сосудистой смертности, а также выраженной инвалидизацией пациентов [75]. ГУ может быть одним из ФР сохранения высокой активности и рентгенологического прогрессирования РА и коморбидной патологии, что подтверждено данными ряда экспериментальных работ [65, 68, 76]. Предположение о возможном негативном влиянии ГУ на течение РА послужило поводом к формированию в рамках "Санкт-Петербургского городского регистра пациентов с подагрой и БГУ" выборки пациентов с РА и ГУ ($n=967$). По результатам ретроспективного анализа данных 5-летнего наблюдения ($n=967$) установили, что ГУ встречается при РА с частотой (23,99%), что превышает популяционные показатели (16,8%). ГУ при РА чаще наблюдается у лиц ≥ 45 лет. При наличии ГУ при РА показано увеличение встречаемости сердечно-сосудистых, метаболических и почечных коморбидных состояний (АГ — 85,56%, ожирение — 27%, СД 2 типа — 23,91%,

неалкогольная жировая болезнь печени — 48,88%, ХБП — 68,89%) по сравнению с общей популяцией и РА без ГУ ($p < 0,01$ для всех) [65].

Повышение МК ассоциируется с быстрым прогрессированием рентгенологических изменений суставов при РА и более редким достижением ремиссии или низкой активности заболевания по индексу DAS-28 (Disease Activity Score) по сравнению с сопоставимыми по демографическим показателям, исходной активности и лечению пациентами РА без ГУ. В то же время достижение целевых уровней МК при РА на фоне УСТ значительно увеличивает вероятность уменьшения клинической и лабораторной активности РА и ассоциируется с увеличением рСКФ [68].

Важной представляется ассоциация между ГУ и развитием ССЗ при РА, выявленная Panoulas VF, et al. [77]. В более позднем исследовании Chiou A, et al. на основании 12-летнего наблюдения за 1999 пациентами с РА, было сделано заключение о влиянии ГУ на сердечно-сосудистую смертность даже в случае умеренного повышения уровня МК в сыворотке крови (МК $> 6,8$ мг/дл до 8 мг/дл) — ОР=1,56; 95% ДИ: 1,11-2,21), несмотря на отсутствие связи между ГУ и тяжестью РА [78].

Другим социально значимым ревматическим заболеванием является ОА, являющийся самым распространенным заболеванием суставов среди населения РФ (13% лиц > 18 лет) [79].

В ходе анализа данных 1038 больных ОА, включенных в "Санкт-Петербургский городской регистр пациентов с подагрой и БГУ", было выявлено, что у пациентов с ОА и ГУ имеются такие особенности течения ОА как поражение кистей с формированием деформаций, а также узлов в области проксимальных (Бушара) и/или дистальных (Гебердена) межфаланговых суставов (9,1%), частое выявление остеонекроза (5,2%) и наличие данных об эндопротезировании суставов (2,6%) достоверно чаще регистрировавшихся у пациентов с повышенным уровнем МК в сыворотке крови по сравнению с больными ОА без ГУ ($p < 0,05$).

При оценке распространенности сопутствующих заболеваний было выявлено, что у больных ОА с ГУ, по сравнению с лицами, страдающими ОА и имеющим нормальный уровень МК в сыворотке крови, достоверно чаще встречаются АГ (80,5 vs 55,5%; $p < 0,001$), фибрилляция предсердий (5,4 vs 1,8%; $p = 0,002$), ХСН (17,5 vs 6,6%; $p < 0,001$), СД 2 типа (29,2 vs 13,4%; $p < 0,001$), ожирение (49,3 vs 16,6%; $p < 0,001$), гиперхолестеринемия (68,8 vs 62,9%; $p = 0,047$) [Мазуров В. И., Башкинов Р. А. и соавт., собственные неопубликованные данные]. МК как в виде кристаллов, так и в растворенной форме активирует повреждение и потенцирует гибель хондроцитов путем высвобождения активных молекул кислорода, активации пути некроптоза, формирования нейтрофильных ловушек, синтеза

провоспалительных цитокинов и других возможных патогенетических механизмов, опосредующих локальное воспаление [80]. При этом вероятность выявления признаков депонирования кристаллов уратов в области коленных суставов у пациентов с БГУ превышает 20% и всего в 1,8 меньше, чем у пациентов с подагрой [81].

Интересными являются исследования по оценке взаимосвязи между ГУ и псориатическим артритом (ПсА). Результаты некоторых из них демонстрируют более высокие уровни МК в сыворотке крови у пациентов с ПсА, а также значимое влияние ГУ на тяжесть клинических проявлений и степень воспаления у данной категории пациентов [82]. В ходе получения результатов исследований, подтверждающих наличие патологических взаимосвязей для сопутствующего течения двух патологий, иностранными учеными был предложен термин "PSOUT" [83]. В литературе имеется ограниченное количество данных, демонстрирующих влияние УСТ на течение ПсА с ГУ.

Влияние ГУ на развитие инсулинорезистентности, предиабета, СД 2 типа и его осложнений. По результатам наблюдения за 5012 пациентами с ГУ было показано, что ОР развития СД 2 типа в течение 15 лет составило 1,87 (95% ДИ: 1,33-2,62), предиабета — 1,25 (95% ДИ: 1,04-1,52), а инсулинорезистентности — 1,36 (95% ДИ: 1,23-1,51) [84]. Согласно данным проспективного 10-летнего исследования, включавшего 3200 пациентов, было установлено, что повышенный уровень МК приводит к увеличению риска развития предиабета (нарушенной гликемии натощак) ($RR = 1,26$; 95% ДИ: 1,06-1,5; $p = 0,01$). У лиц этой же популяции, имевших более высокий уровень МК, отмечался повышенный риск развития новых случаев СД 2 типа и метаболического синдрома [85].

Два обширных метаанализа, направленных на изучение заболеваемости СД 2 типа, связанной с уровнем МК в сыворотке крови, показали аналогичные результаты, свидетельствующие о том, что риск возникновения СД 2 типа возрастает на 6-11% при каждом увеличении уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл [86, 87].

Метаанализ с участием 20891 пациента с СД 2 типа показал, что каждое повышение уровня МК в сыворотке крови на 1,68 мг/дл приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 28%, а смертности на 9% [88].

Наряду с этим, метаанализ, включавший > 6 тыс. пациентов с СД 2 типа, показал, что ГУ достоверно связана с повышенным риском развития диабетической полинейропатии ($RR = 1,95$; 95% ДИ: 1,23-3,11; $p = 0,005$), а уровень МК у пациентов СД 2 типа, осложненного полинейропатией, значительно превышал таковой у больных СД 2 типа без полинейропатии [89]. В ряде исследований удалось установить, что

повышенная концентрация МК связана с ухудшением течения диабетической ретинопатии [90, 91].

Помимо этого, в 5-летнем проспективном исследовании было выявлено, что более высокие уровни МК в сыворотке крови прямо коррелируют с увеличенным риском новых случаев диабетической нефропатии у лиц с СД 2 типа (ОШ=2,10; 95% ДИ: 1,16-3,76; $p<0,01$), что соответствует увеличению риска развития диабетической нефропатии на 21% при каждом увеличении МК на 81 мкмоль/л [92].

В другом исследовании с участием 2367 пациентов с СД 2 типа, которые наблюдались в среднем в течение 4,6 лет, было отмечено, что уровень МК $>6,3$ мг/дл является сильным предиктором прогрессирования диабетической нефропатии (ОР=1,54; 95% ДИ: 1,42-1,68) [93].

В результате ряда проведенных клинических исследований было выявлено, что препараты из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, помимо доказанных преимуществ в отношении сердечно-сосудистых исходов течения патологии почек у пациентов с СД 2 типа, ХСН и ХБП, имеют значимый плейотропный уратснижающий эффект [94], который составляет от -31,48 мкмоль/л (95% ДИ: от -37,35 до -25,60) при СД 2 типа до -91,38 мкмоль/л (95% ДИ: от -126,53 до -56,24) у пациентов без СД [95].

Наконец, по данным крупного проспективного 6-летнего исследования, проведенного на >400 пациентов с подагрой без СД 2 типа, оказалось, что помимо "традиционных" ФР с развитием СД 2 типа ассоциируется ГУ, а также показатели, отражающие тяжелое течение подагры (наличие тофусов, частые приступы артритов), тогда как уровень МК <300 мкмоль/л, достижение которого было следствием лекарственной терапии, напротив отождествлялся с достоверным снижением риска СД 2 типа [96, 97].

Таким образом, наличие ГУ является ФР прогрессирования многих социально значимых инфекционных заболеваний терапевтического профиля (АГ, ССЗ, СД 2 типа, ХБП, РА, ОА).

Основываясь на полученных данных, эксперты пришли к выводу, что длительная УСТ может способствовать улучшению функции почек как в популяции пациентов без ХБП, так и у больных с ХБП, в т.ч. при наличии эндокринных и ревматических заболеваний (рисунок 1).

Заключение

Важность контроля над ГУ на фоне АГ и других ССЗ, ХБП была подтверждена экспертами "Европейского общества по АГ", российскими и иностранными консенсусами [6, 8, 21, 33, 34, 98, 99]. Согласно опубликованным зарубежным и отечественным экспертным консенсусам по ведению пациентов с ГУ и высоким ССР, 5-ступенчатая схема лечения ГУ выглядит следующим образом [6, 8, 21, 98, 99]:

1) Оценить уровень МК в сыворотке крови; считать целевым уровнем 5 мг/дл (300 мкмоль/л) при высоком ССР, наличии ХБП, РА и ОА;

2) Оценить наличие сопутствующих заболеваний и проводимую терапию; по возможности, прекратить прием препаратов, влияющих на уровень МК в сыворотке крови;

3) Информировать пациентов о заболевании, образе жизни и физической активности, чтобы обеспечить соблюдение долгосрочного лечения;

4) Рассмотреть стартовую терапию ингибиторами ксантиоксидазы при высоком ССР, наличии ХБП, РА или ОА. Аллопуринол является препаратом первой линии УСТ. В случае недостижения целевого уровня МК при назначении терапевтических доз аллопуринола или его непереносимости может быть назначен фебуксостат;

5) Проводить контроль безопасности лечения уратснижающих препаратов и титровать дозу до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови;

6) После достижения цели лечения продолжать контролировать уровень МК в сыворотке крови 2 раза в год, в особых случаях рассмотреть комбинированную терапию.

В рамках настоящего экспертного совета достигнут консенсус, в котором обсуждались целевые уровни МК при АГ, высоком риске ССЗ, ХБП, предиабете и СД 2 типа, РА и ОА, принципы немедикаментозного лечения, коррекция текущей медикаментозной терапии, а также особенности УСТ у данной категории больных. Экспертная группа рассмотрела вопросы по инициации и титрации УСТ у пациентов с АГ, высоким риске ССЗ, ХБП, СД 2 типа, РА и ОА, а также мониторингу эффективности лечения. Эксперты сошлись во мнении о необходимости разработки алгоритма ведения и маршрутизации пациентов с АГ и ГУ, высоким риском ССЗ, ХБП, СД 2 типа, РА и ОА для врачей первичного звена здравоохранения.

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

1. Целевой уровень МК у пациентов с АГ, СД 2 типа, РА или ОА с низким или умеренным ССР составляет <360 мкмоль/л, а у лиц высокого или очень высокого ССР и ХБП 2-4 стадий <300 мкмоль/л. Снижение уровня МК в сыворотке крови <180 мкмоль/л нежелательно.

2. Немедикаментозная терапия ГУ включает в себя снижение массы тела при ожирении, диету с ограничением пуринов животного происхождения, отказ от подслащенных сахаром напитков и алкоголя. Диета рекомендована всем пациентам с ГУ на долгосрочную перспективу.

3. Пациентам с ССЗ и ГУ при возможности рекомендуется отменить прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (рассмотреть возмож-

Предлагаемая схема ведения пациентов с ГУ

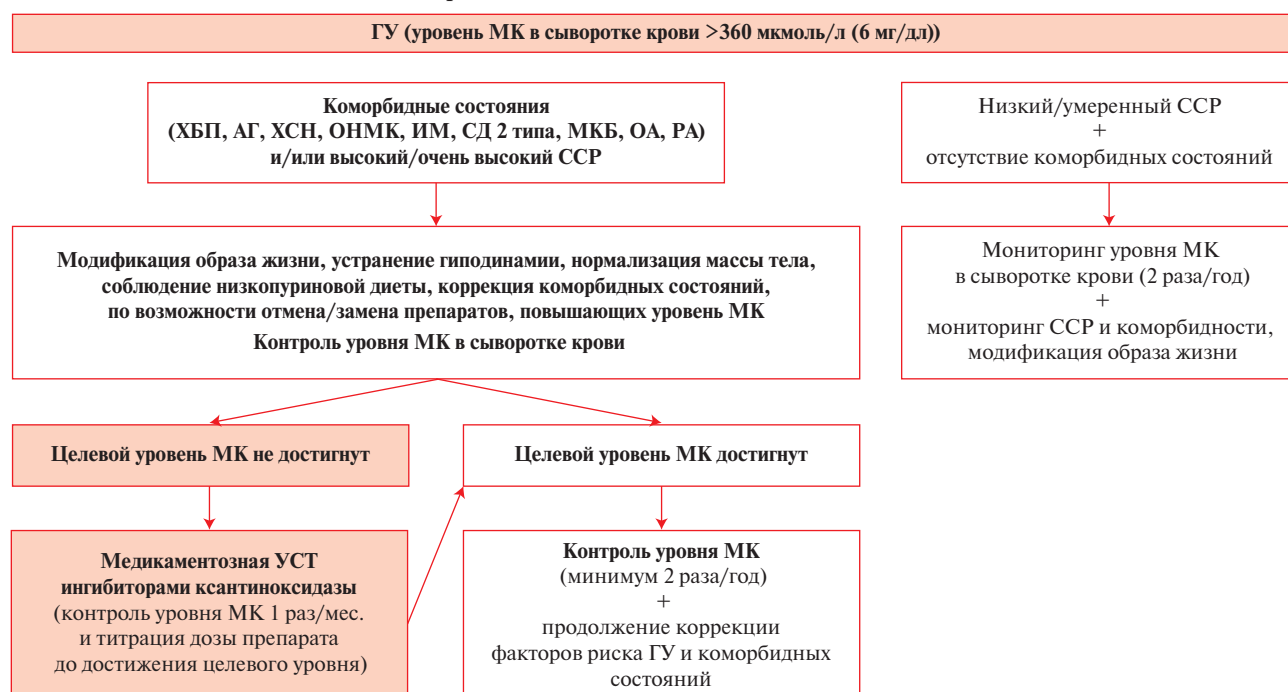


Рис. 1 Предлагаемая схема ведения пациентов с ГУ.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ГУ — гиперурикемия, МК — мочевая кислота, ИМ — инфаркт миокарда, ОА — остеоартрит, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РА — ревматоидный артрит, СД — сахарный диабет, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек, МКБ — мочекаменная болезнь, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, УСТ — урат-снижающая терапия.

ность применения клопидогрела) и диуретиков (в особенности, тиазидных и тиазидоподобных). В связи с положительным действием на пуриновый обмен, при наличии прямых показаний, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов с плейотропным уратснижающим эффектом — блокатора рецептора ангиотензина II лозартана, фибратов (фенофибрат), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин и др.) и ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы (аторвастатин, розувастатин).

4. Пациентам с СД 2 типа, ХСН и ХБП при наличии прямых показаний к назначению следует рассмотреть возможность включения в схему лечения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин и др.), как препаратов, имеющих значимый плейотропный уратснижающий эффект.

5. При недостаточной эффективности немедикаментозной терапии и препаратов с плейотропным уратснижающим эффектом, пациентам с АГ, ХБП, РА, ОА и ГУ рекомендуется назначить медикаментозную УСТ.

6. К препаратам первой линии терапии БГУ относится аллопуринол. Начальная доза аллопуринола

при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² составляет 100 мг/сут. При недостижении целевых уровней МК в сыворотке крови рекомендуется последующее постепенное увеличение дозы препарата до достижения целевого уровня МК под контролем содержания в крови МК 1 раз/мес. У пациентов с 3 стадией ХБП начальная доза аллопуринола составляет 50 мг/сут. с титрованием при необходимости по 50 мг до 300 мг/сут. максимально. У пациентов с 4-5 стадиями ХБП, не получающих заместительную почечную терапию, от применения ингибиторов ксантиноксидазы следует воздержаться. В случае непереносимости аллопуринола возможно назначение фебуксостата в дозе 40-80 мг/сут. При недостаточной их эффективности возможно применение препаратов из группы урикозуриков, как в режиме монотерапии (при выявлении сниженной суточной экскреции МК с мочой), так и в комбинации: аллопуринол + урикозурик (бензбромарон, пробенецид, этамид). После достижения целевого уровня МК рекомендуется продолжать терапию в минимально эффективной дозе в течение длительного времени с контролем уровня МК не реже двух раз в год.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-9. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(2):153-9. doi:10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159.
- Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991-9. doi:10.1002/art.40807.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60. doi:10.1002/acr.24180.
- Neilson J, Bonnon A, Dickson A, Roddy E; Guideline Committee. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ*. 2022;378:o1754. doi:10.1136/bmj.o1754.
- Hui M, Carr A, Cameron S, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1246. doi:10.1093/rheumatology/kex250.
- Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. "Focus on hyperuricemia". The resolution of the Expert Council. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3564. (In Russ.) Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. "В фокусе гиперурикемия". Резолюция Совета экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3564. doi:10.15829/1728-8800-2024-3564.
- Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1592-600. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215933.
- Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment: 2022. *Systemic Hypertension*. 2022;19(1):5-22. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2022. *Системные гипертензии*. 2022;19(1):5-22. doi:10.38109/2075-082X-2022-1-5-22.
- Eliseev MS, Vykhodets IT, Kruglova IV, et al. Prevalence of hyperuricemia in professional athletes and its role in the genesis of various pathological conditions and metabolic disturbances. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):82-8. (In Russ.) Елисеев М.С., Выходец И.Т., Круглова И.В. и др. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений. *Современная ревматология*. 2018;12(3):82-8. doi:10.14412/1996-7012-2018-3-82-88.
- Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A (Suppl A):S67-72. doi:10.1016/j.placenta.2007.11.001.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-21. doi:10.1056/NEJMr0800885.
- Larina VN, Larin VG. Hyperuricemia and chronic heart failure: risk factors and prognostic parallels. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62-6. (In Russ.) Ларина В.Н., Ларин В.Г. Гиперурикемия и хроническая сердечная недостаточность: факторы риска и прогностические параллели. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):62-6. doi:10.26442/20751753.2020.5.200158.
- Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010;123(10):957-61. doi:10.1016/j.amjmed.2010.03.027.
- Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(2):225-34. doi:10.1016/s0272-6386(99)70295-7.
- Hirotsu C, Tufik S, Guindalini C, et al. Association between uric acid levels and obstructive sleep apnea syndrome in a large epidemiological sample. *PLoS One*. 2013;8(6):e66891. doi:10.1371/journal.pone.0066891.
- Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:160. doi:10.3389/fmed.2018.00160.
- Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi:10.1038/s41572-019-0115-y.
- Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 2012;3:764. doi:10.1038/ncomms1756.
- De Becker B, Borghi C, Burnier M, et al. Uric acid and hypertension: a focused review and practical recommendations. *J Hypertens*. 2019;37(5):878-83. doi:10.1097/HJH.0000000000001980.
- Molchanova OV, Britov AN, Platonova EV. Importance of elevated uric acid levels in the development and prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(2):102-8. (In Russ.) Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Значение повышенного уровня мочевой кислоты в развитии и профилактике хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):102-8. doi:10.17116/profmed202023021102.
- Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021;28(1):1-14. doi:10.5603/CJ.a2021.0001.
- Viridis A, Masi S, Casiglia E, et al.; from the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension*. 2020;75(2):302-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13643.
- Kim YG, Huang XR, Suga S, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy. *Mol Med*. 2000;6(10):837-48.
- Barazani SH, Chi WW, Pyzik R, et al. Quantification of uric acid in vasculature of patients with gout using dual-energy computed tomography. *World J Radiol*. 2020;12(8):184-94. doi:10.4329/wjr.v12.i8.184.
- Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1174-81. doi:10.1093/eurheartj/ehi879.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679-87.e1. doi:10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- Maloberti A, Biolcati M, Ruzzenenti G, et al. The Role of Uric Acid in Acute and Chronic Coronary Syndromes. *J Clin Med*. 2021;10(20):4750. doi:10.3390/jcm10204750.
- Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al. Uric acid and the origins of hypertension. *J Pediatr*. 2013;162(5):896-902. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.078.

29. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med.* 2005;2(3):e76. doi:10.1371/journal.pmed.0020076.
30. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys.* 2014;70(3):1597-601. doi:10.1007/s12013-014-0101-7.
31. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18(5):858-65. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352.
32. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, et al. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail.* 2011;17(1):25-30. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x.
33. 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.
34. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
35. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
36. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(1):102-10. doi:10.1002/acr.20344.
37. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, et al.; Brisighella Heart Study group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens.* 2014;32(1):57-64. doi:10.1097/HJH.0b013e328365b916.
38. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-10. doi:10.1056/NEJMoa1710895.
39. Choi H, Neogi T, Stamp L, et al. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1702-9. doi:10.1002/art.40583.
40. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults with Hypertension. *Hypertension.* 2016;67(3):535-40. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06344.
41. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;89(1):12-7. doi:10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
42. Mackenzie IS, Ford I, Walker A, et al.; ALL-HEART study group. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study. *BMJ Open.* 2016;6(9):e013774. doi:10.1136/bmjopen-2016-013774.
43. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet.* 2022;400(10359):1195-205. doi:10.1016/S0140-6736(22)01657-9.
44. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, et al. Potential Dangers of Serum Urate-Lowering Therapy. *Am J Med.* 2019;132(4):457-67. doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.010.
45. Palazzuoli A, Ruocco G, De Vivo O, et al. Prevalence of Hyperuricemia in Patients With Acute Heart Failure With Either Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol.* 2017;120(7):1146-50. doi:10.1016/j.amjcard.2017.06.057.
46. Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, et al. Uric acid in cachectic and noncachectic patients with chronic heart failure: relationship to leg vascular resistance. *Am Heart J.* 2001;141(5):792-9. doi:10.1067/mhj.2001.114367.
47. Nishino M, Egami Y, Kawanami S, et al.; Osaka CardioVascular Conference (OCVC)-Heart Failure Investigators. Lowering Uric Acid May Improve Prognosis in Patients with Hyperuricemia and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(19):e026301. doi:10.1161/JAHA.122.026301.
48. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension.* 2014;64(5):1102-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953.
49. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1368-72. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205269.
50. Wei L, Fahey T, Struthers AD, et al. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study. *Int J Clin Pract.* 2009;63(9):1327-33. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02118.x.
51. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol.* 2014;15:122. doi:10.1186/1471-2369-15-122.
52. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):796-803. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.021.
53. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl.* 2003;(87):S24-31. doi:10.1046/j.1523-1755.64.s875.x.
54. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
55. Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(1):4-12. doi:10.1111/eci.12180.
56. Uchida S, Chang WX, Ota T, et al. Targeting Uric Acid and the Inhibition of Progression to End-Stage Renal Disease—A Propensity Score Analysis. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145506. doi:10.1371/journal.pone.0145506.
57. Sharma G, Dubey A, Nolkha N, et al. Hyperuricemia, urate-lowering therapy, and kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13:1759720X211016661. doi:10.1177/1759720X211016661.
58. Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy. *RMJ.* 2022;(6):17-22. (In Russ.) Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии "лечение до цели". *PMJ.* 2022;(6):17-22.
59. Mazurov VI, Sayganov SA, Martynov AI, et al. Impact of urate-lowering therapy on the course of chronic kidney disease in patients with asymptomatic hyperuricemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *I.I. Mechnikov Herald of North-*

- Western State Medical University. 2023;15(4):5-18. (In Russ.) Мазуров В.И., Сайганов С.А., Мартынов А.И. и др. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с бессимптомной гиперурикемией: мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2023;15(4):5-18. doi:10.17816/mechnikov604850.
60. Mazurov VI, Drapkina OM, Martynov AI, et al. Meta-analysis of observational cohort studies on the relationships of asymptomatic hyperuricemia with chronic kidney disease. Therapy. 2023;9(10):21-39. (In Russ.) Мазуров В.И., Драпкина О.М., Мартынов А.И. и др. Метаанализ наблюдательных когортных исследований о взаимосвязях бессимптомной гиперурикемии с хронической болезнью почек. Терапия. 2023;9(10):21-39. doi:10.18565/therapy.2023.10.21-39.
61. Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. Kidney Blood Press Res. 2012;35(3):153-60. doi:10.1159/000331453.
62. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. Febuxostat Therapy for Patients with Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2018;72(6):798-810. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.028.
63. Nagano S, Takahashi M, Miyai N, et al. Association of serum uric acid with subsequent arterial stiffness and renal function in normotensive subjects. Hypertens Res. 2017;40(6):620-4. doi:10.1038/hr.2017.10.
64. Wang S, Shu Z, Tao Q, et al. Uric acid and incident chronic kidney disease in a large health check-up population in Taiwan. Nephrology (Carlton). 2011;16(8):767-76. doi:10.1111/j.1440-1797.2011.01513.
65. Mazurov VI, Gaydukova IZ, Cinzerling AY, et al. Effect of asymptomatic hyperuricemia on the incidence and pattern of comorbid pathology in rheumatoid arthritis. Therapy. 2022;8(6):27-33. (In Russ.) Мазуров В.И., Гайдуклова И.З., Цинзерлинг А.Ю. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на частоту и структуру коморбидной патологии при ревматоидном артрите. Терапия. 2022;8(6):27-33. doi:10.18565/therapy.2022.6.27-33.
66. Mazurov VI, Gaidukova IZ, Bashkinov RA, et al. Asymptomatic hyperuricemia impact on the comorbid pathology course in patients with osteoarthritis and the possibility of its correction. RMJ. 2021;6(6):56-62. (In Russ.) Мазуров В.И., Гайдуклова И.З., Башкинов Р.А. и др. Влияние бессимптомной гиперурикемии на течение коморбидной патологии у пациентов с остеоартритом и возможности ее коррекции. РМЖ. 2021;6(6):56-62.
67. Mazurov VI, Sayganov SA, Bashkinov RA, et al. Effect of urate-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease in patients with osteoarthritis and asymptomatic hyperuricemia. Therapy 2023;9(7):56-71. (In Russ.) Мазуров В.И., Сайганов С.А., Башкинов Р.А. и др. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с остеоартритом и бессимптомной гиперурикемией. Терапия. 2023;9(7):56-71. doi:10.18565/therapy.2023.7.56-71.
68. Tsinslerling AY, Mazurov VI, Gaydukova IZ, et al. Asymptomatic hyperuricemia and radiographic progression of rheumatoid arthritis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(8):470-9. (In Russ.) Цинзерлинг А.Ю., Мазуров В.И., Гайдуклова И.З. и др. Бессимптомная гиперурикемия и рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):470-9. doi:10.32364/2587-6821-2022-6-8-470-479.
69. Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. BMJ Open. 2019;9(8):e026677. doi:10.1136/bmjopen-2018-026677.
70. Hisatome I, Kimiyoshi I, Mineo I, et al. Japanese Society of Gout and Uric & Nucleic Acids 2019 Guidelines for Management of Hyperuricemia and Gout 3rd edition. Gout and Uric & Nucleic Acids. 2020;44:sp-1-sp-40. doi:10.14867/gnamtsunyo.44. Supplement_sp-1.
71. Chinese Society of Endocrinology (2020). Guideline for the Diagnosis and Management of Hyperuricemia and Gout in China (2019). Chin J Endocrinol Metab. 2020;36(1):1-13. doi:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.001.
72. Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, et al. Xanthine Oxidase Inhibitors for Improving Renal Function in Chronic Kidney Disease Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2017;18(11):2283. doi:10.3390/ijms18112283. PMID: 29088122.
73. Su X, Xu B, Yan B, et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. PLoS One. 2017;12(11):e0187550. doi:10.1371/journal.pone.0187550.
74. Luo Q, Cai Y, Zhao Q, et al. Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2022;44(1):806-14. doi:10.1080/0886022X.2022.2068443.
75. Mazurov VI, Trofimov EA, Samigullina RR. Rheumatoid arthritis. In book. Clinical rheumatology. 3rd edition, revised and enlarged. A guide for doctors. ed. V.I. Mazurov. M.E-noto. 2021:72-105. (In Russ.) Мазуров В.И., Трофимов Е.А., Самигуллина Р.Р. Ревматоидный артрит. В кн. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М. Е-нот, 2021:72-105. ISBN: 978-5-906023-26-1.
76. Mazurov VI, Gaydukova IZ, Fonturenko AY, et al. Coexistent rheumatoid arthritis and hyperuricemia: clinical and immunological features. Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2021;13(3):43-52. (In Russ.) Мазуров В.И., Гайдуклова И.З., Фонтуренко А.Ю. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения ревматоидного артрита и гиперурикемии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021;13(3):43-52. doi:10.17816/mechnikov80731.
77. Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2007;46(9):1466-70. doi:10.1093/rheumatology/kem159.
78. Chiou A, England BR, Sayles H, et al. Coexistent Hyperuricemia and Gout in Rheumatoid Arthritis: Associations with Comorbidities, Disease Activity, and Mortality. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(7):950-8. doi:10.1002/acr.23926.
79. Lila AM, Raimuev KV. Osteoarthritis. In book. Clinical rheumatology. 3rd edition, revised and enlarged. A guide for doctors / ed. V.I. Mazurov. M.E-noto, 2021:105-26. (In Russ.) Лиля А.М., Раймуев К.В. Остеоартрит. В кн. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М. Е-нот. 2021:105-26. ISBN: 978-5-906023-26-1.
80. Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: effects on bone and articular cartilage (literature review). Obesity and metabolism. 2022;19(3):348-57. (In Russ.) Черёмушкина Е.В., Елисеев М.С. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(3):348-57. doi:10.14341/omet12894.

81. Cheremushkina EV, Eliseev MS, Severinova MV, Zhelyabina OV. Sonography as method for diagnosing gout at preclinical stage (preliminary data from pilot study). Medical alphabet. 2023;(9):30-4. (In Russ.) Черемушкина Е.В., Елисеев М.С., Северинова М.В., Желябина О.В. Сонография как метод диагностики подагры на преклинической стадии (предварительные данные пилотного исследования). Медицинский алфавит. 2023;(9):30-4. doi:10.33667/2078-5631-2023-9-30-34.
82. Tripolino C, Ciaffi J, Ruscitti P, et al. Hyperuricemia in Psoriatic Arthritis: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. Front Med (Lausanne). 2021;8:737573. doi:10.3389/fmed.2021.737573.
83. Felten R, Duret PM, Gottenberg JE, Spielmann L, Messer L. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: "psout". Clin Rheumatol. 2020;39(5):1405-13. doi:10.1007/s10067-020-04981-0.
84. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. Am J Epidemiol. 2012;176(2):108-16. doi:10.1093/aje/kws002.
85. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, et al. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. J Hypertens. 2018;36(7):1492-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001721.
86. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(9):1737-42. doi:10.2337/dc09-0288.
87. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2013;8(2):e56864. doi:10.1371/journal.pone.0056864.
88. Xu Y, Zhu J, Gao L, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(10):e78206. doi:10.1371/journal.pone.0078206.
89. Yu S, Chen Y, Hou X, et al. Serum uric acid levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Molecular Neurobiology. 2016;53(2):1045-51. doi:10.1007/s12035-014-9075-0.
90. Guo Y, Liu S, Xu H. Uric Acid and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Public Health. 2022;10:906760. doi:10.3389/fpubh.2022.906760.
91. Lee JJ, Yang IH, Kuo HK, et al. Serum uric acid concentration is associated with worsening in severity of diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Taiwan — a 3-year prospective study. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(2):366-72.
92. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. Diabetes Care. 2012;35(1):99-104. doi:10.2337/dc11-1346.
93. Chang YH, Lei CC, Lin KC, et al. Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus—a 4.6-year cohort study. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(6):557-64. doi:10.1002/dmrr.2768.
94. Panevin TS, Salukhov VV, Reut DM. Rational choice of therapy in patients with diabetes mellitus type 2 with concomitant gout. Medical Council. 2023;17(9):96-103. (In Russ.) Паневин Т.С., Салухов В.В., Реут Д.М. Рациональный выбор терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа при сопутствующей подагре. Медицинский Совет. 2023;17(9):96-103. doi:10.21518/ms2023-153.
95. Yip ASY, Leong S, Teo YH, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221083509. doi:10.1177/20406223221083509.
96. Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). Rheumatology Science and Practice. 2022;60(3):374-80. (In Russ.) Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):374-80. doi:10.47360/1995-4484-2022-374-380.
97. Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. Modern Rheumatology Journal. 2022;16(1):52-9. (In Russ.) Желябина О.В., Елисеев М.С., Глухова С.И. и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52-9. doi:10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
98. Chazova IE, Zhernakova JuV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Systemic Hypertension. 2019;16(4):8-21. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8-21. doi:10.26442/2075082X.2019.4.190686.
99. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J. 2018;25(5):545-63. doi:10.5603/CJ.2018.0116.



Милурит®

ЕВРОПЕЙСКИЙ АЛЛОПУРИНОЛ С ПОКАЗАНИЕМ «ВСЕ ВИДЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ»¹

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ²

Пациенты с АГ²

ЦУ МК:
не выше **360**
мкмоль/л

**Пациенты с АГ
и высоким ССР²**

ЦУ МК:
не выше **300**
мкмоль/л



С инструкцией по медицинскому применению Милурит® и дополнительной информацией о проблеме гиперурикемии можно ознакомиться по ссылке:

ЦУ – целевые уровни. АГ – артериальная гипертензия. ССР – сердечно-сосудистый риск. МК – мочевая кислота.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит® (таблетки). Регистрационное удостоверение ЛП-№(000082)-(РГ-РУ) от 14.10.2020. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по мед. применению.

2. Чазова И.Е. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 4. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.

ООО «ЭГИС-РУС»

Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66; Факс: +7 (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

