

международный научно-практический журнал

КАРДИОЛОГИЯ

в Беларуси

cardio.recipe.by

2025, том 17, № 2

Основан в 2009 г.

Журнал зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь 4 июня 2009 г.
Регистрационное свидетельство № 456

Учредители:

УП «Профессиональные издания», ОО «Белорусское научное общество кардиологов»

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко

Заместитель главного редактора А.В. Жабинский

Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль

Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:

220035, Республика Беларусь, г. Минск,

ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5

тел.: +375 17 322-16-59

e-mail: cardio@recipe.by

Подписка

В каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь): индивидуальный индекс – 01079, ведомственный индекс – 010792

В электронных каталогах на сайтах агентств:

ООО «Прессинформ», ООО «Кризитив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ», ООО «Глобалпресс»

Электронная версия журнала доступна на сайте cardio.recipe.by, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию

Периодичность выхода – один раз в два месяца

Цена свободная

Подписано в печать 25.04.2025

Формат 70×100 1/16 (165×240 мм)

Печать офсетная

Тираж – 1500 экземпляров

Заказ .

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий

№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №3820000006490 от 12.08.2013.

© «Кардиология в Беларуси», 2025

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Главный редактор

Мрочек Александр Геннадьевич, акад. НАН Беларуси, д.м.н., проф. (Минск, Беларусь)

Научный редактор

Булгак Александр Григорьевич, чл.-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Редакционная коллегия:

Бельская М.И., к.м.н., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Гелис Л.Г., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Курлянская Е.К., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Ливенцева М.М., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Медведева Е.А., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Митьковская Н.П., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
Островский Ю.П., акад. НАН Беларуси, д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр
«Кардиология» (Минск, Беларусь)
Павлова О.С., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Подпалов В.П., д.м.н., проф., Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет (Витебск, Беларусь)
Пристром А.М., д.м.н., проф., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Пырочкин В.М., д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский университет (Гродно, Беларусь)
Снежицкий В.А., чл.-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф., Гродненский государственный медицинский
университет (Гродно, Беларусь)
Спиридонов С.В., д.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Стельмашок В.И., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Суджаева О.А., д.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Фролов А.В., д.б.н., к.м.н., проф., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Хапалюк А.В., д.м.н., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Чеснов Ю.М., д.м.н., доц., Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета,
Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)
Шибeko Н.А., к.м.н., доц., Республиканский научно-практический центр «Кардиология» (Минск, Беларусь)

Рецензируемое издание

Включено в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, РИНЦ.

Включено в перечни Высших аттестационных комиссий Республики Беларусь и Республики Узбекистан.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точку зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal CARDIOLOGY IN BELARUS

KARDIOLOGIJA V BELARUSI

cardio.recipe.by

2025 Volume 17 Number 2

Founded in 2009

The journal is registered by the Ministry of information of the Republic of Belarus 04.06.2009
Registration certificate No. 456

Founders:

UE "Professional Editions", PA "Belarusian Scientific Society of Cardiologists"

Editorial office:

Director L. Evtushenko

Deputy editor-in-chief A. Zhabinski

Head of advertising and marketing department M. Koval

Technical editor S. Kaulkin

Address:

67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,

220035, Republic of Belarus, P.O. box 5

Phone: +375 17 322-16-59

e-mail: cardio@recipe.by

Subscription

In the catalogue of the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus):
individual index – 01079, departmental index – 010792

In the electronic catalogs on web-sites of agencies:

LLC "Pressinform", LLC "Kriektiv Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress"

The electronic version of the journal is available on cardio.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

For any inquiries about acquiring the journal please contact the editorial office

The frequency of the journal is 1 time in 2 months

The price is not fixed

Sent for the press 25.04.2025

Format 70×100 ¹/₁₆ (165×240 mm)

Litho

Circulation is 1500 copies

Order No. .

Printed in printing house

© "Cardiology in Belarus", 2025

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

Editor-in-Chief

Alexander G. Mrochek, Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof. (Minsk, Belarus)

Scientific Editor

Alexander G. Bulgak, Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Editorial Board:

Belskaya M., Cand. of Med. Sci., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Chesnov Yu., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Frolov A., Dr. of Biol. Sci., Cand. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Gelis L., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Hapalyuk A., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Kurlianskaya A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Liventseva M., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Miadzvedzeva A., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Mitkovskaya N., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Ostrovsky Yu., Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Pavlova V., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Podpalov V., Dr. of Med. Sci., Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Prystrom A., Dr. of Med. Sci., Prof., Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Pyrochkin V., Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Shybeko N., Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Snezhitskiy V., Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof., Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Spiridonau S., Dr. of Med. Sci., Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Stelmashok V., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)
Sujayeva V., Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof., Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology" (Minsk, Belarus)

Peer-Reviewed Edition

Included in the international databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, RSCI.

Included in the lists of the Higher Attestation Commissions of the Republic of Belarus and the Republic of Uzbekistan.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "As advertisement" are advertisers.

Оригинальные исследования

Вайханская Т.Г., Геворкян Т.Т., Козлов И.Д., Фролов А.В.
Влияние межпредсердной блокады на функциональное ремоделирование и индексы деформации предсердий у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий 165

Исмаилова Ш.К., Мамедзаде А.А., Мусаева Т.М., Казымлы А.В., Алиханова И.Ч., Гусейнова Н.И.
Индекс нефронов: новый подход к раннему выявлению эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек 177

Обухович А.Р., Иоскевич Н.Н., Гладкий М.Л., Бабенко А.С.
Полиморфизмы генов фолатного цикла, эндотелина-1, синтазы оксида азота и остеопроTEGERина при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей, сочетающемся с сахарным диабетом 2-го типа 186

Хаджар Абделькарим Казим, Али Наим Салман
Роль интерлейкина-35 в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний 206

Агабабян И.Р., Исмоилова Ю.А.
Совершенствование организации медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (на примере Самаркандской области, Узбекистан) 211

Эфендиева Л.Г., Садыгова Т.А., Ибрагимова Ш.С., Керимова Э.З.
Годовой статистический анализ обращаемости населения с сердечно-сосудистой патологией в сейсмически нестабильных зонах Азербайджана 219

Обзоры и лекции

Суджаева О.А.
Влияние хронической болезни почек на прогноз у кардиологических пациентов: мифы и реальность 234

Тарасова Е.С., Строгий В.В.
Системное воспаление в детском возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых: обзор литературы 248

Применение лекарственных средств

Гончарик Д.Б., Куницкая Я.И., Митьковская Н.П.
Влияние антиаритмического препарата класса I C этацизина на электрофизиологические параметры и качество жизни молодых пациентов с идиопатической желудочковой экстрасистолией 264

Пырочкин А.В.
Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор имеет значение 276

Патеев И.В., Лобашова В.Л.
Практика применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы 290

Голубев С.А.
Пациент с гипертриглицеридемией: чем может помочь поликлиника и аптека? 310

Original Research

Vaikhanskaya T., Gevorkyan T., Kozlov I., Frolov A.
 Effect of Interatrial Block on Functional Remodeling and Atrial Strain Indices in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation 166

Ismailova Sh., Mamadzada A., Musaeva T., Kazimli A., Alikhanova I., Guseynova N.
 Nephron Index: A New Approach for Early Detection of Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease 178

Obuhovich A., Iaskevich N., Hladki M., Babenka A.
 Polymorphisms of Folate Cycle, Endothelin-1, Nitric Oxide Synthase and Osteoprotegerin Genes in Obliterating Atherosclerosis of Lower Limb Arteries Combined with Type 2 Diabetes Mellitus 188

Hajar Abdelkarim Kazim, Ali Naeem Salman
 Role of Interleukin-35 in Patients with Heart and Vascular Diseases 205

Agababyan I., Ismoilova Y.
 Improving Medical Care Management for Patients with Chronic Heart Failure (Evidence from Samarkand Region, Uzbekistan) 212

Afandiyeva L., Sadigova T., Ibrahimova Sh., Kerimova E.
 Annual Statistical Analysis of Cardiovascular Morbidity in Seismically Unstable Zones of Azerbaijan 220

Reviews and Lectures

Sujayeva V.
 Impact of Chronic Kidney Disease on Predicting Cardiac Patients' Outcomes: Myths and Reality 235

Tarasova E., Strogij V.
 Systemic Inflammation during Childhood Can Lead to Cardiovascular Disease in Adulthood: A Literature Review 249

The Use of Medicines

Goncharik D., Kunitskaya Ya., Mitkovskaya N.
 Effect of Class I C Antiarrhythmic Drug Etacizine on Electrophysiologic Parameters and Quality of Life in Young Patients with Idiopathic Premature Ventricular Contractions 265

Pyrochkin A.
 Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: Choice Matters 276

Patsiyuk I., Labashova V.
 Practice of Using Fixed-dose Combination Drugs in the Prevention of Cardiovascular Diseases: A Literature Review 291

Sergey A. Golubev
 Hypertriglyceridemic Patients: How Can Outpatient Clinics and Pharmacies Do to Help Them? 311



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.2.001>

Вайханская Т.Г. ✉, Геворкян Т.Т., Козлов И.Д., Фролов А.В.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Влияние межпредсердной блокады на функциональное ремоделирование и индексы деформации предсердий у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Вайханская Т.Г. – идея, концепция и дизайн исследования, статистическая обработка материала, литературный обзор, подготовка и структурирование статьи, формирование результатов и выводов; Геворкян Т.Т. – набор материала, анализ данных; Козлов И.Д. – проверка гипотез, анализ данных, набор материала; Фролов А.В. – формирование задач исследования, редактирование текста статьи.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: на проведение исследования и разрешение на анонимную публикацию результатов у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Подана: 03.01.2025

Принята: 19.03.2025

Контакты: tat_vaikh@mail.ru

Резюме

Введение. Далеко зашедшая межпредсердная блокада (МПБ 3-й ст.) обусловлена нарушением проводимости в пучке Бахмана. МПБ 3-й ст., характеризующаяся расширенным зубцом Р и его двухфазной морфологией в нижних отведениях, ассоциируется с увеличением левого предсердия (ЛП), фибрилляцией предсердий (ФП) и ишемическим инсультом. Однако связи между МПБ и функциональным ремоделированием предсердий мало изучены.

Цель. Изучение взаимосвязи между МПБ и функциональным ремоделированием предсердий у пациентов с ФП.

Материалы и методы. В исследование включили 59 пациентов (средний возраст $58,7 \pm 6,6$ года, 29 (49,2%) мужчин, ФВЛЖ $58,1 \pm 6,23\%$, II–III ФК по NYHA) с анамнезом пароксизмальной ФП более 1 года. ЭКГ- и ЭхоКГ-обследования выполнялись во время синусового ритма. Нарушения межпредсердной проводимости определяли на основе критериев Bayes de Luna 2017 г. ЭхоКГ-исследование проводили со стандартной оценкой всех камер сердца, дополнительно анализировали пиковую глобальную продольную деформацию предсердий в фазах резервуара (PALS, %), проводника (LAScd, –%) и сокращения (PACS, –%).

Результаты. Паттерн типичной и атипичной МПБ 3-й ст. (длительность $P > 120$ мс в сочетании с бифазной +/- морфологией в отведениях II, III, aVF) выявлен у 35 (59,3%) пациентов. У пациентов с МПБ 3-й ст. обнаружено более значимое увеличение индекса ЛПО (медиана $42,6 [35,2–51,2]$ мл/м² vs $33,2 [29,2–42,5]$ мл/м², $p=0,01$), в то время как показатели иППО статистически значимо не различались в группах с МПБ и с ее отсутствием ($31,1 [29,2–34,5]$ мл/м² vs $30,9 [28,8–34,8]$ мл/м², $p=0,55$). В результате корреляционного анализа Спирмена обнаружены связи высокой силы между МПБ 3-й ст. и пиковой деформацией ЛП в резервуарной и сократительной фазах. Определены

положительные корреляции далеко зашедшей МПБ с контрактильной деформацией ЛП (PACS: $r=0,81$; $p=0,005$) и отрицательные корреляции с резервуаром ЛП (PALS: $r=-0,72$; $p=0,013$). Не было выявлено статистической связи между МПБ и полом, иППО и соотношением Е/А ($p>0,05$). Однако старший возраст был ассоциирован с удлинением интервала PR и МПБ 3-й ст. ($p<0,04$), а снижение ФВЛЖ – с резервуарной дисфункцией ЛП (PALS: $r=0,69$; $p=0,039$).

Заключение. МПБ 3-й ст. у пациентов с ФП ассоциируется с увеличением ЛП, но без значимого расширения ПП. Электрическая дисфункция, обусловленная МПБ 3-й ст., преимущественно влияет на функциональное ремоделирование ЛП и механику сокращения ЛП в фазах резервуара и сокращения.

Ключевые слова: межпредсердная блокада, фибрилляция предсердий, предсердное функциональное ремоделирование, эхокардиография, спекл-трекинг, деформация ткани предсердия

Vaikhanskaya T. ✉, Gevorkyan T., Kozlov I., Frolov A.
Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Effect of Interatrial Block on Functional Remodeling and Atrial Strain Indices in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Vaikhanskaya T. – study idea, concept and design, material collection and processing, editing, literature review, article preparation, results and conclusions formulating; Gevorkyan T. – material collection and data analysis; Kozlov I. – hypothesis testing, data analysis, material collection; Frolov A. – research objectives formulating, editing.

Ethics statement: this study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consents from all patients for enrollment in the study and permission to publish the results anonymously were obtained.

Submitted: 03.01.2025

Accepted: 19.03.2025

Contacts: tat_vaikh@mail.ru

Abstract

Introduction. Advanced interatrial block (aIAB) is caused by conduction disturbances in the Bachmann bundle. Advanced IAB is characterized by an extended P wave and its biphasic morphology in the inferior ECG leads; aIAB is associated with left atrial (LA) enlargement, atrial fibrillation (AF), and ischemic stroke. However, relationships between IAB and atrial functional remodeling are poorly understood.

Purpose. To investigate relationships between IAB and atrial functional remodeling in patients with AF.

Materials and methods. The study included 59 patients (mean age 58.7 ± 6.6 years, 29 (49.2%) male, LVEF $58.1\pm 6.23\%$, II–III FC according to NYHA) with a history of paroxysmal AF for more than 1 year. ECG and echocardiography (ECHO) were performed during sinus rhythm. Interatrial conduction disturbances were determined based on the Bayes de Luna criteria of 2017. ECHO examination was performed with a standard assessment of all



cardiac chambers, additionally analyzing the peak atrial longitudinal strain in the reservoir (PALS, %) conduit (LAScd, -%) and contraction (PACS, -%) phases.

Results. Pattern of typical and atypical aIAB (P duration >120 ms in combination with biphasic +/- morphology in leads II, III, aVF) was detected in 35 (59.3%) patients. In patients with aIAB, a more significant LAVi increase was found (median 42.6 [35.2–51.2] ml/m² vs 33.2 [29.2–42.5] ml/m², p=0.01), while RAVi did not differ significantly in the groups with and without aIAB (31.1 [29.2–34.5] ml/m² vs 30.9 [28.8–34.8] ml/m², p=0.55). Spearman correlation analysis revealed strong relationships between aIAB and peak left atrial strain (LAS) in the reservoir and contractile phases. Positive correlations of aIAB with contractile LAS (PACS: r=0.81; p=0.005) and negative correlations with LAS reservoir (PALS: r=-0.72; p=0.013) were determined. No statistical association was found between IAB and gender, RAVi, E/A ratio (p>0.05). However, older age was associated with prolonged PR interval and aIAB (p<0.04), as well decreased LVEF was correlated with LAS reservoir dysfunction (PALS: r=0.69; p=0.039).

Conclusion. Advanced IAB in patients with AF was associated with LA enlargement, but without significant RA dilation. Electrical dysfunction caused by aIAB predominantly affects LA functional remodeling and LAS mechanics in the reservoir and contraction phases.

Keywords: interatrial block, atrial fibrillation, atrial functional remodeling, echocardiography, speckle tracking, atrial strain

■ ВВЕДЕНИЕ

Анатомия межпредсердной электрической системы детально изучена в последние десятилетия. Рукопись Байес де Луна, опубликованная в 1979 г., где автор классифицировал межпредсердные и внутривпредсердные блокады, а также впервые выдвинул гипотезу о том, что межпредсердная блокада (МПБ) является субстратом для развития наджелудочковых тахикардий, побудила многих авторов к дальнейшему изучению предсердной проводимости и МПБ. Особое внимание было уделено области пучка Бахмана, поскольку патофизиология МПБ напрямую связана с блокадой этого проводящего пути [1, 2].

В норме активация левого предсердия (ЛП) происходит через мышечные волокна предсердий, называемые пучком Бахмана. Пучок, хотя и состоит из мышечных волокон, отвечает за эффективную межпредсердную проводимость, что приводит к правильной электромеханической активации ЛП, которая имеет решающее значение для нормального наполнения левого желудочка (ЛЖ). Специфической формой патологии является полная блокада пучка Бахмана, или далеко зашедшая МПБ (или МПБ 3-й ст.), т. е. блокада в крыше ЛП, которая приводит к ретроградной активации через альтернативные пути [3, 4]. При классической форме МПБ 3-й ст. на ЭКГ регистрируется типичный паттерн расширенного зубца Р с бифазным изменением его морфологии в нижних отведениях (II, III, aVF). Аномальная электрическая активация сопровождается аномальным каудо-краниальным механическим сокращением ЛП – от основания к отверстиям верхних легочных вен, что приводит к значимому нарушению наполнения ЛЖ и способствует развитию диастолической дисфункции [5]. Для оценки механики сокращений предсердий применяются недавно разработанные

эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры визуализации предсердий – индексы деформации ткани миокарда левого предсердия (LAS – от англ. left atrial strain) и деформации правого предсердия. Эти параметры интегрально отражают атриальные функции.

Метод спекл-трекинг-оценки атриальной деформации представляет собой значительный прогресс в визуализации сердца, это неинвазивный и высокоточный метод оценки механической функции предсердий. Метод обеспечивает комплексную оценку атриальной функции, включающую 3 основные фазы активности предсердий: резервуарную, проводящую и сократительную [6–8]. Во время резервуарной фазы деформация (LASr) отражает способность ЛП хранить кровь во время систолы желудочков, поскольку предсердие заполняется кровью, возвращающейся из легочных вен. Фаза резервуара ЛП соответствует времени изоволюметрического сокращения, выброса и фазы расслабления ЛЖ, при этом митральный клапан находится в закрытом состоянии. На резервуарную фазу влияют сократимость ЛЖ, податливость левого предсердия и степень митральной регургитации (MP). Следовательно, если сократительный резерв ЛЖ снижен, функция LASr будет уменьшена независимо от свойств ЛП [9]. Фаза проводника, оцениваемая по кондуктивной деформации, соответствует ранней фазе желудочковой диастолы, начиная с открытия атриовентрикулярных клапанов и продолжаясь до начала сокращения ЛП. Во время этой фазы предсердие действует как пассивный проводник, позволяя пассивно заполняться ЛЖ кровью из легочных вен и подготавливая его к следующему сокращению [10]. Фаза бустерного насоса (сокращение ЛП) происходит во время поздней диастолы ЛЖ, когда предсердие сокращается, чтобы обеспечить дополнительный приток крови в ЛЖ.

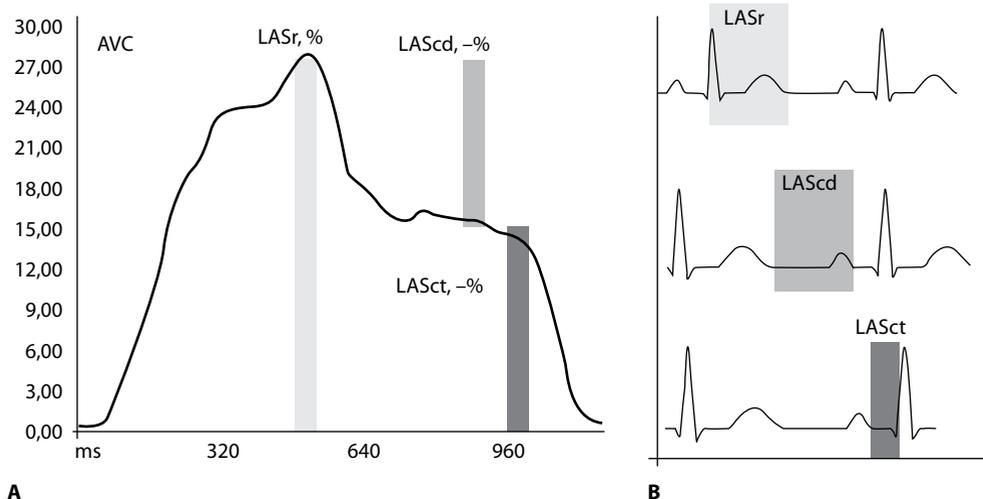


Рис. 1. Различные фазы деформации левого предсердия (LAS) в течение сердечного цикла: А – ЭхоКГ-спекл-трекинг: AVC – закрытие аортального клапана; LAScd – деформация в проводниковую фазу ЛП; LASct – деформация в сократительную фазу ЛП; LASr – резервуарная деформация ЛП; В – соответствие 3 фаз деформации ЛП сердечному циклу ЭКГ
Fig. 1. Different phases of LAS during the cardiac cycle: А – speckle tracking of left atrial strain – LAS: AVC – aortic valve closure; LAScd – left atrial strain conduction; LASct – left atrial strain contraction; LASr – left atrial strain reservoir; В – correspondence of 3 phases of LAS to the ECG cardiac cycle



Контрактивная фаза напряжения имеет особое значение для обеспечения адекватного наполнения ЛЖ, особенно в периоды повышенных физиологических потребностей [6–10]. На рис. 1 представлены различные фазы функции ЛП и индексы деформации ЛП (LAS) в течение сердечного цикла.

Несмотря на существующие значительные различия в измерениях LAS из-за различий в дизайне и выборе популяционных исследований, в технологиях визуализации, в литературе представлены референтные значения для функции ЛП. Так, для резервуарной функции ЛП норма в среднем составляет 39,4% [95% доверительный интервал (ДИ) 38,0–40,3] по данным анализа 40 исследований [11]. Функция проводника имеет среднее значение –23,0% [95% ДИ –20,7...–25] по данным 14 исследований. Контрактивная функция бустерного насоса имеет среднее значение –17,4% [95% ДИ –16,0...–19,0] по данным 18 исследований [11]. Снижение LAS является распространенной находкой у пациентов с ФП и связано со структурным ремоделированием предсердий, включая фиброз, потерю податливости и снижение сократительной функции. Эти изменения ухудшают способность ЛП эффективно регулировать изменения давления и объема, тем самым способствуя патогенезу ФП [12–14]. Многие исследования подтверждают, что снижение функции ЛП, по данным LAS, значимо ассоциируется с худшими прогнозами в оценке рецидивов ФП и оценке эффективности абляционных процедур по восстановлению синусового ритма [13–15]. Однако связи между МПБ и функциональным ремоделированием ЛП мало изучены.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение взаимосвязи между МПБ и функциональным атриальным ремоделированием у пациентов с пароксизмальной ФП по данным оценки механической функции ЛП с применением индексов тканевой деформации.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 59 пациентов (средний возраст $58,7 \pm 6,6$ года, 29 (49,2%) мужчин, ФВЛЖ $58,1 \pm 6,23\%$, II–III ФК по NYHA) с анамнезом пароксизмальной ФП более 1 года. ЭКГ- и ЭхоКГ-обследования выполняли во время синусового ритма. Нарушения межпредсердной проводимости определяли на основе критериев Bayes de Luna 2017 г. [16]. ЭхоКГ-исследование проводили со стандартной оценкой всех камер сердца, дополнительно анализировали пиковую глобальную продольную деформацию предсердий в фазах резервуара (PALS/LASr, положительные значения %), проводника (LAScd – функция кондуита, отрицательные значения %) и бустера при активном сокращении предсердий (PACS /LASct, отрицательные значения %). Клинико-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Критериями исключения были сердечный ритм, отличный от синусового ритма на момент обследования, инсульт в анамнезе, инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование давностью менее 6 месяцев, деменция, первичный клапанный или врожденный порок сердца, терминальная стадия СН, наличие злокачественного новообразования, аутоиммунного заболевания или заболевания щитовидной железы.

Все участники исследования были проинформированы о цели исследования и подписали письменное информированное согласие. Исследования проводились

Таблица 1
Клиническая характеристика 59 пациентов, включенных в исследование
Table 1
Clinical characteristics of 59 patients included in the study

Параметр	Значение Медиана (LQ; UQ)
Возраст, лет (M±SD)	58,7±6,57
Пол, мужчины, n (%)	29 (49,2)
Рост, см (M±SD)	175±6,4
Масса тела, кг (M±SD)	84,3±11,5
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² (M±SD)	23,1±5
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	123 (118; 143)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	73 (75; 90)
Сахарный диабет, n (%)	11 (18,6)
Ожирение 1–2-й ст., n (%)	9 (15,2)
Хроническая ИБС, n (%)	41 (69,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	48 (81,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	7 (11,9)
Среднее давление в легочной артерии, мм рт. ст.	29 (26; 34)
Длительность Р-волны, мс	133 (117; 149)
Дисперсия длительности Р-волны, мс	19 (11; 32)
Средняя амплитуда зубца Р, мВ	0,15 (0,09; 0,19)
Паттерн межпредсердной блокады 3-й степени, n (%)	28 (75,7)
Глобальный продольный резервуар левопредсердной деформации (PALS), %	24,3 [15,2; 34,8]
Глобальный продольный проводник левопредсердной деформации (LAScd), –%	–14,2 [–10,8; –19,5]
Глобальная продольная сократительная деформация левого предсердия (PACS), –%	–12,7 [–5,8; –18,8]
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	33 [29; 37]
Индексированный объем правого предсердия, мл/м ²	27 [25; 29]
Фракция выброса левого желудочка, % (M±SD)	58,1±6,23
Митральная регургитация 2-й ст., n (%)	17 (28,8)
Индекс E/A<1, n (%)	25 (42,4)
Индекс E/A>1, n (%)	24 (40,7)

в соответствии с Хельсинкской декларацией и были одобрены местным этическим комитетом.

ЭКГ-диагностика: оценка амплитудно-временных параметров Р-волны проведена с помощью 12-канальной цифровой компьютерной системы «Интекард-8.1» (Беларусь) согласно алгоритмам автоматического ЭКГ-анализа. В зависимости от степени интактности межпредсердного (МП) проведения пациентов разделили на 3 группы (рис. 2): группа 1 – с нормальной МП-проводимостью (на ЭКГ – монофазная положительная форма зубца Р с продолжительностью менее 120 мс); группа 2 – с частичной МПБ, соответствующей МПБ 1-й ст. (длительность зубца Р ≥120 мс с монофазной или зазубренной морфологией), и группа 3 – пациенты с МПБ 3-й ст. (или далеко зашедшая МПБ) типичной и атипичной формы с расширением Р-волны (≥120 мс) и бифазной морфологией Р-волны минимум в 2 из 3 нижних отведений ЭКГ (II, III, aVF).

ЭхоКГ-исследование проводили в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации кардиоваскулярной

визуализации с оценкой пиковой глобальной продольной деформации ЛП в фазах: резервуара (PALS), проводника (LAScd) и сокращения (PACS). Деформации ЛП оценивались с помощью полуавтоматической технологии отслеживания спеклов 2DT с анализом всех сегментов ЛП в апикальных 4- и 2-камерных проекциях с временным разрешением от 60 до 90 кадров/с с использованием начала комплекса QRS в качестве точки отсчета. PALS рассчитывался как пиковое значение продольной деформации во время систолы ЛЖ. PACS измеряли как значение деформации в начале зубца P на ЭКГ, а деформацию кондуита ЛП определяли как разницу между PALS и PACS. Трансмитральные параметры, включая пиковую раннюю (E) и позднюю диастолическую скорость потока (A), время замедления ранней диастолической волны потока (DT), оценивали из апикальной 4-камерной проекции с помощью импульсно-волновой доплерографии. Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью IBM-программы SPSS-23.0; критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Количественные признаки, не соответствующие закону нормального распределения, представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков были

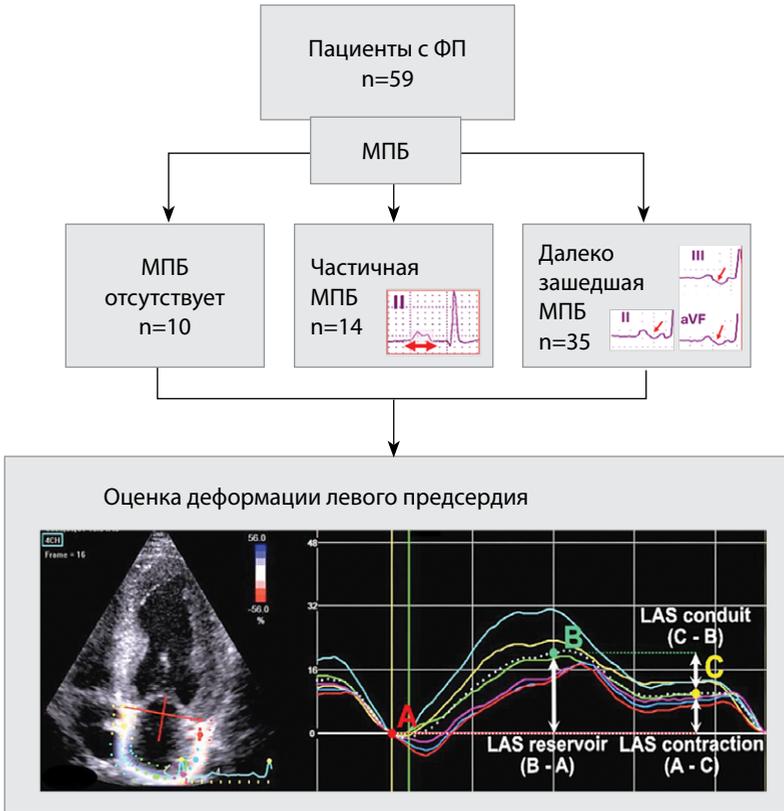


Рис. 2. Дизайн исследования
Fig. 2. Study design

рассчитаны абсолютные значения (n) проявления признака и частота проявления признака в процентах (%). Однородность дисперсии оценивали с помощью тестов Бартлетта и Левена. Тест Стьюдента использовался для оценки значимости различий между средними значениями переменных с нормальным распределением ($M \pm SD$) и однородными дисперсиями в 2 независимых группах. Непараметрический тест Краскала – Уоллиса использовался для проверки значимости различий между средними значениями переменных с ненормальным распределением или с неоднородными дисперсиями в 3 группах. Регрессионный анализ на основе коэффициента линейной корреляции Спирмена r использовался для определения силы и направления линейных корреляций между 2 непрерывными переменными.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Паттерн типичной и атипичной МПБ 3-й ст. (длительность $P > 120$ мс в сочетании с бифазной [+/-] морфологией минимум в 2 из 3 отведений ЭКГ (II, III, aVF) выявлен у 35 (59,3%) пациентов. МПБ 1-й ст. зарегистрирована у 14 (23,7%) участников, у 10 (16,9%) лиц нарушений межпредсердного проведения не выявлено. Далеко зашедшая МПБ наблюдалась чаще у пациентов с артериальной гипертензией ($\chi^2=20,1$; $p=0,001$) и ожирением ($\chi^2=7,28$; $p=0,027$). Не было выявлено статистической связи МПБ и бифазной морфологии зубца P с полом, митральной регургитацией, индексированным объемом правого предсердия и соотношением E/A ($p > 0,05$). Данные межгруппового

Таблица 2
Характеристика пациентов в группах, различающихся по степени МПБ и результатам тестирования
Table 2
Characteristics of patients in groups differing by IAB degree and test results

Параметр	МПБ нет (n=10)	МПБ 1-й ст. (n=14)	МПБ 3-й ст. (n=35)	p-значение
Мужской пол, n (%)	5 (50,0)	7 (50,0)	17 (48,6)	0,995
Длительность зубца P, мс ($M \pm SD$)	104,2 \pm 14,1	138,5 \pm 10,4	149,7 \pm 15,4	0,007
Интервал PR, мс ($M \pm SD$)	147 \pm 24,1	165 \pm 23,9	201 \pm 29,4	0,044
Возраст, лет ($M \pm SD$)	53,1 \pm 6,2	56,3 \pm 4,4	63,6 \pm 3,7	0,039
PALS, % ($M \pm SD$)	29,7 \pm 6,4	20,0 \pm 12,2	19,6 \pm 8,1	0,001
Деформация проводника, LAScd, -% ($M \pm SD$)	-13,5 \pm -3,8	-11,2 \pm -7,5	-10,8 \pm -5,9	0,423
PACS, -% ($M \pm SD$)	-19,6 \pm -4,1	-9,7 \pm -6,0	-9,3 \pm -5,1	0,001
ФВЛЖ, % ($M \pm SD$)	64,5 \pm 7,6	58,4 \pm 8,4	49,3 \pm 9,9	0,011
Передне-задний диаметр левого предсердия, мм (Me)	27 [19; 31]	42 [34; 45]	39 [31; 47]	0,001
Индекс объема левого предсердия, мл/м ² (Me)	33,2 [29,2; 42,5]	34,8 [30,4; 47,9]	42,6 [35,2; 51,2]	0,009
Индекс объема левого предсердия >34 мл/м ² , n (%)	1 (10,0)	4 (28,6)	33 (94,3)	0,012
Индекс объема правого предсердия, мл/м ² (Me)	30,9 [28,8; 34,8]	32,5 [29; 36]	31,1 [29,2; 34,5]	0,549
Митральная регургитация 2-й степени, n (%)	3 (30)	4 (28,6)	10 (28,6)	0,996
Соотношение E/A <1, n (%)	4 (30,0)	5 (35,7)	16 (45,7)	0,804
Соотношение E/e' >14, n (%)	0	1 (7,1)	13 (37,1)	0,013
Ожирение 1–2-й ст., n (%)	0	0	9 (25,7)	0,027
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (60,0)	7 (50,0)	35 (100)	0,001

сравнительного анализа (с применением χ^2 -критерия и H-критерия Краскела – Уоллиса) представлены в табл. 2.

У пациентов с МПБ 3-й ст. обнаружено более значимое увеличение индекса левопредсердного объема (иЛПО: медиана 42,6 [35,2; 51,2] мл/м² vs 33,2 [29,2; 42,5] мл/м², $p=0,01$), в то время как показатели индексированного объема правого предсердия (иППО) статистически значимо не различались в группах с МПБ и с нормальным межпредсердным (МП) проведением (31,1 [29,2; 34,5] vs 30,9 [28,8; 34,8] мл/м², $p=0,55$). Значимая дилатация ЛП с иЛПО >34 мл/м² наблюдалась у 94,3% лиц с МПБ 3-й ст. и в целом распространенность иЛПО >34 мл/м² доминировала у лиц с МПБ 1-й ст. и МПБ 3-й ст. ($\chi^2=8,99$; $p=0,012$).

Параметры деформации PALS и PACS показали схожие тенденции (снижение функции) при всех типах нарушения межпредсердного проведения – статистически значимые различия выявлены между нормальным МП-проведением и МПБ 1-й ст. (PACS: $p=0,002$; PALS: $p=0,004$), а также между нормальным МП-проведением и МПБ 3-й ст. (PACS: $p=0,001$; PALS: $p=0,001$). Статистических различий между 2 аномальными морфологиями зубца Р при типичной и атипичной МПБ 3-й ст. не выявлено (PACS: $p=0,985$; PALS: $p=0,925$). Этот факт подтверждает значимую согласованность между ЭКГ- и ЭхоКГ-результатами (рис. 3).

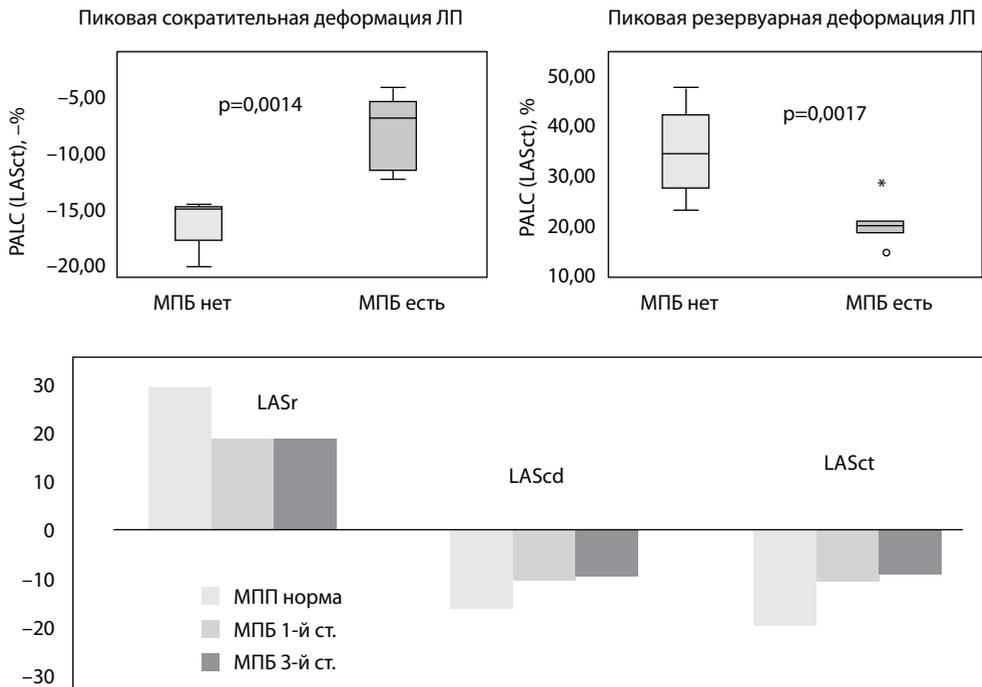


Рис. 3. Графики сравнительного анализа деформации миокарда ЛП у пациентов с разной степенью нарушения межпредсердной проводимости
Fig. 3. Graphs of comparative analysis of LA strain in patients with different degrees of interatrial conduction disturbance

В результате корреляционного анализа Спирмена обнаружены связи высокой силы между МПБ 3-й ст. и пиковой глобальной деформацией ЛП в резервуарной и сократительной фазах. Определены положительные корреляции далеко зашедшей МПБ с контрактильной функцией ЛП (PACS: $r=0,81$; $p=0,005$) и отрицательные корреляции с резервуаром ЛП (PALS: $r=-0,72$; $p=0,013$). Старший возраст был ассоциирован с удлинением интервала PR и МПБ 3-й ст. ($p<0,04$), а снижение ФВЛЖ – с резервуарной дисфункцией ЛП (PALS: $r=0,69$; $p=0,039$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлены некоторые факторы, оказывающие влияние на глобальную деформацию ЛП. Мы обнаружили, что резервуарная функция PALS независимо коррелирует с длительностью зубца P, МПБ и ФВЛЖ. Резервуар PALS соответствует ранней диастоле ЛП, что означает, что чем больше длительность зубца P, тем сильнее нарушена МП-проводимость, а также способность к диастоле. Но это также означает, что функция LASr будет снижаться при сократительной дисфункции ЛЖ (при снижении ФВЛЖ), независимо от свойств ЛП, поэтому функция резервуара PALS потенциально может рассматриваться как одна из переменных для диагностики ранней стадии сердечной недостаточности.

Нами выявлены корреляции между МПБ, артериальной гипертензией и избыточным весом. Однако малочисленность нашей когорты не позволяет убедительно подтвердить эти выводы, поэтому мы сравнили полученные нами результаты с крупными многоцентровыми исследованиями. Так, в исследовании почти 12 тыс. пациентов авторы Sun G. et al. (2019) обнаружили, что распространенность МПБ была выше у лиц с гипертензией и наличие МПБ ассоциировалось с увеличением индекса массы тела, что определенно согласуется с нашей статистикой [17]. Точные механизмы, однако, до сих пор неясны, и не так много исследований по анализу МПБ, предсердной деформации и диастолической дисфункции применительно к этой связи, поэтому проблема остается в стадии изучения.

В представленном нами исследовании обнаружены статистически значимые взаимосвязи механической дисфункции ЛП (снижение PALS и PACS) с любым типом МПБ, различия в атриальной механике наблюдались у лиц как с частичной МПБ, так и при далеко зашедшей МПБ 3-й ст. Судя по нашим результатам, вероятно, существует «серая зона» нарушенной межпредсердной проводимости между частичной и далеко зашедшей МПБ, обусловленная включением потенциально одних и тех же альтернативных путей проведения при нарушениях проводимости по пучку Бахмана. При полной блокаде Бахмана, когда блокируется крыша ЛП или соединение между ЛП и ПП, импульсы распространяются вперед и вниз, вокруг заблокированной области, что приводит к каудо-краниальной активации в области легочных вен и к механической атриальной диссинхронии. Этот феномен подтвержден в исследованиях авторов Jurkko R. et al. (2009) и Ramdat M.N. et al. (2023) при эндокардиальном электроанатомическом картировании полного поперечного блока проведения пучка Бахмана (при МПБ 3-й ст.) [18, 19]. В этом случае активация происходит через край овальной ямки, область устья коронарного синуса или при их комбинации. Альтернативные пути проведения, по нашему мнению, активируются и при частичной МПБ. Основываясь на наших наблюдениях, длинная, плоская и многократно зазубренная морфология P-волны при частичной МПБ встречается



чаще, чем типичный двухпиковый зубец Р. При классическом типе МПБ 1-й ст. активация замедляется в крыше ЛП из-за поврежденных проводящих волокон, что регистрируется на ЭКГ в виде удлинённого двухпикового зубца Р. Первый пик отражает активацию ПП, второй – ЛП [19]. Однако нередко происходит дополнительная, параллельная активация через край овальной ямки или волокна коронарного синуса. Такой профиль активации приводит к длинному, плоскому и зазубренному зубцу Р из-за множественных электрических токов, которые дополнительно активируют ЛП сверху и снизу. Некоторые эксперты считают такой вариант МП проведения в «серой зоне» – со значительно расширенным, плоским и многократно зазубренным Р-зубцом без бифазной морфологии, соответствующей нижним ответвлениям, – атипичным вариантом далеко зашедшей МПБ [20].

■ ВЫВОДЫ

1. МПБ у пациентов с ФП ассоциируется с увеличением ЛП, но без значимого расширения ПП. Электрическая дисфункция, обусловленная МПБ 3-й ст., преимущественно влияет на функциональное ремоделирование ЛП и механику сокращения ЛП в фазах резервуара и сокращения.
2. На механический профиль сокращения ЛП отрицательно влияют все типы МПБ (частичная МПБ 1-й ст. и далеко зашедшая МПБ 3-й ст.), снижение ФВЛЖ и увеличение индексированного объема ЛП.
3. Определены корреляции далеко зашедшей МПБ с контрактильной дисфункцией ЛП (PACS: $r=0,81$; $p=0,005$) и резервуарной дисфункцией ЛП (PALS: $r=-0,72$; $p=0,013$).
4. Старший возраст пациентов с ФП ассоциирован как с удлинением интервала PR, так и с МПБ 3-й ст. ($p<0,04$), а снижение ФВЛЖ сопряжено с резервуарной дисфункцией ЛП (PALS: $r=0,69$; $p=0,039$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bayés de Luna A. Bloqueo a nivel auricular. *Rev. Esp. Cardiol.* 1979;39:5.
2. Bayés De Luna A, Platonov P, Cosio FG, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *Journal of Electrocardiology.* 2012;45:445–51.
3. O'Neal WT, Zhang Z-M, Loehr LR, et al. Electrocardiographic Advanced Interatrial Block and Atrial Fibrillation Risk in the General Population. *The American Journal of Cardiology.* 2016;117:1755–9.
4. Hinojar R, Pastor A, Cosio FG. Bachmann block pattern resulting from inexcitable areas peripheral to the Bachmann's bundle: controversial name or concept? *Europace.* 2013;15:1272.
5. Teuwen CP, Yaksh A, Lanfers, et al. Relevance of Conduction Disorders in Bachmann's Bundle During Sinus Rhythm in Humans. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(5):e003972. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003972
6. Kupczyńska K, Mandoli GE, Cameli M, et al. Left atrial strain – a current clinical perspective. *Kardiol Pol.* 2021;79(9):955–964. doi: 10.33963/KPa2021.0105
7. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, et al. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):735–743. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014
8. Frydas A, Morris DA, Belyavskiy E, et al. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure. *ESC Heart Failure.* 2020;7:1956–1965. doi: 10.1002/ehf2.12820
9. Watanabe Y, Nakano Y, Hidaka, 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;12:490–497.
10. Marino PN. Left atrial conduit function: A short review. *Physiological Reports.* 2021;9(19):e15053. doi: 10.14814/phy2.15053
11. Nyberg J, Jakobsen EO, Østvik A, et al. Echocardiographic Reference Ranges of Global Longitudinal Strain for All Cardiac Chambers Using Guideline-Directed Dedicated Views. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(12):1516–1531. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.08.011. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging.* 2024 Feb;17(2):232. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.12.003
12. Jasic-Szpak E, Marwick TH, Donal E, et al. Prediction of AF in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Incremental Value of Left Atrial Strain. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;14(1):131–144. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.040

13. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:222–32.
14. Mauriello A, Correr A, Ascrizzi A, et al. Relationship Between Left Atrial Strain and Atrial Fibrillation: The Role of Stress Echocardiography. *Diagnostics*. 2025;15(1):7. doi: 10.3390/diagnostics15010007J
15. Kilijszek M, Uziębło-Zyczkowska B, Krzyżanowski K, et al. Value of Left Atrial Strain in Predicting Recurrence after Atrial Fibrillation Ablation. *J Clin Med*. 2023;12(12):4034. PMID: 37373726. doi: 10.3390/jcm12124034
16. Bayés de Luna A, Baranchuk A, Alberto Escobar Robledo L, et al. Diagnosis of interatrial block. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(3):161–165. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.007
17. Sun G, Zhou Y, Ye N, et al. Independent associations of blood pressure and body mass index with interatrial block: a cross-sectional study in general Chinese population. *BMJ Open*. 2019;9(7):e029463. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029463
18. Ramdat Misier NL, van Schie MS, Li C, et al. Epicardial high-resolution mapping of advanced interatrial block: Relating ECG, conduction abnormalities and excitation patterns. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023;9:1031365. doi: 10.3389/fcvm.2022.1031365
19. Jurkko R, Mäntynen V, Tapanainen JM, et al. Non-invasive detection of conduction pathways to left atrium using magnetocardiography: validation by intracardiac electroanatomic mapping. *Europace*. 2009;11(2):169–77. doi:10.1093/europace/eun335
20. Silvestrini TL, Burak C, Miranda-Arboleda AF, et al. New pattern of atypical advanced interatrial block. *Journal of Electrocardiology*. 2023;81:66–69. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2023.08.001



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.2.002>



Исмаилова Ш.К. ✉, Мамедзаде А.Я., Мусаева Т.М., Казымлы А.В., Алиханова И.Ч., Гусейнова Н.И.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Индекс нефронов: новый подход к раннему выявлению эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической болезнью почек

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Исмаилова Ш.К., Мамедзаде А.Я., Мусаева Т.М.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Исмаилова Ш.К., Мусаева Т.М., Казымлы А.В.; сбор материала – Исмаилова Ш.К., Мусаева Т.М., Алиханова И.Ч., Гусейнова Н.И.; обзор литературы – Исмаилова Ш.К., Мамедзаде А.Я., Мусаева Т.М.; редактирование – Казымлы А.В., Алиханова И.Ч., Гусейнова Н.И.

Подана: 02.12.2024

Принята: 24.03.2025

Контакты: ismailova@gmail.com

Резюме

Цель. Определить, является ли индекс нефронов, основанный на соотношении экскреции фосфора и уровня FGF23, более надежным предиктором эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях ХБП по сравнению с традиционными маркерами, такими как уровень сывороточного FGF23.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 120 пациентов с ХБП 1–2-й стадии, из которых у 60 пациентов диагностировался сахарный диабет (группа 1) и 60 не имели диабета (группа 2). Каждая группа была подразделена на 2 подгруппы в соответствии со стадией ХБП. Первую подгруппу (Ст 1) составляли пациенты с 1-й стадией ХБП, 2-ю (Ст 2) – пациенты со 2-й стадией ХБП. В исследование были включены клинические, лабораторные и функциональные данные. Для оценки эндотелиальной дисфункции использовалась реактивная гиперемическая проба, а также измерялся уровень FGF23 с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Индекс нефронов был рассчитан как отношение экскреции фосфора с мочой к уровню FGF23 с учетом количества нефронов.

Результаты. Пациенты с диабетической и недиабетической ХБП показали различия в уровнях FGF23 на разных стадиях заболевания, причем на 2-й стадии ХБП уровень FGF23 был значительно выше ($p < 0,001$). Были установлены статистически значимые корреляции между индексом нефронов и ЭЗВД как у пациентов с диабетом, так и у пациентов без диабета на разных стадиях ХБП. При 1-й стадии ХБП корреляция составила $r = 0,403$, $p < 0,001$ у пациентов без диабета и $r = 0,364$, $p < 0,001$ у пациентов с диабетом. При 2-й стадии ХБП корреляция увеличивалась до $r = 0,487$, $p < 0,001$ у пациентов без диабета и $r = 0,534$, $p < 0,001$ у пациентов с диабетом. В то время как FGF23 также коррелировал с ЭЗВД, эта связь не была статистически значимой на ранних стадиях ХБП. Однако статистически достоверная связь обнаружена только в группе Ст 2D $r = -0,376$, $p < 0,001$. В подгруппах Ст 1D у пациентов с диабетом $r = -0,224$, $p < 0,001$, у пациентов без диабета $r = -0,249$, $p > 0,05$ соответственно. В подгруппе Ст 2 $r = -0,283$, $p < 0,01$.

Заключение. Результаты исследования позволяют предположить, что индекс нефронов может быть более тесно связан с функцией эндотелия на ранних стадиях ХБП, причем несколько более высокие корреляции наблюдаются у пациентов с диабетом на обеих стадиях. Эта взаимосвязь была последовательной в обеих исследованных группах, что позволяет предположить, что, хотя повышенные уровни FGF23 могут коррелировать с сосудистой дисфункцией, эта корреляция не достигает статистической значимости в контексте ранней стадии ХБП. Таким образом, индекс нефронов может стать новым ранним маркером ХБП и полезным индикатором для оценки почечной резистентности к FGF23. Однако следует провести более масштабные исследования для определения клинической значимости данного показателя. В дальнейшем это может улучшить прогнозирование и позволит раньше начать лечение для предотвращения прогрессирования заболевания и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, что особенно актуально для пациентов на ранних стадиях ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция, индекс нефронов, FGF23, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания

Ismailova Sh. ✉, Mamadzada A., Musaeva T., Kazimli A., Alikhanova I., Guseynova N.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Nephron Index: A New Approach for Early Detection of Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Ismailova Sh., Mamadzada A., Musaeva T.; statistical data processing, results analysis and interpretation, manuscript writing – Ismailova Sh., Musaeva T., Kazimli A.; data collection – Ismailova Sh., Musaeva T., Alikhanova I., Guseynova N.; literature review – Ismailova Sh., Mamadzada A., Musaeva T.; editing – Kazimli A., Alikhanova I., Guseynova N.

Submitted: 02.12.2024

Accepted: 24.03.2025

Contacts: ismailova@gmail.com

Abstract

Purpose. To determine whether the nephron index, based on the ratio of phosphorus excretion and FGF23 levels, is a more reliable predictor of endothelial dysfunction at early stages of CKD compared to conventional markers, such as serum FGF23 levels.

Materials and methods. The study included 120 patients with stages 1–2 chronic kidney disease (CKD), divided into two groups: 60 patients with diabetes mellitus (DM) (Group 1) and 60 patients without diabetes (non-DM) (Group 2). Each group was further subdivided according to CKD stage: Subgroup 1 (Stage 1 CKD) and Subgroup 2 (Stage 2 CKD). The study collected clinical, laboratory, and functional data from all participants. Endothelial dysfunction was assessed using reactive hyperemia testing. Serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The nephron index was calculated as the ratio of urinary phosphorus excretion to FGF23 levels, adjusted for the number of functioning nephrons.

Results. Patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease (CKD) showed differences in FGF23 levels at different stages of the disease, with significantly higher FGF23 levels observed at stage 2 CKD ($p < 0.001$). Statistically significant correlations were found between the nephron index and endothelial-dependent vasodilation (EDVD) in both diabetic and non-diabetic patients across different stages of CKD. At stage 1 CKD, the correlation was $r = 0.403$, $p < 0.001$ in non-diabetic patients and $r = 0.364$, $p < 0.001$ in diabetic patients. At stage 2 CKD, the correlation increased to $r = 0.487$, $p < 0.001$ in non-diabetic patients and $r = 0.534$, $p < 0.001$ in diabetic patients. While FGF23 also correlated with EDVD, this relationship was not statistically significant at the early stages of CKD. However, a statistically significant inverse correlation was found only in the stage 2 diabetic group ($r = -0.376$, $p < 0.001$). In the stage 1 CKD subgroups, among patients with diabetes, $r = -0.224$, $p < 0.001$, while among patients without diabetes, $r = -0.249$, $p > 0.05$, respectively. In the stage 2 CKD, the correlation was $r = -0.283$, $p < 0.01$.

Conclusion. The study results suggest that the nephron index may be more closely associated with endothelial function in the early stages of CKD, with slightly higher correlations observed in diabetic patients at both stages. This relationship remained consistent across both studied groups, suggesting that although elevated FGF23 levels might correlate with vascular dysfunction this correlation did not reach statistical significance in the context of early-stage CKD. Thus, the nephron index could serve as a novel early marker of CKD and a valuable indicator for assessing renal resistance to FGF23. However, larger-scale studies are needed to determine the clinical significance of this parameter. This approach may improve prognosis and enable earlier treatment to prevent disease progression and reduce the risk of cardiovascular complications, which is particularly relevant for patients in early stages of CKD.

Keywords: chronic kidney disease, endothelial dysfunction, nephron index, FGF23, diabetes, cardiovascular diseases

■ ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) является значимой болезнью и признана актуальной проблемой общественного здравоохранения на глобальном уровне [1]. Около 850 миллионов человек страдают от заболеваний почек, и ХБП рассматривается не только как медицинская, но и как приоритетная общественно-социальная проблема [2]. ХБП в основном возникает из-за снижения числа функционирующих нефронов. Этот процесс усугубляется естественным старением и такими сопутствующими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение [3, 4].

За последние три десятилетия ХБП заняла высокие позиции в списке заболеваний, ответственных за высокий процент летальности. В 2016 году она стояла на 13-м месте в списке причин летальности, и прогнозы предполагают, что к 2040 году она поднимется в этом списке на 5-е место [5]. Около 40–50% всех случаев смерти у пациентов с ХБП 4-й и 5-й стадии обусловлены сердечно-сосудистыми заболеваниями, тогда как среди людей с нормальной функцией почек этот показатель составляет всего 26% [6]. Это масштабное бремя сердечно-сосудистых заболеваний в популяции с ХБП нельзя полностью объяснить классическими факторами риска,

что подчеркивает необходимость более глубокого изучения и понимания данного состояния.

Сосудистый эндотелий играет важную роль в регулировании множества жизненно важных процессов, таких как сосудистый тонус, проницаемость, воспалительные реакции, тромбообразование и ангиогенез. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) признана важным патогенетическим фактором в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. ХБП характеризуется снижением биодоступности оксида азота (NO), что наблюдается практически у всех пациентов, приближающихся к терминальной стадии повреждения почек. Пациенты с ХБП находятся в группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с людьми с нормальной функцией почек [7]. В дополнение к традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний нарушения кальций-фосфорного обмена рассматриваются как дополнительные факторы риска повышенной сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП [8, 9]. В частности, повышенный уровень фосфатов в сыворотке, низкий уровень кальцитриола и высокий уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) представляют собой классическую триаду, ведущую к вторичному гиперпаратиреозу, при этом каждый из этих факторов независимо связан с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью у пациентов с ХБП [10, 11]. Повышенные показатели уровня FGF23 при ХБП теперь признаются ключевыми факторами нерегулированного минерального обмена и являются одним из наиболее надежных предикторов сердечно-сосудистых заболеваний в этой группе пациентов [12].

FGF23 – это гормон, производимый костной тканью, который играет важную роль в регуляции метаболизма фосфата и 1,25-дегидроксивитамина D. FGF23 в основном действует в почках, вызывая экскрецию фосфата с мочой и подавляя синтез 1,25-дегидроксивитамина D в присутствии рецептора FGF1 (FGFR1) и его корецептора Klotho. У пациентов с ХБП уровень циркулирующего FGF23 постепенно повышается, чтобы компенсировать стойкую задержку фосфата, но это приводит к снижению синтеза 1,25-дегидроксивитамина D в почках и вызывает гиперсекрецию паратиреоидного гормона [13]. Более того, FGF23 связан с сосудистой дисфункцией, атеросклерозом и увеличением левого желудочка сердца. Повышенные уровни FGF23 в плазме связаны с развитием эндотелиальной дисфункции, иммуносупрессией и воспалением у пациентов с ХБП [14–16]. Эти взаимосвязи подчеркивают роль FGF23 в сложной патофизиологической цепочке развития ХБП и его потенциальное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и иммунный ответ.

Уровень FGF23 начинает повышаться на второй стадии ХБП, задолго до того, как происходит повышение уровня сывороточного фосфата, которое наблюдается на более поздних стадиях. Постепенное увеличение FGF23, как предполагается, является компенсаторным механизмом в ответ на уменьшение количества функционирующих нефронов и на относительную резистентность к его действию из-за нехватки Klotho. Для поддержания фосфатного гомеостаза необходимо увеличить экскрецию фосфата на каждый нефрон [17, 18]. Многочисленные исследования ранее рассматривали корреляцию между концентрацией FGF23 и маркерами атеросклероза и эндотелиальной дисфункции в различных группах пациентов, включая тех, кто страдает ХБП на додиализных стадиях, тех, кто на гемодиализе, и пациентов после трансплантации [19, 20].

Важно отметить, что исследования, которые предоставляли бы четкие доказательства взаимосвязи между FGF-23, индексом нефронов и показателями эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХБП на фоне сахарного диабета и без него, не проводились.

FGF23 может служить ранним биомаркером ХБП у пациентов с сахарным диабетом. Недавние исследования показали, что низкое соотношение фракционной экскреции фосфора и FGF23 связано с серьезной кальцификацией брюшной аорты на 3-й и 4-й стадиях ХБП [21]. Поскольку FGF23 уменьшает реабсорбцию фосфора в проксимальных канальцах, его основная функция заключается в повышении фракционной экскреции фосфора. Таким образом, соотношение фракционной экскреции фосфора к FGF23 может указывать на чувствительность почек к FGF23 [22].

В данном исследовании мы предлагаем использовать соотношение экскреции фосфора с мочой (мг/день) к FGF23 в качестве индекса, который теоретически отражает количество нефронов (индекс нефронов) [22]. Если учесть, что FGF23 коррелирует с экскрецией фосфора на нефрон, то:

$$\text{Экскреция фосфора на нефрон} = \frac{\text{Экскреция фосфора с мочой}}{\text{Количество нефронов}} \times \text{FGF23}.$$

Следовательно:

$$\text{Индекс нефронов} = \frac{\text{Экскреция фосфора с мочой}}{\text{FGF23}} \times \text{Количество нефронов}.$$

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить, является ли индекс нефронов, основанный на соотношении экскреции фосфора и уровня FGF23, более надежным предиктором эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях ХБП по сравнению с традиционными маркерами, такими как уровень сывороточного FGF23.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 2018–2024 гг. в Учебно-терапевтической клинике Азербайджанского медицинского университета на 120 пациентах (61 мужчина, 59 женщин). Пациенты были разделены на две группы: пациенты с сахарным диабетом (n=60) и без сахарного диабета (n=60). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI у всех пациентов [23].

Стадию ХБП определяли согласно классификации, приведенной в клиническом протоколе, предложенном KDIGO-2024 [23]. Каждая группа была подразделена на 2 подгруппы в соответствии со стадией ХБП. Первую подгруппу (Ст 1) составляли пациенты с 1-й стадией ХБП, 2-ю (Ст 2) – пациенты со 2-й стадией ХБП.

Всем пациентам были проведены сбор анамнеза, физический осмотр и лабораторные исследования, включая определение уровня кальция, фосфора и интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) в сыворотке крови. Также проводился суточный сбор мочи, которая отправлялась в лабораторию для оценки клиренса креатинина и суточной экскреции фосфатов. Образцы крови были собраны в пробирки и центрифугированы при 3000 об/мин при 4 °С в течение 15 минут. Супернатанты были отцедены и заморожены при –80 °С до момента анализа. Сывороточный уровень FGF23 был измерен с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов

для ELISA на определение FGF23 (Kainos, Токио, Япония). В дополнение ко всем рутинным биохимическим исследованиям всем пациентам проводилось динамическое наблюдение вазодилатирующей функции эндотелия путем проведения реактивной гиперемической пробы (эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД)) и пробы с нитроглицерином (эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД)). ЭЗВД проводилась с использованием метода D.S. Celestajer, при котором на артерию накладывалась манжета для создания временного окклюзионного эффекта [24]. Дисфункцией эндотелия считали ЭЗВД через 60 с в пробе с реактивной гиперемией (<10%) или вазоконстрикцию [21]. Для оценки ЭНЗВД вводился нитроглицерин, что давало возможность оценить вазодилатацию, независимую от активности эндотелия.

Индекс нефрона рассчитывается с использованием концентраций фосфатов и креатинина в крови, проб мочи, взятых в рандомный момент времени, а также концентраций плазменного FGF23 и pСКФ по уравнению [25]:

$$\text{Индекс нефрона} = \frac{\text{Экскреция фосфора с мочой}}{\text{сывороточный FGF23}} \times \text{сывороточный фосфат} \times \text{pСКФ}.$$

Данные были введены в компьютер и проанализированы с использованием IBM SPSS Statistics для Windows, версия 29.0 (2022). Качественные данные были описаны с использованием чисел и процентов. Количественные данные описывались медианой (минимум и максимум) для непараметрических данных и средним значением \pm стандартное отклонение для параметрических данных после проверки нормальности с помощью теста Колмогорова – Смирнова.

Для качественных данных использовался тест хи-квадрат для сравнения 2 групп. Т-критерий Стьюдента применялся для сравнения параметрических данных независимых переменных между группами, а тест Манна – Уитни использовался для сравнения непараметрических данных независимых переменных 2 групп. Корреляционный анализ по Спирмену применялся для определения силы и направления линейной зависимости между двумя непрерывными переменными. Значение P менее 0,05 считалось статистически значимым.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В общей сложности среди 120 пациентов с 1–2-й стадиями ХБП 49,17% составляли женщины, а 50,83% – мужчины. У пациентов с ХБП, развившейся в результате сахарного диабета, в 1-й подгруппе (Ст 1D) средний возраст составлял $53,5 \pm 8,39$ года, во 2-й подгруппе (Ст 2) – $56,9 \pm 7,71$. У пациентов же с ХБП, вызванной недиабетическими заболеваниями почек, в 1-й и 2-й подгруппах этот показатель составлял $51,4 \pm 10,39$ и $52,3 \pm 8,32$ года соответственно.

Среди всех исследуемых у 76 пациентов наблюдалась артериальная гипертензия, у 86 – дислипидемия. Эти данные также подчеркивают высокую распространенность сопутствующих заболеваний и факторов риска в данной популяции.

В табл. 1 представлены основные клинические показатели пациентов. Группы не различались по полу, возрасту, антропометрическим параметрам, основным факторам сердечно-сосудистого риска и продолжительности заболевания артериальной гипертензией.

В табл. 2 представлены результаты основных биохимических анализов, выполненных всем пациентам. При сравнении результатов общего холестерина, ЛПНП и

Таблица 1
Общие характеристики пациентов
Table 1
General characteristics of patients

Показатели	Группа 1 n=60		Группа 2 n=60	
	Ст 1D n=28	Ст 2D n=32	Ст 1 n=29	Ст 2 n=31
Возраст	53,5±8,39	56,9±7,71	51,4±10,39	52,3±8,32
Пол ж/м	15/13	17/15	13/16	14/17
ИМТ (кг/м ²)	28,5±4,42	29,5±5,21	27,61±4,18	26,61±4,45
Систолическое давление (мм рт. ст.)	141,5±17,8	142,1±18,6	130,9±20,4	138,3±21,9
Диастолическое давление (мм рт. ст.)	85,6±9,8	87,2±10,1	83,1±10,2	86,8±9,4
Продолжительность АГ	12,4±3,7	11,6±4,3	8,4±4,8	9,6±4,7
СКФ	95,4±3,6	74,1±13,8*	98,7±8,5	74,1±13,8*
Альбумин/креатинин в моче (мг/сут)	456±107,2	656±107,2	658,3±5,0	894,3±5

Примечание: * статистически значимое различие на уровне <0,01.

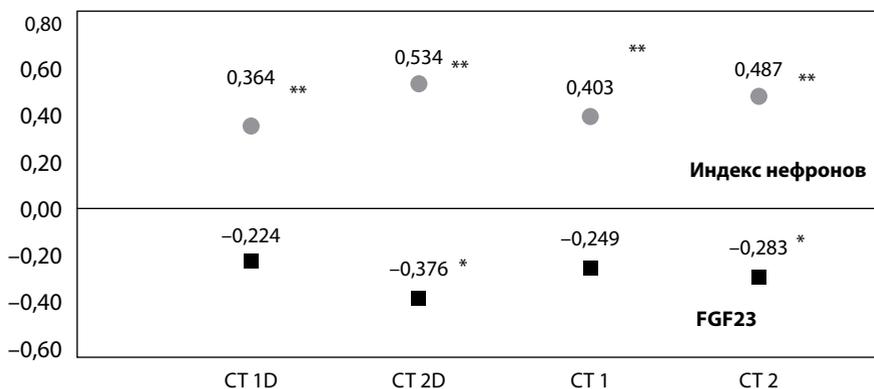
триглицеридов между подгруппами пациентов с сахарным диабетом установлено, что эти показатели были статистически значимо выше при 2-й стадии ХБП, чем при 1-й ($p<0,01$). Показатели фосфора, ЛПНП, триглицеридов в группе пациентов без сахарного диабета на 2-й стадии ХБП были статистически выше, чем на 1-й стадии ХБП ($p<0,01$).

В обеих группах уровень FGF23 на 2-й стадии ХБП был выше, чем при ХБП 1-й стадии, со статистически значимой разницей ($p<0,001$).

Таблица 2
Основные лабораторные показатели пациентов на ранних стадиях хронической болезни почек с диабетом и без диабета
Table 2
Laboratory parameters in patients at early stages of chronic kidney disease with and without diabetes

Показатели	Группа 1		Группа 2	
	Ст 1D	Ст 2D	Ст 1	Ст 2
Глюкоза (мг/дл)	136,1±47,8	145,3±51,2*	98,1±17,5	96,1±15,8
HbA1C (%)	7,5±1,6	7,8±1,2	4,8±0,7	5,1±0,5
Креатинин (мг/дл)	0,65±0,24	1,05±0,37**	0,83±0,32	1,18±0,41**
Кальций (мг/дл)	9,46±0,28	9,52±0,45	9,46±0,28	9,52±0,45
Фосфор (мг/дл)	3,6±0,5	4,3±0,7	3,5±0,6	4,1±0,4*
25-ОН витамин D (нг/мл)	24,7±8,2	23,5±7,3	26,7±7,9	24,1±6,6
иПТТ (пг/мл)	113,6±50,8	135,2±51,5**	112,4±49,3	128,8±52,3**
Общий холестерин (мг/дл)	172,5±38,9	223,5±40,6*	192,5±42,4	239,2±44,4
ЛПВП (мг/дл)	41,5±12,9	36,3±6,4*	51,5±15,5	46,0±13,1*
ЛПНП (мг/дл)	124,0±32,5	164,3±38,8*	114,3±29,2	168,8±31,7*
Триглицериды (мг/дл)	145±34,2	206,5±39,0*	185,1±42,8	196,5±45,7*
FGF23 (пг/мл)	126,7±37,6	174,3±36,7**	122,7±41,8	184,3±40,3**

Примечания: * статистически значимое различие на уровне <0,01; ** статистически значимое различие на уровне <0,001.



Корреляция между эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) и FGF23, а также индексом нефрона у пациентов с диабетической и недиабетической ХБП I и II стадии
Correlation between endothelium-dependent vasodilation (EDVD), FGF-23, and nephron index in patients with stages I and II diabetic and non-diabetic CKD

Примечания: * корреляция значима на уровне $<0,01$; ** корреляция значима на уровне $<0,001$.

В многомерном линейном регрессионном анализе, направленном на выявление предикторов нарушения ЭЗВД у пациентов с ХБП, несколько переменных рассматривались как независимые предикторы на основании их ранее наблюдавшейся связи с сосудистой функцией.

Была изучена корреляция между ЭЗВД и показателями-предикторами, такими как сывороточный фосфор, иПТГ, мочевиная кислота, FGF23, СКФ и индекс нефронов. Взаимосвязь между ЭЗВД и сывороточным FGF23 и индексом нефрона отображена на рисунке.

Среди данных показателей индекс нефронов оказался единственным статистически значимым предиктором нарушений ЭЗВД. Анализ выявил положительную корреляцию между ЭЗВД и индексом нефронов как у пациентов с диабетом, так и у пациентов без диабета на разных стадиях ХБП. При 1-й стадии ХБП корреляция составила $r=0,403$, $p<0,001$ у пациентов без диабета и $r=0,364$, $p<0,001$ у пациентов с диабетом. При 2-й стадии ХБП корреляция увеличивалась до $r=0,487$, $p<0,001$ у пациентов без диабета и $r=0,534$, $p<0,001$ у пациентов с диабетом.

Анализ также выявил статистически незначимую слабую обратную корреляцию во всех подгруппах между ЭЗВД и концентрацией эндотелиального биомаркера FGF23 в крови, особенно на ранних стадиях ХБП у пациентов с диабетом. Таким образом, для всех подгрупп была выявлена обратная корреляционная связь между FGF23 и ЭЗВД. Однако статистически достоверная связь обнаружена только в группе CT 2D $r=-0,376$, $p<0,01$. В подгруппах CT 1D, CT 1 и CT 2 статистически достоверная связь составляла $r=-0,224$, $r=-0,249$, $r=-0,283$ соответственно ($p>0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют предположить, что индекс нефронов может быть более тесно связан с функцией эндотелия на ранних стадиях ХБП, причем несколько более высокие корреляции наблюдаются у пациентов с диабетом на обеих

стадиях. Эта взаимосвязь была последовательной в обеих исследованных группах, что позволяет предположить, что, хотя повышенные уровни FGF23 могут коррелировать с сосудистой дисфункцией, эта корреляция не достигает статистической значимости в контексте ранней стадии ХБП.

Таким образом, индекс нефронов может стать новым ранним маркером ХБП и полезным индикатором для оценки почечной резистентности к FGF23. Однако следует провести более масштабные исследования для определения клинической значимости данного показателя.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xie Yan et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney international*. 2018;94(3):567–581. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011
2. Jager Kitty J. et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrology, dialysis, transplantation:official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2019;34(11):1803–1805. doi: 10.1093/ndt/gfz174
3. Hommos Musab S. et al. Structural and Functional Changes in Human Kidneys with Healthy Aging. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2017;28(10):2838–2844. doi: 10.1681/ASN.2017040421
4. Kastarinen M. et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. *Journal of internal medicine*. 2010;267(6):612–20. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02197.x
5. Foreman Kyle J. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–2090. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5
6. Thompson Stephanie et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015;26(10):2504–11. doi: 10.1681/ASN.2014070714
7. Jankowski Joachim et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157–1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
8. Blacher J., Safar M.E., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., London G.M. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney International*. 2003;63(5):1852–1860. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00932.x
9. London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J., Métivier F., Pannier B., Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(9):1731–1740. doi: 10.1093/ndt/gfg414
10. Wald Ron et al. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2018;52(3):531–40. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.020
11. Tentori F. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(3):519–30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020
12. Scialla Julia J. et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2014;25(2):349–60. doi: 10.1681/ASN.2013050465
13. Russo Domenico, Yuri Battaglia. Clinical Significance of FGF-23 in Patients with CKD. *International journal of nephrology*. 2011;2011:364890. doi: 10.4061/2011/36489023
14. Richter Beatrice et al. Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *PflugersArchiv: European journal of physiology*. 2016;468(9):1621–35. doi: 10.1007/s00424-016-1858-x
15. Stevens Kathryn K. et al. Deleterious effects of phosphate on vascular and endothelial function via disruption to the nitric oxide pathway. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2017;32(10):1617–1627. doi: 10.1093/ndt/gfw252
16. Singh Saurav et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2016;90(5):985–996. doi: 10.1016/j.kint.2016.05.019
17. Isakova Tamara. Fibroblast growth factor 23 and adverse clinical outcomes in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2012;21(3):334–40. doi: 10.1097/MNH.0b013e328351a391
18. Nakano Chikako et al. "Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone*. 2012;50(6):1266–74. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.634
19. Algul Durak B., Karakan M.S. Sr. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with cardiovascular prognosis and graft function in renal transplant recipients. *Cureus*. 2020;12(2):e7140. Published 2020 Feb 29. doi: 10.7759/cureus.7140
20. Arora A., Manocha R., Chaudhary R. Nephron index [urinary phosphate: serum fibroblast growth factor 23 ratio] – a marker for atherosclerosis in diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11–12.
21. Craver Lourdes et al. A low fractional excretion of Phosphate/Fgf23 ratio is associated with severe abdominal Aortic calcification in stage 3 and 4 kidney disease patients. *BMC nephrology*. 2013;14:221. doi: 10.1186/1471-2369-14-221
22. Yamada Hodaka et al. The Urinary Phosphate to Serum Fibroblast Growth Factor 23 Ratio Is a Useful Marker of Atherosclerosis in Early-Stage Chronic Kidney Disease. *PLoS one*. 2016;11(8):e0160782. doi: 10.1371/journal.pone.0160782
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2024;105(4S):117–314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018
24. Celemajzer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1998;32(3):29–32.
25. Keisei Kosaki et al. Sedentary behavior and estimated nephron number in middle-aged and older adults with or without chronic kidney disease. *Experimental Gerontology*. 2021;154(111531):5531–5565. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111531>



Обухович А.Р.¹ ✉, Иоскевич Н.Н.¹, Гладкий М.Л.¹, Бабенко А.С.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Полиморфизмы генов фолатного цикла, эндотелина-1, синтазы оксида азота и остеопротегерина при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей, сочетающемся с сахарным диабетом 2-го типа

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Обухович А.Р. – концепция и дизайн исследования, сбор и интерпретация данных, подготовка статьи; Иоскевич Н.Н. – критический пересмотр и редактирование статьи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Гладкий М.Л. – сбор и анализ данных; Бабенко А.С. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Финансирование. Работа выполнялась в рамках гранта БРФФИ «Наука М-23» № М23М-098 от 02.05.2023 (гос. регистрация № 20231274) по теме «Роль остеопротегерина, эндотелина-1 и полиморфизма их генов в развитии хронической критической ишемии нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе, сочетающемся с сахарным диабетом, и исходах артериальных реконструкций». Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Подана: 02.02.2025

Принята: 11.04.2025

Контакты: anneta.panasjuk@gmail.com

Резюме

Цель. Изучить распределение генотипов генов фолатного обмена (метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR A1298C и C677T, метионин-синтазы-редуктазы – MTRR A66G, метионин-синтазы – MTR A2756G), синтазы окиси азота (NOS3) G894T, эндотелина-1 G5370T, остеопротегерина rs2073617, их связь с гомоцистеином, эндотелином-1 и остеопротегерином, а также влияние на исход реваскуляризирующих операций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. Определение генотипов генов выполнялось у 129 пациентов с хронической ишемией нижних конечностей вследствие сочетания облитерирующего атеросклероза с сахарным диабетом 2-го типа (группа 1). Группу сравнения составили условно здоровые пациенты (n=51). В группе 1 наблюдались 78 пациентов 24 месяца после выполнения реваскуляризирующей операции (рентгенэндоваскулярной либо открытой). В зависимости от исхода операции пациенты этой группы были разделены на подгруппу 1А (пациенты, которым потребовалось повторное оперативное вмешательство или ампутация на оперированной нижней конечности, n=31; 39,74%) и 1Б (без такой необходимости, n=47; 60,26%).

Результаты. Доминирующими генотипами в группе пациентов с облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа, были: генотип GA rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), генотип GG и аллель G rs5370 гена EDN-1, генотип GG и аллель G rs1799983 гена NOS3, генотипы AA, AC и аллель A rs1801131 (A1298C) гена MTHFR, генотипы CC и CT, а также аллель C rs1801133 (C677T) гена MTHFR, генотип



AG и аллель G rs1801394 (A66G) гена MTRR и гомозиготный генотип AA и аллель A rs1805087 (A2756G) гена MTR. Концентрация остеопротегерина, эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа, достоверно превышала их значения у здоровых лиц. Наличие генотипов GG/GA полиморфизма rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), AA/AG полиморфизма rs1801394 (A66G) гена MTRR, TT полиморфизма rs1801133 (C677T) гена MTHFR увеличивает соответственно в 5,7; 7,72 и 5,41 раза шанс выполнения повторной реваскуляризации у пациентов с вышеупомянутой сочетанной патологией, перенесших артериальную реконструкцию на нижних конечностях. Наличие генотипа AC/CC полиморфизма rs1801131 (A1298C) гена MTHFR снижает на 24% шанс необходимости выполнения повторной реваскуляризации, а генотипа CC – на 15% шанс высокой ампутации нижней конечности в данной группе пациентов.

Заключение. Разработанный метод определения вероятности прогрессирования облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после выполнения реваскуляризирующих операций на инфраингвинальных артериях позволит выявить среди пациентов с сахарным диабетом лиц с высоким риском прогрессирования облитерирующего атеросклероза нижних конечностей.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопротегерин, эндотелин-1, гомоцистеин, артериальная реваскуляризация, гены фолатного цикла, полиморфизм синтазы окиси азота, полиморфизм эндотелина-1, полиморфизм остеопротегерина

Obuhovich A.¹ ✉, laskevich N.¹, Hladki M.¹, Babenka A.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Polymorphisms of Folate Cycle, Endothelin-1, Nitric Oxide Synthase and Osteoprotegerin Genes in Obliterating Atherosclerosis of Lower Limb Arteries Combined with Type 2 Diabetes Mellitus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Obuhovich A. – study concept and design, data collection and interpretation, article preparation; laskevich N. – critical revision and editing of the article, final approval of the article version for publication; Hladki M. – data collection and analysis; Babenka A. – data collection, analysis and interpretation.

Funding. The work was carried out within the framework of the grant of the BRFFR "Science M-23" No. M23M-098 dated 02.05.2023 (state registration No. 20231274) on the topic: "Role of osteoprotegerin, endothelin-1 and polymorphism of their genes in chronic critical lower limb ischemia in obliterating atherosclerosis combined with diabetes mellitus, and the outcomes of arterial reconstructions". The authors did not receive financial support from drug manufacturers.

Submitted: 02.02.2025

Accepted: 11.04.2025

Contacts: anneta.panasjuk@gmail.com

Abstract

Purpose. To study the distribution of folate metabolism genes genotypes (methylene-tetrahydrofolate reductase – MTHFR A1298C and C677T, methionine synthase-reductase – MTRR A66G, methionine synthetase – MTR A2756G), nitric oxide synthetase 3 (NOS3) G894T, endothelin-1 G5370T, and osteoprotegerin rs2073617, their relationship with homocysteine, endothelin-1 and osteoprotegerin, as well as the effect on revascularization surgery outcomes in patients with lower limb atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. Genotyping was performed in 129 patients with chronic lower limb ischemia due to the combination of obliterating atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus (group 1). The comparison group consisted of conditionally healthy subjects (n=51). Group 1 consisted of 78 patients followed-up within 24 months after revascularization surgery (endovascular or open). Depending on the outcome of the surgery, the patients were subdivided into group 1A (patients who required repeated surgery or amputation on the operated lower limb, n=31; 39.74%) and group 1B (patients without such a need, n=47; 60.26%).

Results. The dominant genotypes in the group of patients with obliterating atherosclerosis combined with type 2 diabetes mellitus were: GA genotype rs2073617 of the TNFRSF11B gene (OPG), GG genotype and G allele rs5370 of the EDN-1 gene, GG genotype and G allele rs1799983 of the NOS3 gene, AA, AC genotypes and A allele rs1801131 (A1298C) of the MTHFR gene, CC and CT genotypes, as well as the C allele rs1801133 (C677T) of the MTHFR gene, AG genotype and G allele rs1801394 (A66G) of the MTRR gene and homozygous AA genotype and A allele rs1805087 (A2756G) of the MTR gene. The concentration s of osteoprotegerin, endothelin-1 and homocysteine in the blood serum of patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremity arteries combined with type 2 diabetes mellitus significantly exceeded their values in healthy subjects. The presence



of the GG/GA genotypes of rs2073617 polymorphism of the TNFRSF11B gene (OPG), AA/AG polymorphism of rs1801394 (A66G) of the MTRR gene, and TT polymorphism of rs1801133 (C677T) of the MTHFR gene increase chances for repeated revascularization in patients with the above-mentioned combined pathology who already underwent arterial reconstruction on the lower extremities by 5.7 times, 7.72 times and 5.41 times, respectively. The presence of AC/CC genotype of rs1801131 (A1298C) polymorphism of the MTHFR gene reduces chances for repeated revascularization by 24%, while CC genotype reduces chances for high amputation of the lower limb in this group of patients by 15%.

Conclusion. The elaborated method for determining the probability of progressing obliterating atherosclerosis of the lower extremities arteries in patients with type 2 diabetes mellitus after revascularizing surgeries on infrainguinal arteries will allow identifying individuals with high risk of progressing obliterating atherosclerosis of the lower extremities among patients with diabetes mellitus.

Keywords: obliterating atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, osteoprotegerin, endothelin-1, homocysteine, arterial revascularization, folate cycle genes, nitric oxide synthase polymorphism, endothelin-1 polymorphism, osteoprotegerin polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Варианты фенотипа, возникающие ввиду экспрессии различных генов, давно вызывают интерес у ученых. Они играют ключевую роль в развитии заболеваний. Нерегулируемые экспрессии генов возникают при наложении генетических и экологических факторов.

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности. Особое место в структуре данной патологии занимает облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК). От момента появления первых симптомов ОААНК 4–27% пациентов теряют нижнюю конечность в течение последующего срока 6,3 года [1]. Количество пациентов с СД также увеличивается с каждым годом. Половина из них – это лица трудоспособного возраста, что ввиду высокой инвалидности в данной группе пациентов имеет важные социальные и экономические последствия [2].

В аспекте неуклонного роста количества пациентов с СД в мире, в том числе и с сопутствующим ОААНК, остро стоит задача поиска генов, ответственных за возникновение и прогрессирование СД 2-го типа, ОААНК. Зная генотип пациента, возможным будет более ранее выявление группы риска с проведением соответствующих профилактических и лечебных мероприятий для выявления на ранних стадиях и предупреждения развития осложнений данных заболеваний.

Среди патологических процессов, оказывающих влияние на патогенез ОААНК и СД 2-го типа и наиболее часто изучаемых, следует отметить эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и гипергомоцистеинемию (ГГЦ). Вместе с тем в последнее время большая дискуссия ведется вокруг связи атеросклероза с костным метаболизмом, который, по мнению некоторых авторов, также может быть вовлечен в дисфункцию сосудистой стенки [3, 4].

Эндотелин (ЭТ) – это пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка. Он существует в 3 изоформах: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3, отличающихся между собой единичными аминокислотами. Человеческий ЭТ-1 был открыт первым из всех эндотелинов в 1988 г. Основным источником ЭТ-1 является эндотелий сосудов. Однако доказана продукция этого пептида и другими клетками, такими как лейкоциты, гладкомышечные, мезангиальные клетки, кардиомиоциты, астроциты, эпителиальные клетки легких, кератиноциты, макрофаги, дендритические клетки [5, 6].

Роль ЭТ-1 в организме продолжает активно изучаться. Установлено, что он участвует в сигнальном пути белка G, т. е. влияет на функции практически всех органов: на эпителиальный транспорт ионов, например секрецию анионов хлора; регулирует объем секрета и жидкости на поверхности дыхательных путей; участвует в обеспечении перистальтики, абсорбции и секреции клетками кишечника; сокращает мезангиальные клетки, влияя тем самым на скорость клубочковой фильтрации; контролирует артериальное давление. ЭТ-1 рассматривается как профибротический цитокин, модулирующий проницаемость сосудов, увеличивающий транскрипцию провоспалительных цитокинов, способствующий адгезии и миграции нейтрофилов. Доказано влияние ЭТ-1 на прогрессирование рака на нескольких уровнях его развития, включая регуляцию пролиферации и миграции опухолевых клеток и действие в качестве проангиогенного фактора [5].

Активно изучается роль ЭТ-1 в патогенезе атеросклероза. Как известно, воспаление и активация иммунных клеток важны на всех этапах развития атеросклероза. У пациентов с коронарным атеросклерозом концентрация ЭТ-1 повышена как в плазме, так и в тканях. Отмечена также корреляция между уровнем ЭТ-1 в плазме с количеством зон, пораженных атеросклеротическими бляшками, у пациентов с симптомным коронарным атеросклерозом. Установлено, что данный пептид ускоряет прогрессирование атеросклероза за счет активации макрофагов и кальцификации бляшки [5]. Вместе с тем неизвестно, ЭТ-1 является ключевым патогенетическим компонентом развития атеросклероза или только маркером поврежденного сосудистого эндотелия [6]. Ген, ответственный за его продукцию, – Edn1 – находится на 6-й хромосоме. Наиболее часто изучаемым полиморфизмом является rs5370, в результате чего лизин заменяется аспарагиновой кислотой в кодоне 198 экзона 5.

В развитии ЭД участвует не только ЭТ-1, но также и нарушение синтеза оксида азота (NO), продуцируемого в основном при участии эндотелиальной синтазы NO (eNOS) в эндотелиальных клетках, тромбоцитах, эритроцитах. Он обладает важными антиатерогенными свойствами, может ингибировать агрегацию и адгезию тромбоцитов. Существует 3 полиморфизма гена eNOS: T786C, G894T и 4a/4b, которые могут быть ассоциированы с атеросклерозом. Среди них только G894T является функциональным, т. е. снижающим продукцию NO [7].

Гомоцистеин (ГЦ) – это аминокислота, которая образуется в промежуточных реакциях обмена, но не используется в процессах синтеза белков. В норме ГЦ содержится в организме в минимальных количествах, так как сразу же «обезвреживается» в процессе реметилирования (по фолат-зависимому либо бетаин-зависимому пути) или транссульфирования [8, 9]. Для этих реакций необходимы фолиевая кислота, витамины B₆, B₁₂. При нарушении внутриклеточного метаболизма ГЦ он выходит за пределы клетки, оказывая повреждающее действие на эндотелий сосудов.

Согласно многочисленным исследованиям, гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), бесплодия, невынашивания беременности, патологии развития плода [8, 10]. Ее негативное влияние связано с воздействием не только на клетки эндотелия, но и на гладкомышечные клетки стенок сосудов, тромбоциты, липиды крови, оксид азота и систему коагуляции [11]. ГЦ стимулирует синтез коллагена фибробластами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, тем самым повышая ее плотность. Кроме этого, способствует развитию инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток, ускоряя развитие СД [2]. Немногочисленные исследования изучали показатели ГЦ при сочетании СД 2-го типа и ишемической болезни сердца (ИБС) [11]. Вместе с тем исчерпывающей информации о ГЦ при ОААНК и сопутствующем СД 2-го типа нет.

ГЦ признана состоянием с генетической предрасположенностью, на развитие которого влияют дополнительные факторы. Уровень ГЦ в плазме зависит от множества факторов: возраста, мужского пола, питания, образа жизни, приема некоторых лекарственных препаратов и ряда заболеваний. Полиморфизм генов, вовлеченных в фолатный цикл, а следовательно, и в развитие ГЦ, связан с заменой единичных нуклеотидов, это однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) [10]. Наиболее изученные из них: С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), А66G гена метионин-синтазы-редуктазы (MTRR), А2756G гена метионин-синтазы (MTR).

Остеопротегерин (ОПГ) – это гликопротеин, относящийся к рецепторам ФНО- α [12]. Согласно некоторым научным источникам, он может являться связующим звеном между атеросклерозом и остеопорозом. ОПГ вовлечен в систему RANKL-RANK-OPG, участвующую в созревании и дифференцировке остеокластов и тем самым в развитии остеопороза [13, 14]. ОПГ присоединяется к RANKL, конкурируя с RANK, предотвращая их взаимодействие. Таким образом, ОПГ действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, нарушая процесс остеокластогенеза и резорбции кости. ОПГ синтезируется остеобластами, клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами [15]. Результаты клинических исследований говорят о том, что повышенная концентрация ОПГ в плазме крови может служить биомаркером наличия, тяжести и прогрессирования атеросклероза, в том числе и кальциноза [16, 17].

Ген ОПГ находится на хромосоме 8q23-24 и состоит из 5 экзонов и 4 интронов [18, 19]. Известны несколько его полиморфизмов, наиболее распространенными из которых являются 950Т/С в локусе rs2073617, 1181 G/С в локусе rs2073618, 163А/G в локусе rs3102735 и 245Т/G в локусе rs3134069. Влияние полиморфизмов на концентрацию ОПГ в плазме является предметом исследований в последние годы.

Таким образом, вышеупомянутые полиморфизмы могут быть ассоциированы с атеросклерозом коронарных, сонных, а также артерий нижних конечностей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распределение генотипов генов фолатного обмена (метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR А1298С и С677Т, метионин-синтазы-редуктазы – MTRR А66G, метионин-синтазы – MTR А2756G), синтазы окиси азота 3 (NOS3) G894Т, эндотелина-1 G5370Т, остеопротегерина rs2073617, их связь с гомоцистеином, эндотелином-1 и остеопротегерином, а также влияние на исход реваскуляризирующих операций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения гнойной хирургии учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» в период с 2021 по 2024 г. были обследованы 129 пациентов с ОААНК, сочетающимся с СД 2-го типа (группа 1). Из них 77 мужчин (59,7%), 52 женщины (40,3%). Медиана возраста обследуемых пациентов – 65 лет (58; 73).

Лечение пациентов осуществлялось согласно рекомендуемым клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. В процессе терапии применялись антигипертензивные (у 65,12% пациентов; в основном АПФ-ингибиторы – в 41,09% случаев, из них 40 пациентов получали лизиноприл, 7 – рамиприл, 2 – эналаприл и 4 – периндоприл, БРА – у 24,03%, из них 27 пациентов принимали лозартан, 4 – валсартан), липидоснижающие (у 63,3%, во всех случаях применялся аторвастатин под контролем липидограммы), сахароснижающие (бигуаниды, производные сульфонилмочевины либо инсулинотерапия) препараты, вазоактивная (пентоксифиллин, актовегин), а также антибактериальная (при наличии инфекционного процесса) терапия. Среди обследованных пациентов 27,13% являлись курильщиками.

Группу сравнения составили условно здоровые пациенты, госпитализированные в отделение гнойной хирургии в плановом порядке без ОА, СД 2-го типа и ишемической болезни сердца (ИБС) (группа 2, n=51). Среди них курильщиков было 27,45%.

Критериями включения в группу 1 являлись: верифицированный диагноз ОААНК в стадии хронической артериальной недостаточности стадии 2б, 3 и 4 (по Фонтейну – А.В. Покровскому), СД 2-го типа, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, наличие информированного согласия на участие в исследовании, возраст старше 18 лет.

Критерии невключения в данные группы: другие типы СД, декомпенсация СД 2-го типа, ОААНК в стадии хронической артериальной недостаточности стадии 1 и 2а (по Фонтейну – А.В. Покровскому), острый коронарный синдром, печеночная и почечная недостаточности независимо от степени тяжести, заболевания щитовидной железы с нарушением функции, сопутствующие соматические и инфекционные заболевания в стадии обострения или декомпенсации патологического процесса, онкологическое заболевание в анамнезе, прием витаминных препаратов, витаминов группы В и фолиевой кислоты в течение последних 6 месяцев.

На проведение исследования получено положительное решение этической комиссии УО «Гродненский государственный медицинский университет», УЗ «Гродненская университетская клиника» и письменное согласие пациентов.

Всем пациентам производился забор венозной крови из локтевой вены утром натощак.

Из 129 пациентов группы 1 в 78 случаях выполнялась реваскуляризирующая операция. В послеоперационном периоде пациенты наблюдались в течение 24 месяцев с целью оценки результата оперативного лечения.

Выделение геномной ДНК проводилось из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции (производство СООО «Синтол», РФ, «М-сорб-кровь»).

Определение генотипа rs1801131 (замена аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298) гена MTHFR; rs1801133 (замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 677) гена

MTHFR; SNP rs1801394 (замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 66) гена MTRR, SNP rs1805087 (замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 2756) гена MTR, SNP rs5370 (замена гуанина (G) на тимин (T)) в последовательности 5665 гена EDN-1, SNP rs1799983 (замена гуанина (G) на тимин (T) в позиции 894) гена NOS3 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q 5 plex HRM, QIAGEN, Германия, в соответствии с протоколами реакции фирмы-производителя ООО «Синтол» и компании ООО НПФ «Литех», РФ, к указанным полиморфизмам. Качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах проводили спектрофотометрически прибором SpectroStar Nano, BMG LABTECH, Германия, при длине волны 260 нм.

Полиморфный статус rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) определяли методом аллельной дискриминации с использованием ПЦР в режиме реального времени и флуоресцентно-меченых зондов. Олигонуклеотидные праймеры и зонды выбирали на референсной последовательности 12-й хромосомы 38-й сборки генома ДНК человека NC_000008.11 (chr8:118952044 (GRCh38.p14)), доступной в бесплатной онлайн-базе NCBI. Данные о вариантах rs2073617 и последовательности близлежащих нуклеотидов получены с помощью раздела SNP базы NCBI. ПЦР-РВ проводили с использованием реагентов ОДО «Праймтех» (Беларусь). Термоциклирование с детекцией результатов в режиме реального времени проводили на оборудовании CFX Connect (Bio-Rad, США).

Количественное определение уровня ОПГ в плазме крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human OPG (Osteoprotegerin) ELISA Kit Cat. № EN0247, уровня ЭТ-1 – с помощью набора для иммуноферментного анализа Human Endothelin 1 ELISA Kit Cat. № E1238 Hu, а гомоцистеина – Human Homocysteine ELISA Kit Cat. № E3292 Hu. Согласно инструкциям по применению данных наборов, референсные значения не предусмотрены и зависимы от конкретной популяции. Ввиду этого за референсные показатели нами приняты промежутки от 5-го до 95-го перцентиля показателей здоровых добровольцев. Они составили 54,8–183,54 пг/мл; 33,76–68,62 нг/л; 1,99–5,65 нмоль/мл соответственно для ОПГ, ЭТ-1 и ГЦ.

С помощью онлайн-калькулятора произведен расчет соответствия распределения генотипов и аллелей в выборке пациентов равновесию Харди – Вайнберга.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatSoft Statistica 10,0 для Windows и языка программирования R. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, представлялись в виде медианы (Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей. Для сравнения концентрации показателей между группами пациентов применялся критерий Манна – Уитни, генотипов – тест хи-квадрат. Построение регрессионных моделей было выполнено с помощью программы Rstudio 1.2 языка R (версия 3.4), характеристики моделей определялись с помощью стандартного пакета stats расширения языка R, ROC-анализ проводился с помощью пакетов расширения pROC и ROCR. Пороговое значение уровня значимости было принято равным 0,05.

Исследование выполнено в рамках гранта БРФФИ «Наука М-23» № M23M-098 от 02.05.2023 (гос. регистрация № 20231274) по теме «Роль остеопротегерина, эндотелина-1 и полиморфизма их генов в развитии хронической критической ишемии нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе, сочетающемся с сахарным диабетом, и исходах артериальных реконструкций».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение всех генотипов соответствовало распределению Харди – Вайнберга. По результатам генотипирования полиморфизма rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) у обследуемых пациентов установлено, что в 28,73% случаев встречался гомозиготный генотип GG, в 48,62% – гетерозиготный генотип GA. Носители мутантного генотипа AA выявлены в 22,09%. Генотип GA обнаруживался чаще, чем генотипы GG и AA ($p < 0,05$ в обоих случаях). Носителями аллели G являлись 53,04% пациентов, аллели A – 46,96% ($p > 0,05$).

По результатам генотипирования полиморфизма rs5370 гена EDN-1 выявлено, что в 62,2% случаев отмечался гомозиготный генотип GG, в 32,2% – гетерозиготный генотип GT, в 5,5% – мутантный генотип TT. Генотип GG встречался чаще, чем генотипы GT и TT, а GT – чаще, чем TT ($p < 0,05$ во всех случаях). Носителями аллели G были 78,3% пациентов, аллели T – 21,7% ($p < 0,05$).

Генотипирование полиморфизма rs1799983 гена NOS3 установило частоту гомозиготного генотипа GG в 58,33%, гетерозиготного GT – 35,56%, гомозиготного TT – 6,11%. Генотип GG обнаруживался чаще, чем генотипы GT и TT, а GT – чаще, чем TT ($p < 0,05$ во всех случаях). Носителями аллели G оказались 76,4% пациентов, аллели T – 23,6% ($p < 0,05$).

Полиморфизмы генотипа rs1801131 (A1298C) гена MTHFR распределились следующим образом: AA – 42,78%, AC – 46,11%, CC – 11,11%. Генотип AA встречался чаще, чем генотипы AC и CC, а AC чаще, чем CC ($p < 0,05$ во всех случаях). Носителями аллели A были 65,28% пациентов, а аллели C – 34,72% ($p < 0,05$).

Частота генотипа TT rs1801133 (C677T) гена MTHFR составила 13,33%, что оказалось значимо ниже, чем генотипа CC (45,0%) и CT (41,67%) ($p < 0,05$). Разницы между генотипами CC и CT обнаружено не было. Аллель C обнаружена в 65,83% случаев, T – в 34,17% ($p < 0,05$).

По результатам генотипирования полиморфизма rs1801394 (A66G) гена MTRR у обследуемых пациентов выявлено, что в 22,22% случаев имелся гомозиготный генотип AA, гетерозиготный генотип AG – в 43,89%. В 33,89% обнаружены носители мутантного генотипа GG. Генотип AG отмечался чаще генотипа AA ($p < 0,05$). Носителями аллели A являлись 43,89% пациентов, аллели G – 56,11%. Однако статистической достоверных различий между ними не было ($p > 0,05$).

Генотипирование полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR у обследуемых пациентов выявило, что в 22,22% случаев присутствовал гомозиготный генотип AA, в 43,89% – гетерозиготный генотип AG, в 33,89% – мутантный генотип GG. Генотип AG наблюдался чаще генотипа AA ($p < 0,05$). Носителями аллели A являлись 43,89% пациентов, аллели G – 56,11% ($p > 0,05$).

В табл. 1 представлены результаты распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов изучаемых генов у обследованных групп пациентов.

Согласно данным табл. 1, в группе 1 генотип GA rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) встречался достоверно чаще как генотипа GG, так и AA. В то время как в группе 2 статистически значимая разница получена только при сравнении генотипов GA и AA.

У пациентов группы 1 генотип GG rs5370 гена EDN-1 является доминирующим, его частота достоверно выше как генотипа GT, так и TT, в отличие от группы 2, где значимых различий в частоте GG и GT не наблюдалось. Аллель G в обеих группах обнаружена чаще, чем аллель T.

Таблица 1
Распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов изучаемых генов
Table 1

Distribution of genotypes and alleles of polymorphic loci of the studied genes

Генотип, аллель	Группа 1, n=129	Группа 2, n=51	p
rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG)			
GG	37 (28,68%)	15 (29,41%)	>0,05
GA	63 (48,84%)**	25 (49,02%)#	>0,05
AA	29 (22,48%)	11 (21,57%)	>0,05
Аллель G	137 (53,1%)	55 (53,92%)	>0,05
Аллель A	121 (46,9%)	47 (46,08%)	>0,05
rs5370 гена EDN-1			
GG	82 (63,57%)#	30 (58,82%)#	>0,05
GT	39 (30,23%)**	19 (37,27%)#	>0,05
TT	8 (6,2%)	2 (3,92%)	>0,05
Аллель G	203 (78,68%)°	79 (77,45%) °	>0,05
Аллель T	55 (21,32%)	23 (22,55%)	>0,05
rs1799983 гена NOS3			
GG	77 (59,6%)#	28 (54,9%)#	>0,05
GT	43 (33,3%)**	21 (41,1%)#	>0,05
TT	9 (7,1%)	2 (4,0%)	>0,05
Аллель G	197 (75,9%)°	78 (76,4%)°	>0,05
Аллель T	61 (24,1%)	24 (24,1%)	>0,05
rs1801131 (A1298C) гена MTHFR			
AA	54 (41,68%)#	23 (45,1%)	>0,05
AC	63 (48,84%)#	20 (39,2%)	>0,05
CC	12 (9,48%)	8 (15,7%)	>0,05
Аллель A	170 (65,89%)°	65 (63,7%)°	>0,05
Аллель C	88 (34,11%)	37 (46,3%)	>0,05
rs1801133 (C677T) гена MTHFR			
CC	54 (41,86%)#	27 (52,9%)#	>0,05
CT	60 (46,51%)#	15 (29,4%)	>0,05
TT	15 (11,63%)	9 (17,7%)	>0,05
Аллель C	168 (65,12%)°	69 (67,65%)°	>0,05
Аллель T	90 (34,88%)	33 (32,35%)	>0,05
rs1801394 (A66G) гена MTRR			
AA	27 (20,93%)	13 (25,49%)	>0,05
AG	56 (43,41%)*	23 (45,09%)	>0,05
GG	46 (35,66%)*	15 (29,49%)	>0,05
Аллель A	110 (42,64%)	48 (47,06%)	>0,05
Аллель G	148 (57,36%)°	54 (52,94%)	>0,05
rs1805087 (A2756G) гена MTR			
AA	85 (65,89%)#	38 (74,51%)#	>0,05
AG	35 (27,13%)**	11 (21,57%)**	>0,05
GG	9 (6,98%)	2 (3,92%)	>0,05
Аллель A	209 (81,01%)°	88 (86,27%) °	>0,05
Аллель G	49 (18,99%)	14 (13,73%)	>0,05

Примечания: # статистически значимая разница при сравнении внутри группы с рецессивной гомозиготой; * статистически значимая разница при сравнении внутри группы с доминантной гомозиготой; ° статистически значимая разница при сравнении аллелей внутри группы.

В обеих обследованных группах генотип ТТ rs1799983 гена NOS3 наблюдался реже, чем генотип GG и GT. Однако в группе 1 генотип GG не только преобладал над ТТ, но и встречался достоверно чаще генотипа GT, чего не отмечалось в группе 2. Частота выявления аллели G в обеих группах была выше выявления аллели T.

Полиморфизмы генотипа rs1801131 (A1298C) гена MTHFR распределились следующим образом: преобладание генотипов AA и AC над генотипом CC ($p < 0,05$ в обоих случаях) в группе 1, в отличие от здоровых пациентов (группа 2), где статистически значимой разницы между распределением генотипов не получено. Аллель A преобладала в обеих группах ($p < 0,05$).

В группе 1 одинаково часто встречались генотипы CC и CT rs1801133 (C677T) гена MTHFR. Оба достоверно чаще, чем генотип ТТ ($p < 0,05$ в обоих случаях). В то же время в группе 2 достоверная разница получена только при сравнении частоты генотипов CC и ТТ. Аллель C обнаруживалась чаще аллели T в обеих группах.

В группе 1 генотип AA rs1801394 (A66G) гена MTRR наблюдался реже, чем генотипы AG и GG ($p < 0,05$ в обоих случаях), а аллель G чаще, чем аллель A ($p < 0,05$). В группе 2 разницы в распределении генотипов и аллелей не выявлено.

Согласно генотипированию полиморфизма rs1805087 (A2756G) гена MTR в обеих группах генотип AA встречался чаще, чем генотипы AG и GG, а AG – чаще, чем GG, аллель A – чаще аллели G ($p < 0,05$ во всех случаях).

Концентрация ОПГ в группе 1 составила 237,06 (167,57; 311,05) пг/мл, в группе 2 – 121,96 (100,69; 169,52) пг/мл ($p = 0,000$). У пациентов с генотипом GG концентрация ОПГ составила 199,79 (122,83; 276,77) пг/мл, GA – 190,08 (138,28; 288,35) пг/мл, AA – 170,75 (123,53; 200,61) пг/мл ($p > 0,05$). Зависимость концентрации ОПГ от генотипа и аллели в исследованных группах представлена в табл. 2.

Как следует из табл. 2, концентрация ОПГ в группе 1 была выше, чем в группе 2 среди пациентов со всеми генотипами и аллелями. В группе 1 концентрация ОПГ у пациентов с генотипом GA достоверно выше, чем у пациентов с генотипом AA, а с аллелью G – достоверно выше, чем с аллелью A.

Концентрация ЭТ-1 в группе 1 составила 67,95 (57,06; 77,82) нг/л, в группе 2 – 56,59 (50,59; 69,13) нг/л ($p = 0,0009$). У пациентов с генотипом GG концентрация ЭТ-1 составила 62,83 (53,48; 75,53) нг/л, GT – 67,39 (56,58; 77,08) нг/л, ТТ – 64,9 (61,11; 74,85) нг/л ($p > 0,05$). Зависимость концентрации ЭТ-1 от генотипа и аллели в каждой группе представлена в табл. 3.

Таблица 2
Концентрация ОПГ в зависимости от генотипирования rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) (пг/мл)
Table 2
OPG concentration depending on genotyping of rs2073617 of the TNFRSF11B gene (OPG) (pg/ml)

Генотип, аллель	Группа 1, n=129	Группа 2, n=51	p
GG	241,48 (179,58; 309,09)	122,83 (90,61; 159,68)	0,000*
GA	228,15 (167,57; 312,85) [†]	121,96 (107,9; 164,85)	0,000*
AA	176,75 (150,17; 237,06) [†]	107,14 (93,92; 183,54)	0,04*
Аллель G	237,44 (179,58; 310,28) [°]	122,83 (97,66; 159,68)	0,000*
Аллель A	201,56 (160,28; 259,39) [°]	121,51 (101,13; 181,20)	0,000*

Примечания: * статистически значимая разница между группами; [†] статистически значимая разница между парой генотипов; [°] статистически значимая разница между парой аллелей.

Таблица 3
Концентрация ЭТ-1 в зависимости от генотипирования rs5370 гена EDN-1 (нг/л)
Table 3
Concentration of ET-1 depending on genotyping of rs5370 of the EDN-1 gene (ng/l)

Генотип, аллель	Группа 1, n=129	Группа 2, n=51	p
GG	65,05 (54,76; 77,91)	55,81 (44,82; 69,63)	0,007*
GT	70,17 (64,58; 77,06)	59,83 (53,41; 70,82)	0,01*
TT	69,53 (62,66; 81,26)	60,26 (54,93; 65,59)	0,48
Аллель G	64,58 (54,76; 74,91)	55,9 (45,50; 69,63)	0,003*
Аллель T	70,17 (64,21; 77,37) [#]	58,72 (53,09; 65,98) [#]	0,0004*

Примечания: * статистически значимая разница между группами; [#] статистически значимая разница между аллелями.

Из табл. 3 следует, что концентрация ЭТ-1 при наличии генотипов GG и GT, а также обеих аллелей rs5370 гена EDN-1 достоверно выше в группе 1, чем в группе 2. Внутри каждой группы аллель T связана с достоверно более высокими показателями ЭТ-1, чем аллель G.

Концентрация ГЦ в группе 1 составила 5,67 (4,64; 6,88) нмоль/мл, в группе 2 – 5,03 (3,67; 5,95) нмоль/мл ($p=0,0048$). У пациентов с генотипом AA полиморфизма A1298C гена MTHFR уровень ГЦ равнялся 5,32 (3,94; 6,87) нмоль/мл, AC – 5,36 (4,28; 6,45) нмоль/мл, CC – 5,48 (3,73; 6,37) нмоль/мл ($p>0,05$). У пациентов с генотипом CC полиморфизма C677T гена MTHFR уровень ГЦ составил 5,42 (3,8; 6,43) нмоль/мл, CT – 5,33 (4,1; 6,86) нмоль/мл, TT – 5,03 (4,12; 6,49) нмоль/мл ($p>0,05$). При наличии генотипа AA полиморфизма A66G гена MTRR уровень ГЦ оказался равным 4,99 (3,51; 6,58) нмоль/мл, AG – 5,64 (4,28; 6,47) нмоль/мл, GG – 5,38 (4,3; 6,81) нмоль/мл ($p>0,05$). У пациентов с генотипом AA полиморфизма A2756G гена MTR концентрация ГЦ составила 5,42 (4,07; 6,58) нмоль/мл, AG – 5,18 (4,19; 6,68) нмоль/мл, GG – 5,96 (4,35; 34,09) нмоль/мл ($p>0,05$). Зависимость концентрации ГЦ от генотипа и аллели в каждой группе представлена в табл. 4.

Как следует из табл. 4, пациенты с генотипом AA и аллелью A полиморфизма A1298C гена MTHFR группы 1 имели достоверно более высокие показатели ГЦ, чем пациенты группы 2. Такие же результаты наблюдались в случае генотипов CC, CT и аллели T полиморфизма C677T гена MTHFR, а также генотипов AA, AG и аллели A полиморфизма A66G гена MTRR и генотипов AG, GG, аллели G полиморфизма A2756G гена MTR. В группе 2 наличие аллели G полиморфизма A66G гена MTRR было связано с достоверно более высокими показателями ГЦ, чем у пациентов с аллелью A ($p=0,009$).

Как упоминалось выше, у 78 пациентов группы 1 выполнялся один из видов реваскуляризирующей операции. Данные пациенты находились под наблюдением в течение 24 месяцев. За это время им было выполнено 15 (19,23%) повторных реваскуляризирующих вмешательств и 18 (23,08%) высоких ампутаций нижних конечностей. Медиана срока ампутации составила 2 месяца (0,75; 5).

В зависимости от исхода операции пациенты были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1А (n=31) – пациенты, которым потребовалось повторное оперативное вмешательство или ампутация на оперированной нижней конечности. Подгруппа 1Б (n=47) – пациенты, которым не потребовались вмешательства на оперированной нижней конечности. Обе подгруппы были сравнимы по полу, возрасту, стадии

Полиморфизмы генов фолатного цикла, эндотелина-1, синтазы оксида азота и остеопротегерина при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей, сочетающемся с сахарным диабетом 2-го типа

Таблица 4
Концентрация ГЦ в зависимости от генотипирования полиморфизмов генов фолатного цикла (нмоль/мл)
Table 4
Concentration of HC depending on genotyping of polymorphisms of folate cycle genes (nmol/ml)

Генотип, аллель	Группа 1, n=129	Группа 2, n=51	p
rs1801131 (A1298C) гена MTHFR			
AA	5,35 (4,45; 7,4)	4,07 (2,29; 6,38)	0,027*
AC	5,63 (4,54; 6,47)	4,68 (3,49; 5,87)	0,13
CC	5,38 (3,79; 6,61)	5,61 (5,01; 6,29)	0,09
Аллель А	5,52 (4,52; 6,87)	4,68 (3,02; 6,38)	0,0043*
Аллель С	5,40 (4,13; 6,50)	5,37 (3,80; 6,29)	0,3914
rs1801133 (C677T) гена MTHFR			
CC	5,63 (5,14; 6,50)	4,32 (3,59; 5,80)	0,0334*
CT	5,49 (4,51; 6,94)	4,07 (2,29; 5,69)	0,047*
TT	5,8 (4,3; 6,87)	5,03 (4,12; 6,49)	0,57
Аллель С	5,42 (4,51; 6,69)	5,11 (3,59; 5,87)	0,0258*
Аллель Т	5,87 (4,54; 6,94)	5,05 (3,49; 6,38)	0,038*
rs1801394 (A66G) гена MTRR			
AA	5,75 (4,74; 6,61)	3,4 (2,29; 4,07)	0,019*
AG	5,88 (4,78; 6,69)	4,71 (3,54; 5,85)	0,04*
GG	5,19 (4,02; 6,84)	5,69 (5,05; 6,81)	0,29
Аллель А	5,87 (4,74; 6,61)	3,94 (2,90; 5,84) [#]	0,0001*
Аллель G	5,38 (4,30; 6,86)	5,61 (4,32; 6,59)	0,7301
rs1805087 (A2756G) гена MTR			
AA	5,38 (4,36; 6,59)	5,58 (3,59; 6,46)	0,1
AG	5,62 (4,4; 7,13)	4,28 (1,99; 5,16)	0,0288*
GG	7,0 (4,93; 61,19)	3,8 (3,77; 5,58)	0,03*
Аллель А	5,40 (4,37; 6,61)	5,13 (3,59; 6,38)	0,0635
Аллель G	6,06 (4,6; 7,4)	4,02 (2,9; 5,16)	0,0137*

Примечания: * статистически значимая разница между группами; [#] статистически значимая разница внутри группы между аллелями.

хронической ишемии нижней конечности, гликированному гемоглобину и характеру выполненной операции. Результаты генотипирования данных подгрупп пациентов представлены в табл. 5.

С учетом распространенности исследуемых генотипов и аллелей в обследованной группе пациентов был проведен расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) отношения шансов развития неблагоприятного исхода в группе оперированных пациентов с ОА, сочетающимся с СД 2-го типа.

Установлено, что наличие генотипов GG/GA полиморфизма rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) увеличивает шанс необходимости повторной реваскуляризации в 5,70 раза (95% ДИ 1,01–10,74, p=0,047) в рецессивной модели наследования в сравнении с генотипом AA. Наличие генотипов AA/AG полиморфизма rs1801394 (A66G) гена MTRR увеличивает шанс необходимости повторной операции в 7,72 раза (95% ДИ 1,03–12,63, p=0,017) в доминантной модели наследования, генотипа AG – в 8,44 раза (95% ДИ 1,02–15,44, p=0,054), а генотипа AA – в 6,53 раза (95% ДИ 1,01–11,97)

Таблица 5
Распределение генотипов и аллелей полиморфных локусов изучаемых генов у оперированных пациентов
Table 5
Distribution of genotypes and alleles of polymorphic loci of the studied genes in operated patients

Генотип, аллель	Группа 1А, n=31	Группа 1Б, n=47	p
rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG)			
GG	7 (22,58%)	10 (21,28%)	0,89
GA	19 (61,29%)	22 (46,81%)	0,21
AA	5 (16,13%)	15 (31,91%)	0,11
Аллель G	33 (53,23%)	42 (44,68%)	0,29
Аллель A	29 (46,77%)	52 (55,32%)	0,29
rs5370 гена EDN-1			
GG	18 (58,06%)	30 (63,83%)	0,61
GT	10 (32,26%)	14 (29,79%)	0,82
TT	3 (9,68%)	3 (6,38%)	0,60
Аллель G	46 (74,19%)	74 (78,72%)	0,51
Аллель T	16 (25,81%)	20 (21,28%)	0,51
rs1799983 гена NOS3			
GG	19 (61,29%)	24 (51,06%)	0,70
GT	11 (35,48%)	15 (31,91%)	0,78
TT	1 (3,23%)	8 (17,02%)	0,22
Аллель G	44 (78,57%)	63 (67,02%)	0,13
Аллель T	12 (21,43%)	31 (32,98%)	0,13
rs1801131 (A1298C) гена MTHFR			
AA	15 (48,39%)	19 (40,43%)	0,48
AC	16 (51,61%)	16 (34,03%)	0,12
CC	0 (0%)	12 (25,53%)	0,0142*
Аллель A	46 (74,19%)	54 (57,45%)	0,03*
Аллель C	16 (25,81%)	40 (42,55%)	0,0428*
rs1801133 (C677T) гена MTHFR			
CC	11 (35,48%)	21 (44,68%)	0,37
CT	13 (41,93%)	19 (40,43%)	0,92
TT	7 (22,58%)	7 (14,89%)	0,16
Аллель C	35 (56,45%)	61 (64,89%)	0,28
Аллель T	27 (43,55%)	33 (35,11%)	0,28
rs1801394 (A66G) гена MTRR			
AA	7 (22,58%)	11 (23,40%)	0,94
AG	8 (25,81%)	17 (36,17%)	0,23
GG	16 (51,61%)	19 (40,43%)	0,18
Аллель A	22 (35,48%)	39 (41,49%)	0,45
Аллель G	40 (64,52%)	55 (58,51%)	0,45
rs1805087 (A2756G) гена MTR			
AA	22 (70,97%)	29 (61,70%)	0,7
AG	6 (19,35%)	12 (25,53%)	0,58
GG	3 (9,68%)	6 (12,77%)	0,84
Аллель A	50 (80,65%)	70 (74,47%)	0,37
Аллель G	12 (19,35%)	24 (25,53%)	0,37

Примечание: * статистически значимая разница между группами.

в кодоминантных моделях наследования. При наличии генотипа ТТ полиморфизма rs1801133 (С677Т) гена MTHFR шанс необходимости выполнения повторного вмешательства увеличивается в 5,41 раза (95% ДИ 1,12–26,16, $p=0,068$) в кодоминантной модели наследования, а генотипов СТ/ТТ того же гена – в 3,06 раза (95% ДИ 1,02–9,15, $p=0,034$) в доминантной модели. В то же время наличие генотипа АС/СС полиморфизма rs1801131 (А1298С) гена MTHFR снижает шанс необходимости выполнения повторной реваскуляризации на 24% (OR=0,24, 95% ДИ 0,06–0,89, $p=0,025$).

Установлена связь полиморфизма rs1801131 (А1298С) гена MTHFR с шансом выполнения высокой ампутации нижних конечностей в послеоперационном периоде. Наличие генотипа СС вышеупомянутого полиморфизма снижает шанс данного исхода на 15% (OR=0,15, 95% ДИ 0,02–0,95, $p=0,033$) в рецессивной модели наследования.

Необходимость выполнения повторной реконструктивной операции или высокой ампутации является следствием прогрессирования ОА.

После проведения регрессионного анализа с построением и фильтрацией всех возможных моделей логистической регрессии с числом независимых переменных, не превышающим заданное, нами построено оптимальное уравнение бинарной регрессии с логит-функцией связи. Выбраны показатели с наилучшими оценками коэффициентов регрессионного уравнения и их характеристиками. В модель вошли генотип АА rs2073617 (ген TNFRSF11B (OPG)), генотип АС rs1801131 (ген MTHFR A1298C) и аллель G rs1801394 (ген MTRR A66G). Отношения шансов и их доверительные интервалы для каждого из предикторов приведены в сводной табл. 6.

Определение вероятности прогрессирования ОААНК у пациентов с СД 2-го типа после реваскуляризирующей операции осуществляется по математической формуле $Z=2,03-2,003a-2,87b-2,318c$, где Z – линейный предиктор уравнения логистической регрессии для вероятности прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей; коэффициент $a=1$ при наличии генотипа АА, $a=0$ при наличии генотипа GG или GA rs2073617 (ген TNFRSF11B (OPG)); коэффициент $b=1$ при наличии генотипа АС, $b=0$ при наличии генотипа АА или СС rs1801131 (ген MTHFR A1298C); коэффициент $c=1$ при наличии аллели G, $c=0$ при наличии аллели А гена rs1801394 (ген MTRR A66G). Если Z больше, чем $-0,288$, то констатируют наличие высокой вероятности прогрессирования атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Данный метод обладает чувствительностью 80%, специфичностью 74,42%, точностью 75,47%.

Таблица 6
Отношения шансов для каждого из регрессоров, включенных в модель
Table 6
Odds ratios for each of the regressors included in the model

Показатель	ОШ	НГДИ	ВГДИ	p
Генотип АА rs2073617 (ген TNFRSF11B (OPG))	0,135	0,0237	0,6178	0,0145
Генотип АС rs1801131 (ген MTHFR A1298C)	0,0567	0,0136	0,1875	0,0000
Аллель G rs1801394 (ген MTRR A66G)	0,0985	0,0185	0,4037	0,0028

Примечания: ОШ – отношения шансов; НГДИ и ВГДИ – нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала для ОШ соответственно.



■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно исследованиям Гусейновой Н.Т. с соавт., в геноме человека определено около 1500 генов болезней, мутации которых связаны с развитием того или иного заболевания. В большинстве случаев изученный механизм патогенеза касается белок-кодирующей части гена. Это значит, что при наследовании определенных мутаций в организме появляются дефектные белки. Несмотря на то что все гены человека идентифицированы и даже известна их нуклеотидная последовательность, функции значительной части из них непонятны [20]. Одновременно с этим активно развивается эпигенетика, поддерживающая мнение о том, что, начиная с внутриутробного развития, окружающие факторы изменяют экспрессию генов, полученных при рождении [21].

Немаловажную роль играют демографические и этнические особенности. Так, среди азиатов полиморфизмом гена ОПГ, связанным с ССЗ, был Т950С, в то время как среди китайской популяции – Т245G [22]. По данным ряда японских исследователей, среди здоровых лиц европеоидной и монголоидной расы, а американских ученых – негроидной и европеоидной расы преобладающим генотипом гена ЭТ-1 является Lys198Lys, а преобладающей аллелью – аллель Lys. Аллель 198Asn встречается чаще среди азиатов и белых европейцев, чем среди афроамериканцев, индийцев и якутов. Вероятность ее обнаружения в Южной Америке достаточно низкая [23]. Генотип ТТ полиморфизма С677Т гена МТНFR чаще встречается у жителей Китая, Мексики и Южной Италии, реже – Африки [11]. Полиморфизм G894Т гена eNOS ассоциирован с артериальной гипертензией среди жителей Китая и Индии, но среди жителей Восточной Азии и европейцев такой связи не обнаружено [24].

Согласно результатам выполненного нами исследования доминирующими генотипами в обследованной группе пациентов были: гетерозиготный генотип GA rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), доминантный гомозиготный генотип GG и аллель G rs5370 гена EDN-1, доминантный гомозиготный генотип GG и аллель G rs1799983 гена NOS3, доминантный гомозиготный генотип AA и аллель A rs1801131 (A1298C) гена МТНFR, генотипы CC и CT, а также аллель C rs1801133 (C677T) гена МТНFR, гетерозиготный генотип AG rs1801394 (A66G) гена MTRR и гетерозиготный генотип AG rs1805087 (A2756G) гена MTR.

При сравнении распределения генотипов и аллелей между группой относительно здоровых лиц и пациентов с ОААНК, сочетающимся с СД 2-го типа, выявлены достоверные отличия во внутригрупповом распределении изучаемых генов. Также отмечена связь вышеупомянутых генов с концентрацией кодируемых ими белков. Достоверная разница получена как при сравнении 2 групп пациентов, так и при внутригрупповом сравнении аллелей.

При анализе влияния изученных полиморфизмов на прогрессирование ОААНК среди пациентов с СД 2-го типа, которым выполнена реваскуляризирующая операция, выявлены гены-виновники. Ими являются полиморфизмы rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), rs1801394 (A66G) гена MTRR, rs1801133 (C677T) гена МТНFR. Геном, который выполняет защитную роль, является rs1801131 (A1298C) МТНFR.

Дооперационная оценка с выявлением лиц группы риска, а также динамическое наблюдение в послеоперационном периоде в группе пациентов с ОААНК, сочетающимся с СД 2-го типа, позволит установить окклюзионно-стенотическое поражение артерий до момента развития критической ишемии нижней конечности

с последующим снижением частоты высоких ампутаций, уменьшением инвалидизации и смертности, обусловленных прогрессирующим течением как СД, так и ОА.

Быстрое развитие методов диагностики и генной инженерии в медицине заставляет искать новые возможности прогнозирования результатов оперативного лечения. Увеличение спроса на диагностические параметры влечет за собой все большую их доступность.

Разработанный метод определения вероятности прогрессирования ОААНК у пациентов с СД 2-го типа после выполнения одной из реваскуляризирующих операций, заключающийся в определении полиморфизмов rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), rs1801394 (A66G) гена MTRR, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, позволяет выявить пациентов с высоким риском прогрессирования атеросклероза. При отнесении пациента к группе высокого риска рекомендуется его регулярная диспансеризация. Проводимый в таком случае комплекс врачебных мероприятий позволит в ранние сроки диагностировать развитие повторной ишемии ранее реваскуляризированной нижней конечности и оказать необходимую медицинскую помощь, направленную на предотвращение ампутации данной ноги. Предложенный метод прост в использовании. Кроме того, интенсивное развитие молекулярно-генетических исследований в настоящее время в мире с повсеместной тенденцией к активному внедрению в клиническую практику в недалгом времени сделает данный метод определения вероятности прогрессирования облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после выполнения реваскуляризирующих операций на инфраингвинальных артериях доступным для использования в амбулаторных и стационарных условиях.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа, генотип GA rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG) встречается достоверно чаще генотипа как GG, так и AA; генотип GG rs5370 гена EDN-1 является доминирующим, его частота достоверно выше генотипа как GT, так и TT, а аллель G обнаруживается чаще, чем аллель T; генотип GG rs1799983 гена NOS3 преобладает над генотипами TT и GT, TT – достоверно реже, аллель G – чаще аллели T; при полиморфизме rs1801131 (A1298C) гена MTHFR наблюдается преобладание генотипов AA и AC над генотипом CC, а аллели A над C; одинаково часто встречаются генотипы CC и CT rs1801133 (C677T) гена MTHFR, оба достоверно чаще, чем генотип TT, аллель C обнаруживалась чаще аллели T; генотип AA rs1801394 (A66G) гена MTRR встречался реже, чем генотипы AG и GG, а аллель G – чаще, чем аллель A; при полиморфизме rs1805087 (A2756G) гена MTRR генотип AA встречался чаще, чем генотипы AG и GG, а AG – чаще, чем GG, аллель A – чаще аллели G.
2. Концентрация остеопротегерина, эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа, достоверно превышает их значения у здоровых лиц. Концентрация ОПГ у пациентов с генотипом GA гена TNFRSF11B (OPG) достоверно выше, чем у пациентов с генотипом AA, а с аллелью G – достоверно выше, чем с аллелью A. Аллель T rs5370 гена EDN-1 связана с достоверно более высокими показателями ЭТ-1, чем аллель G.

3. Наличие генотипов GG/GA полиморфизма rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), AA/AG полиморфизма rs1801394 (A66G) гена MTRR, TT полиморфизма rs1801133 (C677T) гена MTHFR увеличивает соответственно в 5,7; 7,72 и 5,41 раза шанс выполнения повторной реваскуляризации у пациентов с облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших артериальную реконструкцию на инфраингвинальных артериях в связи с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей.
4. Наличие генотипа AC/CC полиморфизма rs1801131 (A1298C) гена MTHFR снижает на 24% необходимость выполнения повторной реваскуляризации у пациентов с облитерирующим атеросклерозом, сочетающимся с сахарным диабетом 2-го типа, перенесших артериальную реконструкцию на инфраингвинальных артериях в связи с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей, а генотипа CC – на 15% риск высокой ампутации нижней конечности.
5. Разработанный метод определения вероятности прогрессирования облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после выполнения реваскуляризирующих операций на инфраингвинальных артериях, заключающийся в определении полиморфизмов rs2073617 гена TNFRSF11B (OPG), rs1801394 (A66G) гена MTRR, rs1801133 (C677T) гена MTHFR, позволяет выявить пациентов с высоким риском прогрессирования атеросклероза. При отнесении пациента к группе высокого риска рекомендуется его регулярная диспансеризация. Данный метод позволит в ранние сроки диагностировать повторную ишемию реваскуляризированной нижней конечности и оказать необходимую медицинскую помощь, направленную на предотвращение ее ампутации.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baumgartner I, Norgren L, Fowkes F.G.R. Cardiovascular Outcomes After Lower Extremity Endovascular or Surgical Revascularization: The EUCLID Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;2 (72(14)):1563–1572. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.046
2. Davydchik E.H.V. Prediction of an adverse outcome of coronary heart disease in patients suffering from type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(6):644–649. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-6-644-649. (in Russian)
3. Ragino Jul, Kashtanova EV, Murashov IS, Volkov AM, Kurguzov AV, Sadovskij EV, Maslakov NA, Shherbakova LV, Chernjavskij AM, Polonskaja JaV. The Study of Biochemical Factors of Calcification of Stable and Unstable Plaques in the Coronary Arteries of Man. *Kardiologija*. 2020;60(2):83–88. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n775. (in Russian)
4. Strobescu-Ciobanu C, Giusca SE, Caruntu ID, Amalinei C, Rusu A, Cojocaru E, Popa RF, Lupascu CD. Osteopontin and Osteoprotegerin in atherosclerotic plaque – are they significant markers of plaque vulnerability? *RomJ Morphol Embryol*. 2020;61(3):793–801. doi: 10.47162/RJME.61.3.17
5. Banecki K.M.R.M., Dora K.A. Endothelin-1 in Health and Disease. *International Journal of Molecular Science*. 2023;24:11295. doi: 10.3390/ijms241411295
6. Dmour B.A., Costache A.D., Dmour A. Could Endothelin-1 Be a Promising Neurohormonal Biomarker in Acute Heart Failure? *Diagnostics*. 2023;13:2277. doi: 10.3390/diagnostics13132277
7. Chen Y, Chen L, Zhou Q. Genetic association between eNOS gene polymorphisms and risk of carotid atherosclerosis, a meta-analysis. *Herz*. 2020;46(Suppl 2):253–264. doi: 10.1007/s00059-020-04995-z
8. Podzolkova N.M., Skvortsova M.YU. Hyperhomocysteinemia: Myth or Hidden Threat? *Doktor.ru*. 2014;1:89–7–14. (in Russian)
9. Lu X, Huang R, Li S. Associations between serum betaine, methyl-metabolizing genetic polymorphisms and risk of incident type 2 diabetes: a prospective cohort study in community-dwelling Chinese adults. *Nutrients*. 2022;14(362):1–13. doi: 10.3390/nu14020362
10. Ivanov A.M., Gil'manov A.ZH., Malyutina N.N. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. *Health Risk Analysis*. 2020;4:137–146. doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16. (in Russian)
11. Davydchik E.H.V., Snezhitskii V.A., Stepuro T.L. The level of homocysteine and polymorphisms of genes of folate exchange in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2019;3(2):690–696. (in Russian)
12. Obuhovich A.R., Iaskevich N.N. Pathophysiological role of osteoprotegerin in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Journal of Grodno State Medical University*. 2022;20(2):129–136. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-2-129-136. (in Russian)
13. Demer L.L. Cholesterol in vascular and valvular calcification. *Circulation*. 2001;104(16):1881–1883. doi: 10.1161/circ.104.16.1881

Полиморфизмы генов фолатного цикла, эндотелина-1, синтазы оксида азота и остеопротегерина при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей, сочетающемся с сахарным диабетом 2-го типа

14. Demkova K., Kozarova M., Malachovska Z. Osteoprotegerin concentration is associated with the presence and severity of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus. *Vasa*. 2018;47(2):131–135. doi: 10.1024/0301-1526/a000682
15. Shui X., Dong R., Wu Z. Association of serum sclerostin and osteoprotegerin levels with the presence, severity and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;11(22(1)):213. doi: 10.1186/s12872-022-02654-1
16. Daniele G., Winnier D., Mari A. The potential role of the osteopontin–osteocalcin–osteoprotegerin triad in the pathogenesis of prediabetes in humans. *Acta Diabetologica*. 2018; 55:139–148. doi: 10.1007/s00592-017-1065-z
17. Giovannini S., Tinelli G., Biscetti F. Serum high mobility group box-1 and osteoprotegerin levels are associated with peripheral arterial disease and critical limb ischemia in type 2 diabetic subjects. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;8;16(1):99. doi: 10.1186/s12933-017-0581-z
18. Wang Y., Wang Y., Liu T. Association between endothelin-1, nitric oxid, and Gensini score in chronic coronary syndrome. *BMC Cardiovascular disorders*. 2023;23:602. doi: 10.1186/s12872-023-03625-w
19. Parshakov A.A., Zubareva N.A., Mizeva I.A. Microcirculation and biochemical markers of endothelial dysfunction after medical and surgical treatment in patients with peripheral arterial disease. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020;19(1):35–46. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-35-46. (in Russian)
20. Guseinova N.T., Mamedova R.F. Mechanisms of heredity and the role of genes in the human body. *German International Journal of Modern Science*. 2021;6:4–7. (in Russian)
21. Maksimenko L.V. Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(2):115–120. doi: 10.17116/profmed201922021115. (in Russian)
22. Wu J., Li X., Gao F. Osteoprotegein SNP associations with coronary artery disease and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2020;40(10):BSR20202156. doi: 10.1042/BSR20202156
23. Davydchik E.H.V., Snezhitskii V.A., Stepuro T.L. The interrelation of the endothelin-1 and the polymorphism of Lys198Asn of the gene of endothelin-1 with clinical outcomes in the patients with coronary heart disease and the diabetes mellitus type 2. *Meditsinskie novosti*. 2019;6:56–59. (in Russian)
24. Siregar J., Ganie R.A., Lindarto D. Association of endothelial nitric oxide synthase gene (G894T) polymorphism and hypertension in diabetic Batakese patients. *Medicinski Glasnik*. 2020;17(2):316–319. doi: 10.17392/1088-20



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.2.004>



Hajar Abdelkarim Kazim ✉, Ali Naeem Salman
College of Education for Pure Sciences, University of Thi-Qar, Thi-Qar, Iraq

Role of Interleukin-35 in Patients with Heart and Vascular Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Hajar Abdelkarim Kazim – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, writing – original draft and & editing; Ali Naeem Salman – conceptualization, data curation, investigation, methodology, supervision, visualization, writing – original draft and & editing.

The article is published in author's edition.

Submitted: 05.12.2024

Accepted: 07.03.2025

Contacts: hajarabdelkarim.23bio1@utq.edu.iq

Abstract

Introduction. Interleukin-35 (IL-35) is a currently labeled cytokine in the IL-12 family, that plays a key duty in the suppressive function of supervisory T containers.

Purpose. To explore the effect of Interleukin-35 on cardiovascular diseases.

Materials and methods. This study was conducted in the heart center in Thi-Qar Governorate, during the period between 15/3/2024 to 15/12/2024. The immune status was investigated for patients with heart and vascular diseases by measuring the levels of Interleukin-35 (IL-35) in the serum of blood using a technique Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The investigation included 75 participants: 50 patients with heart and vascular diseases and 25 healthy subjects serving as controls.

Results. The statistical analysis showed a significant increase ($P \leq 0.05$) in serum the rate of concentration of (IL-35) in patients (21.11 ± 65.13 pg/ml) compared to the healthy control group (5.53 ± 12.43 pg/ml) with a statistically significant difference ($P = 0.0001$). The findings of the study demonstrated that the IL-35 level was higher in smokers than in non-smokers, where the IL-17 level for smokers was 15.33 ± 77.46 , while it was 13.01 ± 43.21 for non-smoking with no statistically significant difference.

Conclusion. The high level of cytokines 35 concentration has a fundamental and influential role in the emergence and development of cardiovascular diseases.

Keywords: heart and vascular diseases, IL-35, coronary heart disease, atherosclerosis, congestive heart failure

Хаджар Абделькарим Казим ✉, Али Наим Салман
Педагогический колледж естественных наук Университета Ти-Кар, Ти-Кар, Ирак

Роль интерлейкина-35 в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хаджар Абделькарим Казим – концепция, обработка данных, проведение исследований, методология, ведение проекта, ресурсы, программное обеспечение, написание черного варианта статьи, редактирование; Али Наим Салман – научное руководство, концепция, обработка данных, проведение исследований, методология, визуализация, написание черного варианта статьи, редактирование.

Статья опубликована в авторской редакции.

Подана: 05.12.2024

Принята: 07.03.2025

Контакты: hajarabdelkarim.23bio1@utq.edu.iq

Резюме

Введение. Интерлейкин-35 (IL-35) представляет собой цитокин семейства IL-12, существенно влияющий на супрессивную активность регуляторных Т-клеток.

Цель. Изучить влияние IL-35 на возникновение и развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Исследование проводили в кардиологическом центре в мухафазе Ти-Кар в период с 15.03.2024 по 15.12.2024. Исследовали иммунный статус пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями путем измерения уровня IL-35 в сыворотке крови методом иммуносорбентного ферментного анализа (ИФА/ELISA). В исследовании приняли участие 75 человек: 50 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 25 здоровых добровольцев (контрольная группа).

Результаты. Статистический анализ выявил достоверное увеличение ($P \leq 0,05$) концентрации IL-35 в сыворотке крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ($21,11 \pm 65,13$ пг/мл) по сравнению со здоровыми добровольцами из группы контроля ($5,53 \pm 12,43$ пг/мл) со статистически значимой разницей ($P = 0,0001$). Результаты исследования показали, что уровень IL-35 был выше у курящих испытуемых, в то время как уровень IL-17 у курящих составил $15,33 \pm 77,46$ пг/мл, а у некурящих – $13,01 \pm 43,21$ пг/мл при отсутствии статистически значимой разницы.

Заключение. Повышенный уровень концентрации IL-35 играет существенную роль в возникновении и развитии ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, IL-35, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, застойная сердечная недостаточность

■ INTRODUCTION

Cardiovascular diseases (CVDs) represent the leading cause of death on a global scale. The 2013 Global Burden of Disease Study indicated that these diseases accounted for approximately 30% of all fatalities worldwide. Data from the UK Healthcare Information Centre revealed that in 2013, there were over 480,000 instances of heart failure, 1.2 million strokes, and nearly 2.3 million individuals in the UK diagnosed with coronary

heart disease. Furthermore, the global mortality rate experienced a 12.5% increase in 2016, attributed to various factors, including the persistent rise in cardiovascular diseases. This trend has resulted in significant economic challenges for nations, particularly those that are impoverished or still developing, due to the associated healthcare costs and workforce depletion. Atherosclerotic cardiovascular afflictions give reason for tens of millions of oblivion occurring, accompanying the most due to congestive heart failure (CHD). Heart failure atherosclerosis is ultimate common fundamental cause of CHD. Even though atherosclerosis is exceptionally fatal, late it ruptures or corrodes, followed by loss of consciousness from blockage in vein or artery, the risk of progress to acute heart failure condition increases piercingly [1]. Cardiovascular diseases (CVD) encompass a variety of disorders and abnormalities that impact the heart and blood vessels. This category includes numerous conditions, such as atherosclerosis and coronary heart disease (CHD). CHD specifically refers to a collection of ailments resulting from defects or injuries to the coronary arteries, which are responsible for delivering blood to the heart muscle. Such defects can result in the narrowing or obstruction of these arteries, potentially leading to severe complications for the heart muscle, with the risk of fatal outcomes [2].

Interleukin-35 (IL-35) is a currently labeled cytokine in the IL-12 family, that plays a key duty in the suppressive function of supervisory T containers (Tregs). Interleukin-35 (IL-35) is a heterodimeric cytokine collected of Epstein-Barr virus-inferred deoxyribonucleic acid 3 (EBI3) and IL-12p35 that has recently happened proved to play various and important duties in the carcinoma microenvironment (TME). Owing to allure immunosuppressive action and capability to promote lump tumor and progression, IL-35 is widely acknowledged as a key peacemaker of TME rank. Immune containers are key mediators of various tumor-connected phenotypes, and immunosuppressive cytokines in the way that IL-35 can advance tumor and often major in TME [3]. In 2009, Kempe et al. [4] examined the verbalization of the IL-35 subunit EBI3 cruel atherosclerosis and allure transcriptional regulation in vascular containers, professed allure verbalization in diseased endothelial containers, smooth power containers and macrophages.

This is the first study to reveal the connection 'tween IL-35 and atherosclerosis. They further demonstrated that the different IL-35 subunit, p35, is also present in atherosclerosis and is co-signified accompanying EBI3. The localization of EBI3 in atherosclerotic vascular smooth influence containers suggested that local discharge of EBI3 can have atherosclerotic and/or securing effects.

■ PURPOSE OF THE STUDY

To explore the effect of Interleukin-35 on cardiovascular diseases.

■ MATERIALS AND METHODS

Design of the Study

Fifty samples were collected from patients attending the heart center in Thi-Qar Governorate who were hospitalized in the center's halls, as well as those who were hospitalized in the Coronary Care Unit (CCU) with cardiovascular diseases (CVD), and 25 samples from healthy people as a control group in Thi-Qar Governorate. From 15/3/2024 to 15/12/2024 for both sexes, a questionnaire was filled out to collect information about patients and healthy people.

Collection of Blood Samples

Two (ml) of venous blood was drawn from all participants by using a disposable syringe, and was transferred into a gel tube, after that, to obtain blood serum, we transferred the blood samples to the centrifuge and ran it at 4000 r/min for 10 minutes to separate the blood serum from the rest of its components. Then we transfer the separated blood serum to Eppendorf tubes and store it at (-20° C) until it is used to estimate the interleukin-35 level. The Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) technique was used to measure the levels of interleukin-35 in the serum of all samples. The ELISA kit is manufactured by (Fine test – China).

Principle of Assay

This kit was based on sandwich enzyme-linked immune-sorbent assay technology. Anti-IL-35 antibody was pre-coated onto the 96-well plate. The biotin conjugated anti IL-35 antibody was used as the detection antibody. The standards and pilot samples were added to the wells subsequently. After incubation, unbound conjugates were removed by wash buffer. Then, biotinylated detection antibody was added to bind with IL-35 conjugated on coated antibody. After washing off unbound conjugates, HRP-Streptavidin was added. After a third washing, TMB substrates were added to visualize HRP enzymatic reaction. TMB was catalyzed by HRP to produce a blue color product that turned yellow after adding a stop solution. Read the O.D. absorbance at 450nm in a microplate reader. The concentration of IL-35 in the sample was calculated by drawing a standard curve. The concentration of the target substance is proportional to the OD450 value.

Statistical Analysis

The data underwent statistical analysis using SPSS, version 23.0. Data are represented as the mean ± standard deviation (SD). Comparison of a group of differences in numerical variables was estimated by t-test Where the level of significance was measured by the P value at a significant level (P.value ≤0.05).

■ RESULTS

Interleukin-35

The current study showed that the level of IL-35 in patients with cardiovascular diseases was 21.11±65.13 pg/ml and was very high compared to the control group, whose IL-35 level was 5.53±12.43 pg/ml and with a significant difference. Statistical significance (P=0.0001) (Table 1).

The effect of smoking on the IL-35 level

When the samples of the patients under study were distributed according to smoking status and IL-35 level, the findings of the study demonstrated that the IL-35 level was higher in smokers than in non-smokers, where the IL-35 level for smokers was 15.33±77.46, while it was 13.01±43.21 for non-smoking with no statistically significant difference (Table 2).

Table 1
Comparison of the levels of IL-35 among two studied groups

Parameter	Patients	Control	t-test	p-value
	SD±Mean			
IL-35	21.11±65.13	5.53±12.43	4.04	<0.0001*

Table 2
Comparison of the effect of smoking on the L-35 level among studied groups

Parameter	Non-smoking patients (N=18)	Smoking patients (N=32)	t-test	p-value
	SD±Mean			
IL-35	13.01±43.21	15.33±77.46	-1.84	0.034*

■ DISCUSSION

IL-35 is an anti-inflammatory cytokine and a member of IL-12 family. It is a heterodimer composed of p35 (IL-12A) and EB13 subunits [5]. IL-35 cytokine has been associated with the development of several inflammatory diseases. In fact, the study on this molecule points out its probable protective role against atherosclerosis [6].

Some studies in Thi-Qar Governorate, such as (Thamer, 2023), indicated an effective role for inflammatory cytokines in the development of cardiovascular diseases [7]. The current study also agrees with Attia and Salman [8], which indicated that the role for inflammation, immunity, and chemical compounds of the immune system, such as chemokines, in the emergence and development of cardiovascular diseases. The current result indicates a significant elevation of IL-35 levels in patients with cardiovascular disease compared to a control group. These findings align with several contemporary studies that endorse the role of IL-35 as a potential biomarker and therapeutic target in cardiovascular pathology. Su et al. [9] shown that IL-35 is synthesized by regulatory T cells and is essential in regulating inflammatory responses, which are critical in the progression of atherosclerosis and other cardiovascular diseases. A study conducted by Ofiar et al. [10] revealed that increased IL-35 levels correlated with enhanced clinical outcomes in patients with coronary artery disease, indicating a preventive function against inflammation and plaque development. Moreover, IL-35 has been associated with the suppression of pro-inflammatory cytokines, potentially diminishing the likelihood of cardiovascular events [11]. A further study indicated that IL-35 may augment the stability of atherosclerotic plaques, which is essential for averting acute cardiovascular incidents, as described by Huang et al. [12]. A study by Lin et al. [13] found that elevated IL-35 levels correspond with reduced occurrences of major adverse cardiovascular events, validating the hypothesis that IL-35 may function as a protective factor in cardiovascular disease. The research by Ye et al. [14] indicated that although IL-35 may seem beneficial initially, its sustained rise could result in immunological dysregulation and worsen atherosclerosis. This viewpoint is corroborated by evidence indicating that persistent inflammation, marked by heightened IL-35 levels, may lead to plaque instability and augmented cardiovascular risk [15]. A study by Zhu et al. [16] found no significant difference in IL-35 levels between patients with cardiovascular illnesses and healthy controls, suggesting that IL-35 may not serve as a viable biomarker for assessing cardiovascular risk. Moreover, the function of IL-35 in facilitating Treg development may induce an imbalance in immunological responses, potentially causing detrimental effects in chronic inflammatory disorders; IL-35 levels may fluctuate considerably based on the disease context and stage [17].

The study indicates a significant increase in IL-35 levels in smokers with cardiovascular disease compared to non-smokers. Taskaldiran et al. [18] demonstrated that smoking induces a chronic inflammatory state, resulting in elevated levels of various cytokines, including IL-35. The research conducted by Pan et al. [19] indicated that smokers

displayed elevated levels of pro-inflammatory cytokines, implying that smoking intensifies inflammatory responses, which may result in heightened IL-35 production as a compensatory method to mitigate inflammation. Furthermore, Oflar et al. [10] discovered that IL-35 levels were markedly increased in patients with chronic inflammatory disorders, including cardiovascular disease, suggesting a possible involvement of IL-35 in the pathophysiology of smoking-associated cardiovascular problems. Conversely, the research of Sun [20] indicates that although IL-35 may initially seem to alleviate inflammation, its sustained rise in smokers could lead to immunological dysregulation and worse cardiovascular outcomes. A study by Yuvashri et al. [21] found no significant difference in IL-35 levels between smokers and non-smokers, suggesting that variables other than smoking status may affect IL-35 production. This inconsistency underscores the intricacy of IL-35's function in cardiovascular disease and indicates that additional research is necessary to elucidate its effects in smokers.

■ CONCLUSION

The high level of cytokines 35 concentration has a fundamental and influential role in the emergence and development of cardiovascular diseases.

■ REFERENCES

1. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, et al. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*. 2015;101(15):1182–9.
2. Rehman S, Rehman E, Ikram M, Jianglin Z. Cardiovascular disease (CVD): assessment, prediction and policy implications. *BMC Public Health*. 2021;21:1–4.
3. Bettini M, Castellaw AH, Lennon GP, et al. Prevention of autoimmune diabetes by ectopic pancreatic β -cell expression of interleukin-35. *Diabetes*. 2012;61(6):1519–26.
4. Kempe S, Heinz P, Kokai E, et al. Epstein-barr virus-induced gene-3 is expressed in human atheroma plaques. *The American journal of pathology*. 2009;175(1):440–7.
5. Huang Y, Lin YZ, Shi Y, Ji QW. IL-35: a potential target for the treatment of atherosclerosis. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;68(10):793–5.
6. Wang B, Dai S, Dong Z, et al. The modulation of endoplasmic reticulum stress by chemical chaperone upregulates immune negative cytokine IL-35 in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One*. 2014;9(1):e87787.
7. Thamer AA, Salman AN. The Role of Interleukin-17 in Heart and Vascular Diseases at Thi-Qar Governorate. *Journal of Education for Pure Science-University of Thi-Qar*. 2023;13(4):1–5.
8. Attia ET, Salman AN. The Role of CXCR3 in Cardiovascular Disease Patients in Thi-Qar Province, Iraq. *NeuroQuantology*. 2022;20(2):211.
9. Su LC, Liu XY, Huang AF, Xu WD. Emerging role of IL-35 in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(7):665–73.
10. Oflar E, Sahin MH, Demir B, et al. Interleukin-35 levels in patients with stable coronary artery disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2022;118:400–8.
11. Zhang J, Xing Y. Role of interleukin 35 in cardiovascular diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2023;97(2):e13228.
12. Huang Y, Lin YZ, Shi Y, Ji QW. IL-35: a potential target for the treatment of atherosclerosis. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013;68(10):793–5.
13. Lin Y, Huang Y, Lu Z, et al. Decreased plasma IL-35 levels are related to the left ventricular ejection fraction in coronary artery diseases. *PLoS One*. 2012;7(12):e52490.
14. Ye C, Yano H, Workman CJ, Vignali DA. Interleukin-35: structure, function and its impact on immune-related diseases. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2021;41(11):391–406.
15. Zhang J, Xing Y. Role of interleukin 35 in cardiovascular diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2023;97(2):e13228.
16. Zhu Z, Zhang Y, Ye J, et al. IL-35 promoted STAT3 phosphorylation and IL-10 production in B cells, but its production was reduced in patients with coronary artery diseases. *Human Immunology*. 2018;79(12):869–75.
17. Teymouri M, Pirro M, Fallarino F, et al. IL 35, a hallmark of immune regulation in cancer progression, chronic infections and inflammatory diseases. *International journal of cancer*. 2018;143(9):2105–15.
18. Taskaldiran ES, Tuter G, Yucel AA, Yaman M. Effects of smoking on the salivary and GCF levels of IL-17 and IL-35 in periodontitis. *Odontology*. 2024;112(2):616–23.
19. Pan X, Xu K, Li Y, et al. Interleukin-35 expression protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;110:727–32.
20. Sun Y. Inflammation and post-ischemic cardiac remodeling. Human health and pathology. *Université Paris Cité*, 2021. (in English).
21. Yuvashri P, Devi RR, Nalini HE, Prasad PA. Estimating the salivary levels of IL-35 in smokers with periodontitis: A cross sectional study. *The Saudi Dental Journal*. 2024;36(1):168–72.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.2.005>
УДК 616.12-008.46-03



Агабабян И.Р. ✉, Исмоилова Ю.А.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Совершенствование организации медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью (на примере Самаркандской области, Узбекистан)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы, подбор и анализ данных, концепция и дизайн исследования – Исмоилова Ю.А.; научное руководство – Агабабян И.Р.

Подана: 22.01.2025

Принята: 09.04.2025

Контакты: irina.agababayan17@gmail.com

Резюме

Цель. С учетом патогенетических механизмов постоянного прогрессирования хронической сердечной недостаточности совершенствование организации медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью путем открытия Центра контроля за пациентами на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. В исследование включены 300 пациентов с артериальной гипертонией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом 2-го типа (СД2), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), осложненными хронической сердечной недостаточностью (ХСН). 150 пациентов наблюдались в амбулаторно-поликлиническом звене по месту жительства, 150 – на базе многопрофильной городской поликлиники, где был открыт Центр хронической сердечной недостаточности (ХСН). В исследовании использовались общеклинические, инструментальные, лабораторно-биохимические методы исследования, статистический анализ, а также проспективные опросники.

Результаты. Пациенты с ХСН, поступившие в специализированный стационар, находившиеся под постоянным патронажем специализированного кабинета ХСН, после выписки имели лучшие показатели по фракции выброса левого желудочка, а также по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) и теста 6-минутной ходьбы (ТШМХ).

Заключение. По итогам лечения было выявлено, что те пациенты, которые наблюдались под строгим контролем кабинета ХСН, имели лучшие показатели и прогноз по качеству жизни.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, инфаркт миокарда, фракция выброса

Agababyan I. ✉, Ismoilova Y.
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Improving Medical Care Management for Patients with Chronic Heart Failure (Evidence from Samarkand Region, Uzbekistan)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review, selection and analysis of data, concept and design of the study – Ismoilova Y.; scientific guidance – Agababyan I.

Submitted: 22.01.2025

Accepted: 09.04.2025

Contacts: irina.agababyan17@gmail.com

Abstract

Purpose. To improve medical care of patients with chronic heart failure by opening a Patient Control Center at outpatient stage, taking into account pathogenetic mechanisms of continuous progression of chronic heart failure.

Materials and methods. The study included 300 patients diagnosed with arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD), type 2 diabetes mellitus (T2DM), and post-infarction atherosclerosis (PICS) complicated by chronic heart failure (CHF). 150 patients were followed-up in outpatient clinics at their residence places, 150 were followed-up at a multidisciplinary city clinic, where a Chronic Heart Failure (CHF) Center was founded. The study used common clinical, instrumental, laboratory-biochemical research methods and statistical analysis, as well as prospective questionnaires.

Results. CHF patients admitted to the specialized inpatient hospital, who were under the constant care of the specialized CHF office, demonstrated better indicators for left ventricular ejection fraction, as well as better scores in the Clinical Status Assessment Scale (CSAS) and the 6-minute walk test (SMWT) after their discharge.

Conclusion. The treatment outcomes revealed that those patients who were followed-up under the strict control of the CHF office had better indicators and prognosis for quality of life.

Keywords: chronic heart failure, arterial hypertension, myocardial infarction, ejection fraction

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время число пациентов с ХСН неуклонно увеличивается, отсюда растет и формирование острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) и повторных госпитализаций за счет недостаточной приверженности, коморбидности и увеличения продолжительности жизни [1]. Как показывает опыт российских и европейских стран, у пациентов с ХСН, которые после выписки из стационара не наблюдались специалистами в течение 6 месяцев, риск смертельного исхода в течение года составил 43% [2, 3]. ХСН является финалом сердечно-сосудистого континуума и характеризуется значительным увеличением рисков общей и сердечно-сосудистой



смертности. Распространенность в странах Европы и США составляет от 2 до 3,3%, а экономическое бремя системы здравоохранения по поводу осложнений течения и госпитализаций составляет 70–80% от всей стоимости лечения СН [4].

В исследовании «Шанс» (2003, Россия), в которое были включены 739 пациентов, была проведена оценка влияния последовательного обучения и амбулаторного контроля за пациентами с ХСН на этапах госпитализации и амбулаторного наблюдения [5, 6]. Оценивалась первичная конечная точка, включавшая в себя: количество смертей, число повторных госпитализаций по поводу обострения СН, необходимость усиления терапии на амбулаторном этапе, определение качества жизни, затраты на лечение [7, 8].

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений вторичной профилактики у пациентов с ХСН являются образовательные программы амбулаторного ведения, направленные на обучение самих пациентов [9, 10]. Эти программы включают в себя организацию специальных курсов для обучения пациентов, которые нацелены на повышение уровня их знаний о собственном заболевании, настороженности о потенциальных рисках и привитие навыков самоконтроля и самопомощи.

Решение этих вопросов служит повышению эффективности лечения пациентов с осложненными формами сердечно-сосудистых заболеваний и улучшению качества жизни, что является одной из основных задач здравоохранения. На основании вышеизложенного необходимо проведение научных исследований, направленных на совершенствование принципов профилактики, диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом патогенетических механизмов постоянного прогрессирования хронической сердечной недостаточности совершенствование организации медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью путем открытия Центра контроля за пациентами на амбулаторном этапе.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Самаркандского областного филиала Республиканского специализированного кардиологического научно-практического медицинского центра. Обследовано 300 пациентов с хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК (по NYHA). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил от 55 до 60 лет ($58,8 \pm 1,98$ года). Общий состав пациентов, включенных в исследование, следующий: 164 мужчины (54,7%), 136 женщин (45,3%). В 1-й группе в Центре ХСН наблюдалось 150 пациентов, из них 84 (56%) мужчины, 66 (44%) женщин. Вторую группу составили 150 пациентов, из них 80 (53,3%) мужчин и 70 (46,7%) женщин.

Первичное обследование в обеих группах проводилось перед выпиской из стационара. Изучались демографические характеристики, этиология и симптомы ХСН, ХСН ФК, шкала Мориски – Грина, фракции выброса (ФВ). Оценивались инструментальные исследования, анализировались лабораторные показатели, фармакотерапия ХСН и сопутствующих заболеваний.

Всем пациентам после выписки было предложено амбулаторное наблюдение. В дальнейшем пациенты 1-й группы в количестве 150 человек находились под

наблюдением врача-кардиолога в Центре ХСН, где по графику (не реже 1 раза в 3 месяца при стабильном состоянии) бесплатно проводились консультации врачом-кардиологом, параллельный активный сестринский контроль (телефонные звонки) – 1 раз в месяц. В течение 1 года наблюдения обязательными считались 4 посещения.

Повторная госпитализация в стационар пациентов, наблюдаемых в амбулаторном Центре ХСН, осуществлялась в случае развития ОДСН на машине скорой помощи или по направлению врача-кардиолога.

Пациенты, наблюдавшиеся в амбулаторно-поликлиническом учреждении (АПУ) по месту жительства, т. е. пациенты 2-й группы в количестве 150 человек, при ухудшении состояния направлялись в стационар и далее наблюдались у врача первичного звена. Данные этих пациентов были изучены по амбулаторной карте.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных пакетов Statistica 10.0 (Stat Soft) и SPSS Statistics 23.0 (IBM). Результаты представлены в виде $m \pm \sigma$ или Me (Q25; Q75) в зависимости от вида распределения. Проверку нормальности распределения выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значения относительного риска определяли с учетом 95% доверительного интервала (ДИ). При анализе значимости различий между группами использовали t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 Пирсона или U-критерий Манна – Уитни. Качество прогностической модели оценивали при помощи ROC-анализа, чувствительности, специфичности и предиктивной точности. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принималось 0,05. Проведение исследования регулировалось стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

По встречаемости ХСН, АГ (96% в 1-й группе, 92% во 2-й группе), ИБС (84% в 1-й группе, 88% во 2-й группе), постоянная форма фибрилляции (22% в 1-й группе, 24% во 2-й группе) занимали первое место (рис. 1).

Кроме того, отмечались ПИКС (28% в 1-й группе, 24% во 2-й группе), анемия (16% в 1-й группе, 12% во 2-й группе), ХОБЛ (15,3% в 1-й группе, 12% во 2-й группе) и СД 2-го типа. Следующее место занял сахарный диабет 2-го типа (24% в 1-й группе, 23,3% во 2-й группе).

Распределение пациентов по ФК ХСН: II ФК – 25,3% в 1-й группе, 26% – во 2-й группе, IV ФК – 29,4% в 1-й группе, 32,0% – во 2-й группе, что статистически значимо не отличалось (рис. 2).

Как видно из приведенного рис. 2, при распределении пациентов по ФК ХСН в обеих группах, выбранных для исследования, ХСН III ФК преобладала в обеих группах: 45,3% в 1-й группе и 42% во 2-й группе.

Обследование групп по ФВ: 52% пациентов с СН с низкой ФВ в 1-й группе, 56% пациентов – во 2-й группе. Пациенты с СН с промежуточной или умеренно сниженной ФВ наблюдались чаще во 2-й группе (24,0%), чем в 1-й группе (20%). Пациенты с СН с сохраненной ФВ составили 28,0% в 1-й группе и 20,0% во 2-й группе (рис. 3).

Приверженность пациентов наблюдению в Центре ХСН считалась высокой при 4 обязательных посещениях в течение года. В 1-й группе максимальное количество посещений, зафиксированное у каждого пациента за 1 год наблюдения, включая

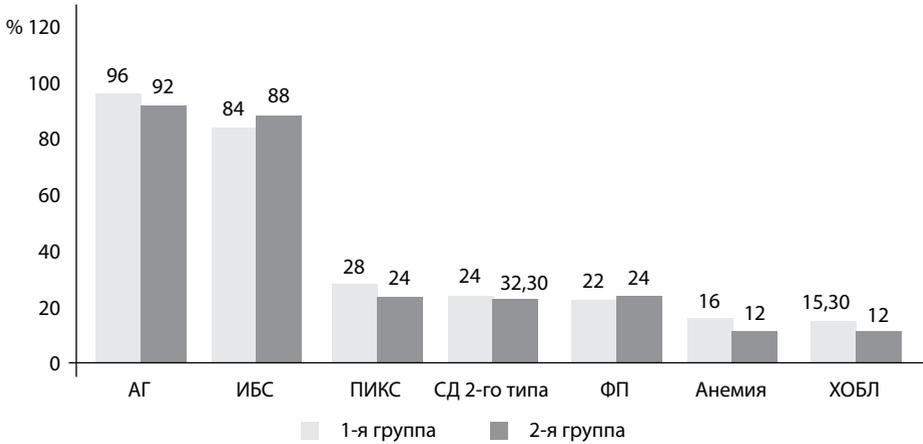


Рис. 1. Распределение причин, приводящих к ХСН, у пациентов 1-й и 2-й групп

Примечание: $P > 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

Fig. 1. Distribution of causes leading to CHF in patients selected for the study

Note: $P > 0.05$ between 1st and 2nd group.

обязательные, в среднем составило 5–6. Показатели при наблюдении через 6 месяцев и отдаленно через 1 год: из 150 пациентов 1-й группы, находившихся под строгим наблюдением Центра ХСН, через 1 год умерли 9 ($n=141$), а из находившихся под наблюдением в АПУ по месту жительства (2-я группа) – 21 ($n=129$).

Через 6 месяцев наблюдения за пациентами Центра ХСН: II ФК – 42,0% (χ^2 6,13; P 6,13; ОШ 0,54; ДИ 0,33–0,88), III ФК – 38,7% (χ^2 2,71; P 0,10; ОШ 1,47; ДИ 0,93–2,34) и IV ФК – 19,3% (χ^2 0,60; P 0,437; ОШ 1,47; ДИ 0,93–2,34). Благодаря строгому

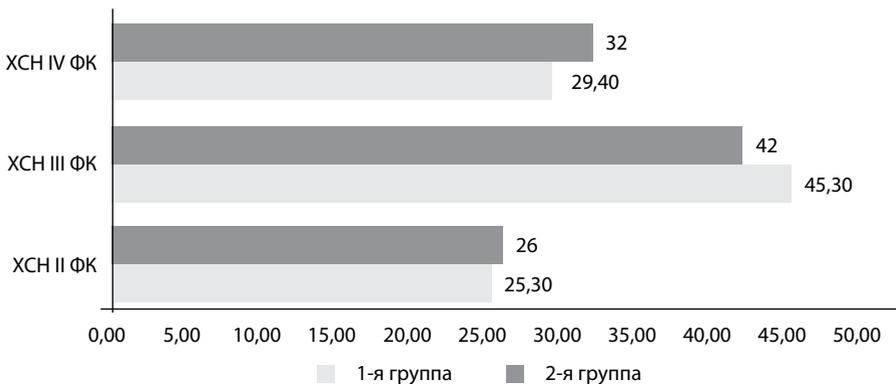


Рис. 2. Распределение пациентов 1-й и 2-й групп по ФК ХСН

Примечание: $P > 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

Fig. 2. Distribution of groups 1 and 2 patients by CHF FC data

Note: $P > 0.05$ between 1st and 2nd group.

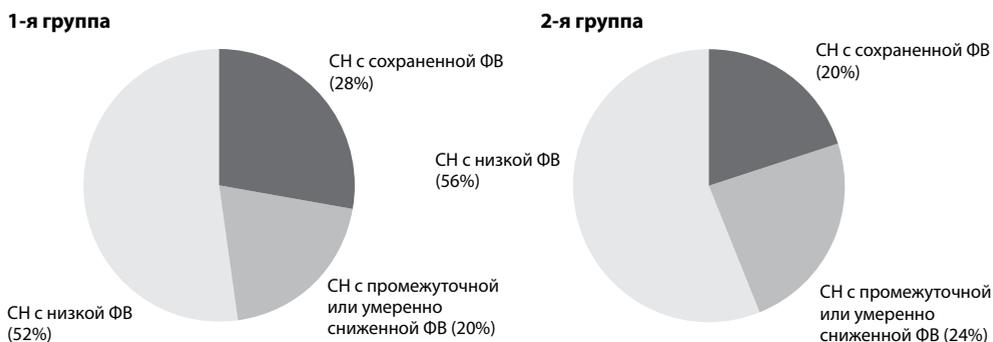


Рис. 3. Распределение пациентов 1-й и 2-й групп по ФВ исходно

Примечание: $P > 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

Fig. 3. Distribution of groups 1 and 2 patients by EF at baseline

Note: $P > 0.05$ between 1st and 2nd group.

контролю за состоянием здоровья пациентов были улучшены почти все контрольные параметры.

Параметры пациентов с ХСН, находившихся на диспансерном наблюдении в семейной поликлинике по месту жительства 2-й группы: II ФК – 14,0% (χ^2 0,27; P 0,604; ОШ 0,87; ДИ 0,53–1,45), III ФК – 43,3% (χ^2 0,12; P 0,725; ОШ 1,09; ДИ 0,69–1,72), IV ФК – 42,7% (χ^2 0,12; P 0,901; ОШ 1,03; ДИ 0,63–1,68). По результатам наблюдения в течение 6 месяцев у пациентов Центра ХСН значительно улучшилось качество жизни, тогда как у пациентов с ХСН, наблюдаемых в амбулатории по месту жительства, состояние оставалось практически на том же уровне и даже несколько ухудшалось (рис. 4).

Через 1 год в 1-й группе пациентов, которые наблюдались в Центре ХСН: II ФК – 52,5% (χ^2 12,02; P 0,001; ОШ 0,44; ДИ 0,28–0,71), III ФК – 33,3% (χ^2 3,51; P 0,61; ОШ 1,60; ДИ 0,98–2), IV ФК – 14,2% (χ^2 4,63; P 0,031; ОШ 1,87; ДИ 1,05–3,34). Во 2-й группе: II ФК – 15,5% (χ^2 0,56; P 0,453; ОШ 0,83; ДИ 0,51–1,35), III ФК – 31,8% (χ^2 0,13; P 0,723; ОШ 1,09; ДИ 0,68–1,73), IV ФК – 52,7% (χ^2 29,3%; P 0,706; ОШ 1,10; ДИ 0,67–1,80).

Через 1 год наблюдения положительное течение заболевания составило 94,0% в 1-й группе и 86,0% во 2-й группе (ОШ=6,0; 95% ДИ 3,21–11,22; $p_{1/2} < 0,001$).

Сердечно-сосудистая смертность была статистически значимо ниже в 1-й группе – 2,7% по сравнению со 2-й группой – 5,0% (ОШ=1,0; 95% ДИ 0,06–16,14; $p_{1/2} < 0,001$). При анализе смертности от ССЗ между группами были обнаружены статистически значимые различия в виде 9-кратного увеличения риска смертности от ССЗ во 2-й группе по сравнению с 1-й группой (рис. 5). Этот факт свидетельствует о том, что в 1-й группе своевременно были приняты эффективные меры по профилактике сердечно-сосудистой смерти. Риск смерти от ОДСН во 2-й группе был выше, чем в 1-й: в 1-й группе – 2,0%, во 2-й группе – 6,0% (ОШ=1,63; 95% ДИ 0,52–5,11; $p_{1/2} < 0,395$). Через 1 год наблюдения риск общей смертности (смерти от ССЗ и ССЗ) был выше во 2-й группе.

По представленным нами данным, открытие амбулаторного Центра ХСН в городе Самарканде предполагает строгий контроль за пациентами в течение всего периода после выписки из стационара, периодические звонки и общение с обученной

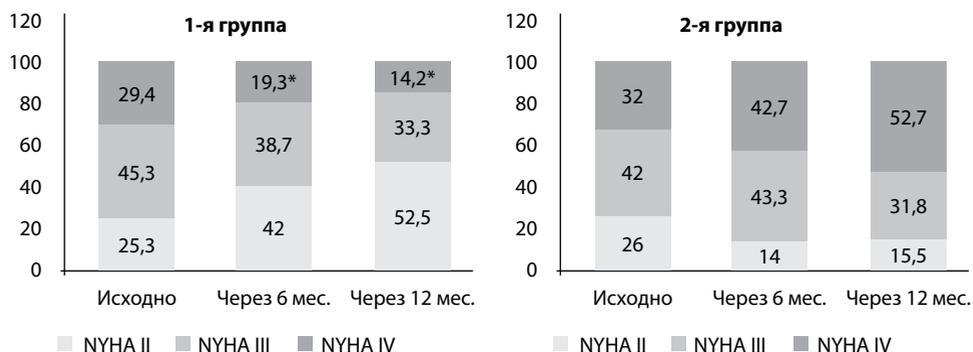


Рис. 4. Динамика распределения ХСН по функциональным классам (%) через 6 и 12 мес.

Примечание: * P<0,001 – достоверность различий между показателями исходно, через 6 и 12 мес.

Fig. 4. Trends in distribution of CHF by functional classes (%)

Note: *P<0.001 – significance of differences between indicators at baseline, after 6 and 12 months.

Сравнительный анализ приверженности пациентов по шкале Мориски – Грина исходно и через 1 год
Comparative analysis of patients' adherence according to the Morisky – Green scale at baseline and in 1 year

Показатель приверженности	1-я группа	2-я группа	P
Исходно	5,54±0,12	4,87±0,13	>0,05
Через год	7,38±0,15	5,58±0,21	<0,01

Примечание: P – достоверность различий между группами.

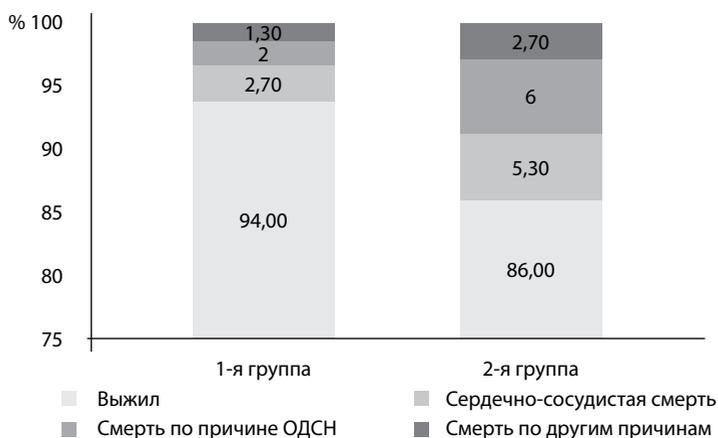


Рис. 5. Структура выживаемости и смертности в 1-й и 2-й группах в течение 1 года наблюдения

Примечание: P<0,001 – достоверность различий между показателями исходно, через 6 и 12 мес.

Fig. 5. Structure of survival and mortality in groups 1 and 2 during one year of follow-up

Note: P<0.001 – significance of differences between indicators at baseline, after 6 and 12 months.

квалифицированной медицинской сестрой не реже 1 раза в 1 месяц при стабильном состоянии, а при необходимости значительно чаще с консультацией грамотного врача-кардиолога. Параллельно с этим пациенты ведут дневник по контролю за своим состоянием, измеряют регулярно артериальное давление и свой вес. Контроль гемодинамических показателей, измерение толерантности к физическим нагрузкам в динамике, индивидуальный подбор режима физической активности, бессолевой диеты, титрация назначаемых пациентам препаратов улучшают общий статус пациентов с ХСН, значительно замедляют прогрессирование заболевания и, соответственно, продлевают жизнь и ее качество.

В настоящее время Центр ХСН является необходимым рабочим органом, осуществляющим наблюдение за пациентами с целью продления их жизни и улучшения ее качества. Наше исследование показало, что частота госпитализаций сводится к минимуму, количество койко-дней сокращается на 1,5–2,0 дня, значительно уменьшаются затраты государства на лечение соответствующих тяжелых пациентов, которые наблюдаются в амбулаторном Центре ХСН.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный пациент с ХСН характеризуется преобладанием АГ – 96%, ИБС – 84,5%, перенесенного ИМ – 28%, ФП – 22% и СД 2-го типа – 24% в структуре причин сердечной недостаточности как в Центре ХСН, так и в первичном амбулаторном звене. За последние 3 года заболеваемость ХСН выросла в 1,5 раза в Самаркандской области.

Летальность пациентов 2-й группы была в 2,5 раза выше, чем у пациентов 1-й группы. В частности у пациентов 1-й группы смерть от ССЗ составила 2,7%, а во 2-й группе – 5,3%, смерть от ОДСН в 1-й группе – 2,0%, а во 2-й группе – 5% ($p < 0,001$). Открытие Центра ХСН позволяет строго контролировать состояние пациентов, проводить титрацию препаратов, повышать приверженность к назначаемой терапии, проводить курсы обучения пациентов совместно с родственниками, вести дневник наблюдения индивидуально, что в целом дает возможность улучшить продолжительность и качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agababyan I.R., Ismoilova Yu.A. Efficiency of outpatient monitoring of patients with chronic heart failure. *Achievements of science and education*. 2022;2(82):99–103. (in Uzbek)
2. Agababyan, I., Yarasheva, Z. Effect of Percutaneous Coronary Intervention on Central Hemodynamic Parameters in Elderly Patients. *Kardiologija v Belarusi*. 2024;16(3):337–341. (in Russian)
3. Agababyan, I., Yarasheva, Z., Nasretidinova, M. The Importance of Echocardiography in the Detection of Early Chronic Heart Failure in Elderly Patients. *Kardiologija v Belarusi*. 2022;14(3):313–318. (in Russian)
4. Agababyan, I.R., Kobilova, N.A. Colchicine Effect on C-Reactive Protein Levels in Patients with Coronary Heart Disease after Myocardial Revascularization. *Kardiologija v Belarusi*. 2023;15(3):355–361. (in Russian)
5. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Heart failure with mid-range ejection fraction: are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity? *Kardiologija*. 2018;58(12S):4–10. (in Russian)
6. Aghababyan, I., Ismoilova, Y. Strategy for the Treatment of Chronic Heart Failure in a Specialized Hospital. *Kardiologija v Belarusi*. 2023;15(5):618–627. (in Russian)
7. Madigan E. A. et al. Rehospitalization in a national population of home health care patients with heart failure. *Health services research*. 2012;47(6):2316–2338. (in Russian)
8. Miyazaki D., et al. Risk factors with 30-day readmission and the impact of length of hospital stay on it in patients with heart failure: A retrospective observational study using a Japanese national database. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2023;259(2):151–162.
9. Pascual-Figal D.A., et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2017;240:265–270.
10. Tsao C.W., et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC: heart failure*. 2018;6(8):678–685.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.17.2.006>



Эфендиева Л.Г. ✉, Садыгова Т.А., Ибрагимова Ш.С., Керимова Э.З.
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Годовой статистический анализ обращаемости населения с сердечно-сосудистой патологией в сейсмически нестабильных зонах Азербайджана

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Эфендиева Л.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, написание текста; Садыгова Т.А. – редактирование статьи, подготовка текста; Ибрагимова Ш.С. – статистическая обработка данных; Керимова Э.З. – сбор литературы.

Подана: 15.01.2025

Принята: 16.04.2025

Контакты: mic_amu@mail.ru

Резюме

Цель. Оценить влияние сейсмической активности на заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями в сейсмически активных районах Азербайджана. Исследование было направлено на выявление корреляций между сейсмическими событиями и госпитализациями по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Данные были собраны из медицинских учреждений в сейсмически активных зонах Азербайджана в течение одного года. Исследование сосредоточено на взаимосвязи между сейсмическими параметрами (магнитудой и глубиной) и сердечно-сосудистой заболеваемостью. Для анализа связи между возникновением сейсмических событий и увеличением числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний были проведены статистические исследования.

Результаты. Анализ показал значительное увеличение числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в период сейсмических событий. Особенно это касалось пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых наблюдалось заметное ухудшение состояния после землетрясений. Наибольшие показатели госпитализаций были зафиксированы во время сейсмических событий с магнитудой 1,1–2,0 и глубиной менее 10 км.

Заключение. Сейсмическая активность оказывает явное влияние на заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями в сейсмически активных районах Азербайджана. Исследование подчеркивает необходимость разработки целенаправленных профилактических мер и планирования здравоохранения для учета повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений в периоды сейсмических событий.

Ключевые слова: сейсмическая активность, сердечно-сосудистые заболевания, магнитуда землетрясения, частота госпитализаций, глубина сейсмического процесса, Азербайджан, общественное здравоохранение

Afandiyeva L. ✉, Sadigova T., Ibrahimova Sh., Kerimova E.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Annual Statistical Analysis of Cardiovascular Morbidity in Seismically Unstable Zones of Azerbaijan

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Afandiyeva L. – study concept and design, material collection, writing; Sadigova T. – text editing, text preparation for publication; Ibrahimova Sh. – data statistical processing; Kerimova E. – literature review.

Submitted: 15.01.2025

Accepted: 16.04.2025

Contacts: mic_amu@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the impact of seismic activity on medical aid appealability among the population of seismically active regions of Azerbaijan due to cardiovascular diseases.

Materials and methods. Data were collected from healthcare institutions in Azerbaijan's seismically active zones over the course of one year. The study focused on correlations between seismic parameters (magnitude and depth) and cardiovascular morbidity. Statistical analyses were conducted to examine the association between seismic events the occurrence and increased hospitalizations for cardiovascular diseases.

Results. The analysis revealed a significant rise in hospitalizations for cardiovascular diseases during seismic events. Specifically, patients with pre-existing cardiovascular conditions exhibited a notable increase in symptoms following earthquakes. The highest rates of hospitalizations were observed during seismic events with a magnitude of 1.1–2.0 and depths less than 10 km.

Conclusion. Seismic activity has a clear impact on cardiovascular morbidity in Azerbaijan's seismically active regions. The study highlights the need for targeted preventive measures and healthcare planning to address the increased risk of cardiovascular complications during seismic events.

Keywords: seismic activity, cardiovascular diseases, hospital admissions, earthquake magnitude, depth of seismic process, Azerbaijan, public health

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия внимание мировой научной общественности все больше концентрируется на исследовании биологических последствий воздействия сверхмалых, но интенсивных неблагоприятных факторов среды обитания человека. Эта проблема приобретает глобальный характер и признана актуальной в контексте изучения механизмов адаптации и устойчивости биосистем к экстремальным условиям окружающей среды [1–3]. Особый интерес вызывает ситуация в Азербайджане, расположенном в пределах центральной части Средиземноморского подвижного пояса – одной из наиболее активных тектонических зон мира. Сейсмическая активность региона определяется взаимодействием Аравийской и Евразийской литосферных плит, что обуславливает сложные геологические процессы. Средиземноморский пояс характеризуется высокой сейсмичностью, активным современным



магматизмом, грязевым вулканизмом и широким развитием оползневых процессов, что в значительной степени влияет на геологическое и экологическое состояние региона [4]. Азербайджан и прилегающая акватория Каспийского моря являются частью этой активной зоны и относятся к сейсмически напряженным регионам. Здесь периодически фиксируются сильные, ощутимые землетрясения, которые вызывают активизацию природных процессов, особенно пароксизмов грязевых вулканов, как на суше, так и на море. Эти процессы имеют не только геологическое, но и большое биологическое значение, оказывая влияние на экосистемы региона и жизнедеятельность человека [5]. Историческая летопись землетрясений в Азербайджане насчитывает более полутора тысяч лет, начиная с первого упоминания в 427 г. Наиболее сейсмически активными являются районы южного склона восточной части Большого Кавказа (Шамахинская зона), северного склона Малого Кавказа (район Гянджи) и Талышской зоны, являющейся продолжением Малого Кавказа на юго-востоке страны. Именно в этих областях сосредоточено большинство зарегистрированных землетрясений, что обусловлено их сложной тектонической структурой и динамикой активных геологических процессов [6].

Таким образом, уникальное географическое и тектоническое положение Азербайджана делает его идеальной природной лабораторией для изучения влияния сейсмических и других геодинамических факторов на окружающую среду и здоровье человека. Комплексный подход к изучению этих процессов важен не только для понимания механизмов адаптации биосистем, но и для разработки мер по снижению экологических и социальных рисков в условиях высокой сейсмической активности.

Несмотря на интенсивные сейсмические процессы, влияние факторов внешней среды на организм человека, особенно на состояние больных, остается недостаточно изученным. Исследования показывают, что в периоды сейсмической активности наблюдается значительный рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а в отдельные дни показатели увеличиваются почти на 100%. Это подчеркивает необходимость углубленного изучения взаимосвязи между сейсмическими явлениями и состоянием здоровья, особенно в группах риска, характеризующихся повышенной сейсмочувствительностью [7].

Реализация исследований, направленных на выявление таких групп в различных регионах Азербайджана, позволит разработать эффективные профилактические программы. Эти программы должны быть нацелены на предупреждение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний путем прогнозирования неблагоприятных для данного контингента условий, связанных с экологическими и сейсмическими факторами. Планирование профилактических мер должно основываться на точных прогнозах типов эколого-сейсмической обстановки, которые представляют потенциальную угрозу здоровью населения.

Комплексный подход предполагает разработку и внедрение организационных, информационно-аналитических, лечебно-профилактических и образовательных мероприятий. Эти меры направлены на оптимизацию системы сейсмологически обусловленной терапевтической помощи в Азербайджане. Необходимо совершенствование механизмов мониторинга и прогнозирования, улучшение осведомленности населения и медицинских специалистов, а также развитие инфраструктуры здравоохранения для реагирования на возможные последствия сейсмических воздействий.

Сердечно-сосудистая система как одна из наиболее реактивных систем организма играет ключевую роль в адаптации к экстремальным условиям. Под влиянием сейсмических факторов изменяется тонус сосудов, реологические свойства крови, а также нарушается баланс между свертывающей и противосвертывающими системами [8]. Эти изменения требуют пристального внимания, так как их своевременная диагностика и коррекция могут значительно снизить риск осложнений. Таким образом, создание эффективной системы терапевтической помощи, связанной с сейсмическими факторами, является неотъемлемой частью стратегии по укреплению общественного здоровья в Азербайджане.

Решение вопросов, связанных с влиянием сейсмических факторов на здоровье человека, требует глубокого изучения региональных особенностей сеймотектоники и анализа геолого-геофизических данных. Это исследование должно учитывать влияние данных факторов как на здоровых, так и на больных людей.

В рамках данной работы нами были изучены показатели обращаемости пациентов из 3 сейсмически активных зон Азербайджана: Исмаиллы, Шеки и Ленкорани. Город Исмаиллы расположен на высоте около 3629 м над уровнем моря, город Шеки – на высоте 500–850 м, а город Ленкорань находится на уровне моря. Эти зоны отличаются не только географическими, но и климатическими и геологическими особенностями, что позволяет провести более глубокий анализ их влияния на здоровье населения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние сейсмической активности на заболеваемость сердечно-сосудистыми болезнями в сейсмически активных районах Азербайджана. Исследование было направлено на выявление корреляций между сейсмическими событиями и госпитализациями по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2017 г. из телеметрических станций была получена сейсмологическая информация, которая включала обзор сейсмического режима республики, сведения о распределении сейсмических волн, динамике сейсмических процессов, интенсивности землетрясения, магнитуде и т. д.

При анализе обращений в амбулатории и стационар оценивалось их число, причины, распределение по полу, возрасту, также устанавливалась взаимосвязь с магнитудой землетрясений, глубиной эпицентра и сейсмологической активностью. Клинический материал обрабатывался с помощью статистических программ с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки, коэффициента вариации, корреляции, показателей различий – критерия Стьюдента. Для анализа количественных данных использовался критерий Краскела – Уоллиса с целью проверки различий между несколькими независимыми выборками. Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) применялся для оценки различий средних значений между группами при условии нормального распределения данных. Для оценки взаимосвязи между категориальными переменными рассчитывались отношение рисков (Relative Risk, RR) и коэффициент шансов (Odds Ratio, OR) с соответствующими 95% доверительными интервалами. Для повышения точности и минимизации смещения при оценке параметров использовалась эффективная инклюзивная функция (EIF). Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обращаемость пациентов в зависимости от пола, сопутствующих болезней, месяцев обращения, возраста, наличия или отсутствия землетрясений, магнитуды и глубины сейсмического процесса

Суммарная обращаемость среди мужчин составила 63,3%, а среди женщин – 36,7%. Пациентов с сопутствующими болезнями было больше (59,9%), чем без них (40,1%). Среди причин обращения чаще всего отмечались острый коронарный синдром (ОКС) – 38,1%, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 26,1%, разные причины (РП) – 18,6%, гипертонический криз (ГК) – 10,2%, сердечная недостаточность (СН) – 7,0%.

Обращаемость была больше в Шекинском районе (47,7%), далее в Ленкоранском районе (28,4%) и Исмаиллинском районе (23,9%).

В январе обращаемость составила 12,5%, в апреле – 9,7%, в марте – 9,0%, в мае – 8,8%, в октябре – 8,6%, в июне – 8,4%, в феврале – 8,2%, в ноябре – 7,5%, в августе – 7,4%, в декабре – 7,3%, в июле – 6,6%.

Обращаемость чаще наблюдалась в возрасте 50–59 лет – 35,4%, далее в возрасте 60–69 лет – 25,6%, в 70–79 лет – 9,4%, в 40–49 лет – 8,7%, в 80–89 лет – 6,3%, в 10–19 лет – 5,1%, в 30–39 лет – 4,0%, в 20–29 лет – 3,3%, в 0–9 лет – 2,0% (рис. 1).

В дни подземных толчков обращений было 878 (67,9%), в дни их отсутствия – 415 (32,1%).

Количество обращений в отсутствие землетрясений составило 32,1%, при магнитуде 1,1–2,0 – 40,4%, 0,1–1,0 – 15,6%, 2,1–3,0 – 10,4%, 3,1–4,0 – 0,9%, более 4 – 0,5%.

Глубина сейсмического процесса также имеет большое значение, в частности, при отсутствии сейсмического процесса обращаемость составила 32,1%, при глубине процесса 11–20 км – 22,8%, при 21–30 км – 18,7%, при менее 10 км – 11,9%, при 31–40 км – 9,6%, при более чем 40 км – 4,9%.

Общая обращаемость в стационар в зависимости от месяцев обращения и пола, сопутствующих болезней, причин обращений, возраста

Обращаемость с последующей госпитализацией по всем месяцам больше среди мужчин, чем среди женщин, в частности в январе – 60,2%, феврале – 62,3%,

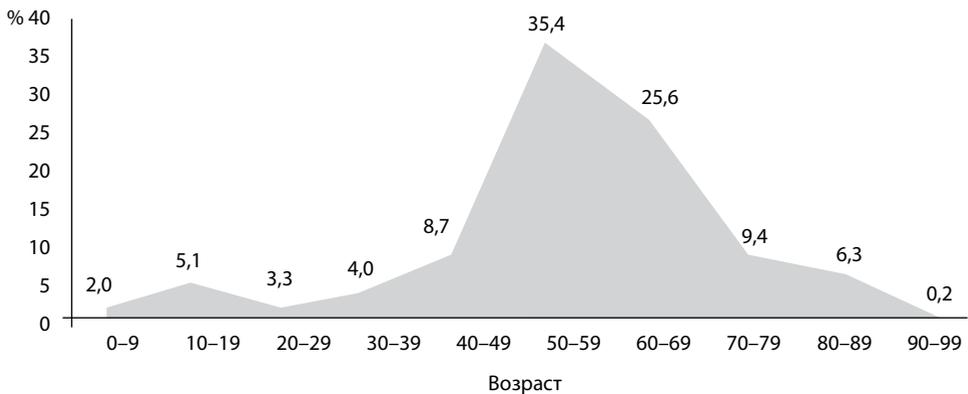


Рис. 1. Возраст обратившихся в стационар пациентов
Fig. 1. Age of patients admitted to hospitals

марте – 59,8%, апреле – 68,0%, мае – 63,2%, июне – 62,4%, июле – 75,3%, августе – 63,5%, сентябре – 67,5%, октябре – 64,9%, ноябре – 64,9%, декабре – 51,8%.

В возрастном аспекте обращаемость населения по месяцам демонстрирует устойчивое преобладание пациентов в возрасте 50–59 лет, которые составляют от 27,3% (в сентябре) до 50,9% (в феврале). Вторую позицию занимают пациенты 60–69 лет с долей от 15,1% (в феврале) до 30,9% (в ноябре). Возрастные группы 70–79 и 80–89 лет имеют значительно меньшую долю, находящуюся в пределах 5,3–13,2%. Возрастная категория 40–49 лет варьирует от 7,1% до 14,3%, тогда как пациенты 30–39 лет практически не превышают 7,8%.

Наибольший процент обращаемости среди возрастной группы 50–59 лет, вероятно, связан с пиковой активностью трудоспособного возраста в сочетании с нарастанием хронических заболеваний. В возрастной группе 60–69 лет большая доля обращаемости обусловлена увеличением числа сопутствующих заболеваний, характерных для этой возрастной категории. Малая доля обращений в категориях 70+ может объясняться ограниченным доступом к медицинской помощи или социальной изоляцией.

Общая обращаемость в стационар в зависимости от пола и сопутствующих болезней, причин обращений, возраста

При гендерном анализе пациентов с сопутствующими болезнями обращаемость среди обоих полов была следующая: среди мужчин – 58,5% с сопутствующими болезнями и 41,5% – без, среди женщин – 62,2 и 37,8% соответственно. Статистически достоверно ($p < 0,001$) у мужчин чаще наблюдался ОКС (44,1%), далее ОНМК (21,7%), разные причины (19,7%), СН (7,4%) и ГК (7,1%) (рис. 2). У женщин большую долю составило ОНМК (33,5%), далее ОКС (27,6%), разные причины (16,9%), ГК (15,6%) и СН (6,3%).

Статистически достоверно ($p < 0,001$) мужчины чаще обращались в возрасте 50–59 лет (36,3%), далее в 60–69 лет (25,8%), 40–49 лет (8,2%), 70–79 лет (7,8%), 10–19 лет (7,6%), 80–89 лет (4,5%), 20–29 лет (3,9%) и 30–39 лет (3,8%); женщины – в 50–59 лет (34,0%), 60–69 лет (25,3%), 70–79 лет (12,2%), 40–49 лет (9,5%), 80–89 лет (9,3%), 30–39 лет (4,4%), 20–29 лет (2,3%), 0–9 лет (2,1%) и 10–19 лет (0,8%) (табл. 1).

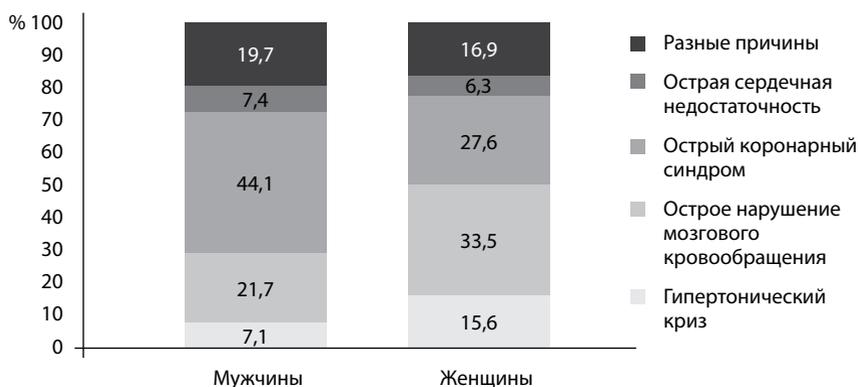


Рис. 2. Причины обращений пациентов в зависимости от пола
Fig. 2. Reasons for patients' visits depending on gender

Таблица 1
Обращаемость пациентов разного пола в зависимости от сопутствующих болезней, основных болезней, возраста
Table 1
Medical aid appealability of patients of different genders depending on comorbidities, underlying diseases, and age

Параметры		Пол				Статистическая значимость
		мужской		женский		
		N	%	N	%	
Сопутствующие болезни	нет	340	41,5	179	37,8	$\chi^2=1,757$ $p=0,185$
	есть	479	58,5	295	62,2	
Основные болезни	ГК	58	7,1	74	15,6	$\chi^2=60,575$ $p<0,001$
	ОНМК	178	21,7	159	33,5	
	ОКС	361	44,1	131	27,6	
	СН	61	7,4	30	6,3	
	РП	161	19,7	80	16,9	
Возраст	0–9	16	2,0	10	2,1	$\chi^2=48,561$ $p<0,001$
	10–19	62	7,6	4	0,8	
	20–29	32	3,9	11	2,3	
	30–39	31	3,8	21	4,4	
	40–49	67	8,2	45	9,5	
	50–59	297	36,3	161	34,0	
	60–69	211	25,8	120	25,3	
	70–79	64	7,8	58	12,2	
	80–89	37	4,5	44	9,3	
	90–99	2	0,2	0	0,0	
≥100	0	0,0	0	0,0		

Общая обращаемость в стационар в зависимости от причин обращений и пола, сопутствующих болезней, возраста

Статистически достоверно ($p<0,001$) у женщин чаще наблюдался ГК (56,1%), а мужчин было больше с ОНМК (52,8%), ОКС (73,4%), СН (67,0%) и разными причинами (66,8%) (табл. 2).

Среди различных групп с сопутствующими болезнями статистически достоверно было больше пациентов ($p<0,001$) с ГК (81,8%), далее с ОКС (63,8%), с разными причинами (77,2%), при этом больше пациентов без сопутствующих болезней было среди обследованных с ОНМК (62,6%) и СН (56,0%).

Анализ возрастной структуры обращаемости пациентов по медицинским показаниям выявил статистически достоверные различия ($p<0,001$). Среди пациентов с ГК наибольшую долю составили люди в возрасте 50–59 лет (33,3%) и 60–69 лет (29,5%). Меньше обращений зарегистрировано в возрасте 70–79 лет (12,1%) и старше 80 лет (5,3%). Аналогичная тенденция отмечена при ОНМК: преобладают пациенты 50–59 лет (39,8%) и 60–69 лет (27,0%), тогда как доля старших возрастов не превышает 13,1%.

При ОКС наибольший процент обращений зафиксирован среди групп 50–59 лет (44,9%) и 60–69 лет (28,7%). Среди пациентов с СН доминирует группа 60–69 лет (41,8%), что объясняется прогрессированием хронических заболеваний сердца с возрастом.

Таблица 2
Причины обращаемости в стационар в зависимости от пола, сопутствующих болезней, возраста
Table 2
Reasons for hospitalization depending on gender, concomitant diseases, age

Параметры		Основные болезни										Статистическая значимость
		ГК		ОНМК		ОКС		СН		РП		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Пол	муж	58	43,9	178	52,8	361	73,4	61	67,0	161	66,8	$\chi^2=60,575$ p<0,001
	жен	74	56,1	159	47,2	131	26,6	30	33,0	80	33,2	
Сопутств. болезни	нет	24	18,2	211	62,6	178	36,2	51	56,0	55	22,8	$\chi^2=140,187$ p<0,001
	есть	108	81,8	126	37,4	314	63,8	40	44,0	186	77,2	
Возраст	0–9	5	3,8	3	0,9	0	0,0	0	0,0	18	7,5	$\chi^2=478,841$ p<0,001
	10–19	5	3,8	4	1,2	2	0,4	0	0,0	55	22,8	
	20–29	2	1,5	1	0,3	6	1,2	0	0,0	34	14,1	
	30–39	6	4,5	9	2,7	12	2,4	4	4,4	21	8,7	
	40–49	8	6,1	30	8,9	53	10,8	5	5,5	16	6,6	
	50–59	44	33,3	134	39,8	221	44,9	18	19,8	41	17,0	
	60–69	39	29,5	91	27,0	141	28,7	38	41,8	22	9,1	
	70–79	16	12,1	44	13,1	35	7,1	12	13,2	15	6,2	
	80–89	7	5,3	21	6,2	22	4,5	13	14,3	18	7,5	
	90–99	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,1	1	0,4	
≥100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		

Интерес вызывает большая доля обращений в группе 10–19 лет (22,8%) по разным причинам, что может указывать на увеличение числа подростковых патологий или повышенную медицинскую настороженность родителей.

Данные подчеркивают важность профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в возрасте 50–69 лет, а также необходимость лучшей доступности медицинской помощи для старшего возраста (70+) (рис. 3).

Общая обращаемость в стационар в зависимости от возраста и сопутствующих болезней, пола, причин обращений

Анализ обращаемости в возрастных группах выявил статистически значимые различия (p<0,001). У мужчин преобладали обращения в большинстве возрастных категорий, особенно в группах 10–19 лет (93,9%) и 20–29 лет (74,4%), тогда как среди женщин максимальная доля обращений отмечена в возрасте 80–89 лет (54,3%).

В группе пациентов с сопутствующими заболеваниями высокая частота обращений наблюдалась у детей до 9 лет (92,3%) и подростков 10–19 лет (72,7%). В возрасте до 40 лет большая часть обращений связана с сопутствующими болезнями: 83,3% у подростков 10–19 лет и 79,1% у молодых людей 20–29 лет. Начиная с 40 лет, увеличивается доля случаев острых состояний, таких как ОКС (47,3% в 40–49 лет) и ОНМК (26,8%).

С возрастом увеличивается доля пациентов с хроническими заболеваниями, такими как СН, особенно у людей старше 70 лет. У пациентов 90–99 лет обращения с СН и разными причинами составляют по 50%. В группе 80–89 лет также выделяются случаи ОКС (27,2%), ОНМК (25,9%) и СН (16%).

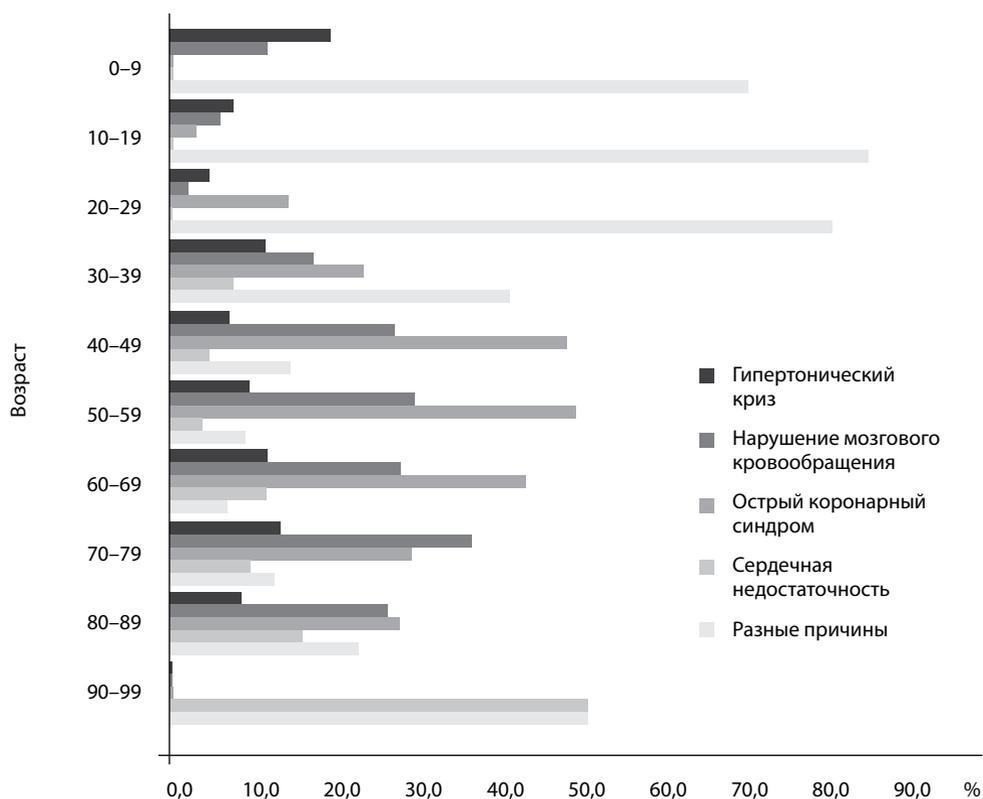


Рис. 3. Причины обращаемости в стационар в зависимости от возраста
Fig. 3. Reasons for hospitalization depending on age

Обращаемость пациентов в дни наличия и отсутствия землетрясений в зависимости от пола, возраста, сопутствующих болезней и причин болезни

В дни отсутствия землетрясений и в дни регистрации землетрясений обращаемость среди мужчин была практически одинаковой (65,1% и 62,5% соответственно), это же касается и женщин – 34,9% и 37,5% соответственно (табл. 3). В отсутствие толчков обращаемость преобладала среди пациентов 50–59 лет (31,8%), далее 60–69 лет (27,5%) и 70–79 лет (12,8%), в дни землетрясений – в возрасте 50–59 лет (37,1%), 60–69 лет (24,7%), 40–49 лет (9,2%). В дни отсутствия землетрясений превалировала обращаемость лиц без сопутствующих болезней (53,7%), нежели с их наличием (46,3%); в дни регистрации толчков, напротив, выше была обращаемость лиц с сопутствующими болезнями (66,3% против 33,7%). В дни наличия и отсутствия землетрясений причины обращения были одинаковыми: в дни землетрясений – ОКС (37,7%), ОНМК (25,6%), разные причины (20,2%), ГК (10,3%) и СН (6,3%), в отсутствие толчков – ОКС (38,8%), ОНМК (27,0%), разные причины (15,4%), ГК (10,1%) и СН (8,7%).

Таблица 3

Обращаемость в дни землетрясения и в его отсутствие в зависимости от пола, возраста, основных и сопутствующих болезней

Table 3

Medical aid appealability rate on earthquake and other days depending on gender, age, underlying diseases and comorbidities

Параметры		Землетрясение				Статистическая значимость
		нет		есть		
		N	%	N	%	
Пол	муж	270	65,1	549	62,5	$\chi^2=0,778$ $p=0,378$
	жен	145	34,9	329	37,5	
Возраст	0–9	7	1,7	19	2,2	$\chi^2=21,073$ $p=0,012$
	10–19	28	6,7	38	4,3	
	20–29	14	3,4	29	3,3	
	30–39	9	2,2	43	4,9	
	40–49	31	7,5	81	9,2	
	50–59	132	31,8	326	37,1	
	60–69	114	27,5	217	24,7	
	70–79	53	12,8	69	7,9	
	80–89	27	6,5	54	6,2	
90–99	0	0,0	2	0,2		
≥100	0	0,0	0	0,0		
Сопутств. болезни	нет	223	53,7	296	33,7	$\chi^2=47,016$ $p<0,001$
	есть	192	46,3	582	66,3	
Основные болезни	ГК	42	10,1	90	10,3	$\chi^2=6,014$ $p=0,198$
	ОНМК	112	27,0	225	25,6	
	ОКС	161	38,8	331	37,7	
	СН	36	8,7	55	6,3	
	РП	64	15,4	177	20,2	

Обращаемость в зависимости от пола, возраста, сопутствующих болезней и причин в сейсмически нестабильных районах

Как видно из результатов исследования, во всех 3 районах обратившиеся за медицинской помощью в большинстве были мужчинами, в частности в Исмаиллинском районе их обратилось 58,9%, в Ленкоранском – 66,2%, в Шеки – 63,9% (табл. 4).

В возрастном аспекте распределение по районам было следующим: в Исмаиллинском районе преобладали обратившиеся в возрасте 50–59 лет (29,1%), далее – в 60–69 лет (20,4%), 70–79 лет (9,4%), 10–19 и 40–49 лет (по 8,4%); в Ленкоранском районе – 50–59 лет (48,8%), 60–69 лет (23,2%), 40–49 лет (10,9%); в Шеки – в 50–59 лет (30,6%), 60–69 лет (29,7%), 70–79 лет (11,8%). В Исмаиллинском районе обратившиеся, имеющие сопутствующие болезни, составили 99,0%, в Ленкоранском районе – 35,7%, а в Шекинском преобладали обратившиеся без сопутствующих болезней (69,5%).

В Исмаиллинском районе с разными причинами обратились 35,3%, с ГК 29,1%, с ОКС 23,0%, с ОНМК 10,7% и с СН 1,9%. В Ленкоранском районе пациенты с ОКС составили 44,1%, с ОНМК 35,7%, с разными причинами 12,8%, с СН 6,5%, с ГК 0,8%. В Шекинском районе пациентов с ОКС было 42,0%, с ОНМК 28,0%, с разными причинами 13,8%, с СН 9,9% и с ГК 6,3%.

Таблица 4
Региональная обращаемость в зависимости от пола, возраста, основных и сопутствующих болезней
Table 4
Regional appealability rate depending on gender, age, underlying diseases and comorbidities

Параметры		Районы						Статистическая значимость
		Исмаиллы		Ленкорань		Шеки		
		N	%	N	%	N	%	
Пол	муж	182	58,9	243	66,2	394	63,9	$\chi^2=3,999$ $p=0,135$
	жен	127	41,1	124	33,8	223	36,1	
Возраст	0–9	25	8,1	0	0,0	1	0,2	$\chi^2=155,782$ $p<0,001$
	10–19	26	8,4	5	1,4	35	5,7	
	20–29	14	4,5	9	2,5	20	3,2	
	30–39	19	6,1	15	4,1	18	2,9	
	40–49	26	8,4	40	10,9	46	7,5	
	50–59	90	29,1	179	48,8	189	30,6	
	60–69	63	20,4	85	23,2	183	29,7	
	70–79	29	9,4	20	5,4	73	11,8	
	80–89	17	5,5	14	3,8	50	8,1	
	90–99	0	0,0	0	0,0	2	0,3	
≥100	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Сопутств. болезни	нет	3	1,0	112	30,5	404	65,5	$\chi^2=376,308$ $p<0,001$
	есть	306	99,0	255	69,5	213	34,5	
Причины болезни	ГК	90	29,1	3	0,8	39	6,3	$\chi^2=294,788$ $p<0,001$
	ОНМК	33	10,7	131	35,7	173	28,0	
	ОКС	71	23,0	162	44,1	259	42,0	
	СН	6	1,9	24	6,5	61	9,9	
	РП	109	35,3	47	12,8	85	13,8	

Обращаемость пациентов в зависимости от глубины сейсмического процесса и пола, возраста, сопутствующих болезней и причин обращений

При анализе глубины сейсмического процесса и пола обратившихся за медицинской помощью мы получили следующие результаты: при отсутствии сейсмического процесса обратились 65,1% мужчин и 34,9% женщин, при глубине менее 10 км 63,6% мужчин и 36,4% женщин, при 11–20 км 63,4% мужчин и 36,6% женщин, при 21–30 км 59,1% мужчин и 40,9% женщин, при 31–40 км 64,5% мужчин и 35,5% женщин, при глубине более 40 км 65,1% мужчин и 34,9% женщин (табл. 5).

Мужчины составляют большинство при всех глубинах сейсмического процесса, их доля варьирует от 59,1% до 65,1%. Женщины обращаются в меньшей степени (34,9–40,9%), однако их доля увеличивается при глубине процесса 21–30 км. При этом статистически значимых различий по полу не выявлено ($\chi^2=2,573$, $p=0,766$).

Наибольшая обращаемость зарегистрирована у пациентов в возрасте 50–59 лет (31,8–44,4%). Также значительную долю обращений составляют пациенты 60–69 лет (25,2–27,5%). Меньшую долю составляют дети и подростки, хотя при процессе на глубине ≤ 10 км их обращаемость немного возрастает. В возрастных группах пожилых (70–79 и 80–89 лет) обращения регистрируются реже, особенно при больших глубинах.

Таблица 5

Обращаемость при различных глубинах сейсмического процесса в зависимости от пола, возраста, основных и сопутствующих болезней

Table 5

Medical aid appealability rate at different depths of the seismic process depending on gender, age, underlying diseases and comorbidities

Параметры		Глубина сейсмического процесса												Статистическая значимость
		нет		≤10 км		11–20 км		21–30 км		31–40 км		>40 км		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Пол	муж	270	65,1	98	63,6	187	63,4	143	59,1	80	64,5	41	65,1	$\chi^2=2,573$ $p=0,766$
	жен	145	34,9	56	36,4	108	36,6	99	40,9	44	35,5	22	34,9	
Сопутств. болезни	нет	223	53,7	19	12,3	123	41,7	96	39,7	41	33,1	17	27,0	$\chi^2=88,905$ $p<0,001$
	есть	192	46,3	135	87,7	172	58,3	146	60,3	83	66,9	46	73,0	
Возраст	0–9	7	1,7	9	5,8	2	0,7	2	0,8	5	4,0	1	1,6	$\chi^2=66,716$ $p=0,019$
	10–19	28	6,7	6	3,9	13	4,4	11	4,5	6	4,8	2	3,2	
	20–29	14	3,4	7	4,5	13	4,4	6	2,5	2	1,6	1	1,6	
	30–39	9	2,2	9	5,8	21	7,1	8	3,3	2	1,6	3	4,8	
	40–49	31	7,5	19	12,3	22	7,5	20	8,3	14	11,3	6	9,5	
	50–59	132	31,8	44	28,6	106	35,9	96	39,7	52	41,9	28	44,4	
	60–69	114	27,5	39	25,3	71	24,1	61	25,2	29	23,4	17	27,0	
	70–79	53	12,8	12	7,8	27	9,2	21	8,7	7	5,6	2	3,2	
	80–89	27	6,5	9	5,8	19	6,4	16	6,6	7	5,6	3	4,8	
90–99	0	0,0	0	0,0	1	0,3	1	0,4	0	0,0	0	0,0		
≥100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0		
Основные болезни	ГК	42	10,1	42	27,3	30	10,2	9	3,7	7	5,6	2	3,2	$\chi^2=102,606$ $p<0,001$
	ОНМК	112	27,0	21	13,6	72	24,4	72	29,8	37	27,4	26	41,3	
	ОКС	161	38,8	40	26,0	113	38,3	102	42,1	55	44,4	21	33,3	
	СН	36	8,7	6	3,9	19	6,4	19	7,9	8	6,5	3	4,8	
	РП	64	15,4	45	29,2	61	20,7	40	16,5	20	16,1	11	17,5	

Сопутствующие заболевания значительно влияют на обращаемость. При больших глубинах (более 40 км) их наличие зафиксировано у 73% пациентов, что подтверждается высокой статистической значимостью ($\chi^2=88,905$, $p<0,001$). При малых глубинах (≤ 10 км) обращаемость больше у пациентов без сопутствующих болезней (53,7%).

Основные заболевания распределены следующим образом: ГК чаще встречается при неглубоких процессах (27,3% на глубине ≤ 10 км) и реже наблюдается с увеличением глубины. ОНМК и сопутствующие болезни регистрируются чаще при больших глубинах (41,3% при глубине >40 км). ОКС остается доминирующей причиной обращений на всех уровнях глубины (26,0–44,4%).

В целом возраст и наличие сопутствующих болезней являются основными факторами, влияющими на обращаемость. Также сказывается глубина сейсмического процесса с разным распределением заболеваний в зависимости от глубины. Необходимы дополнительные исследования для оценки связи между сейсмической активностью и состоянием здоровья, а также для улучшения доступности медицинской помощи для разных групп населения (рис. 4).

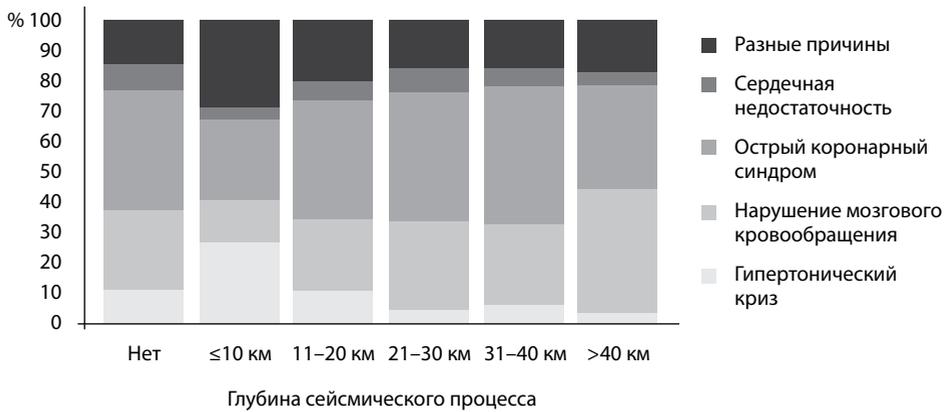


Рис. 4. Причины обращаемости при разных глубинах сейсмического процесса
Fig. 4. Reasons for medical aid appealability at different depths of the seismic process

Обращаемость пациентов в зависимости от магнитуды сейсмического процесса и пола, возраста, сопутствующих болезней и причин обращений

В сравнительном анализе магнитуды и пола выявлено, что больше обращений было среди мужчин: при магнитуде 0,1–1,0 – 55,4% мужчин и 44,6% женщин, при 1,1–2,0 – 62,7% мужчин и 37,3% женщин, при 2,1–3,0 – 70,4% мужчин и 29,6% женщин, при 3,1–4,0 – 81,8% мужчин и 18,2% женщин, при магнитуде более 4 – 71,4% мужчин и 28,6% женщин (рис. 5).

Анализ данных показал, что обращаемость пациентов при различной магнитуде землетрясений существенно зависит от возраста, наличия сопутствующих заболеваний и причин обращения. Все выявленные различия являются статистически значимыми ($p < 0,001$).

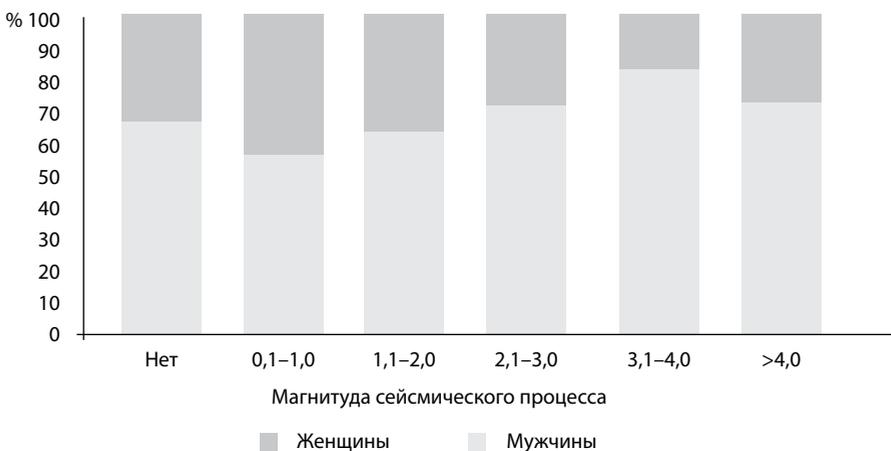


Рис. 5. Гендерное распределение обратившихся при различной магнитуде
Fig. 5. Gender distribution of subjects addressed for medical care at different magnitudes

Наибольшее число обращений зафиксировано среди пациентов в возрасте 50–59 лет. Их доля достигает максимума при магнитуде 2,1–3,0 (49,6%) и составляет 37,6% при магнитуде 0,1–1,0. В возрастной группе 60–69 лет доля обращений также значительна и составляет 28,6% при магнитуде более 4. Обращаемость пациентов в 40–49 и 70–79 лет ниже и варьируется от 7,4% до 18,2% в зависимости от магнитуды.

Сопутствующие заболевания играют важную роль в обращаемости. При магнитуде 0,1–1,0 72,3% пациентов имели сопутствующие болезни, и эта доля остается большой при магнитуде более 4 (71,4%). Однако при магнитуде 3,1–4,0 большинство обращений за медицинской помощью по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (63,6%) связано с пациентами без сопутствующих заболеваний, что может быть вызвано острыми стрессовыми факторами на фоне сейсмической активности.

Из причин обращений наиболее частой был ОКС, особенно при высоких магнитудах: 57,1% при магнитуде более 4 и 45,5% при магнитуде 3,1–4,0. ОНМК чаще регистрировалось при магнитудах 2,1–3,0 (31,1%) и 1,1–2,0 (25,6%). Обращения по различным причинам учащаются при более высоких магнитудах (42,9% при магнитуде более 4). ГК и СН встречались реже, но их доля увеличивалась при магнитуде 2,1–3,0 (6,7% и 9,6% соответственно).

Таким образом, возраст, наличие сопутствующих заболеваний и магнитуда существенно влияют на структуру обращаемости. Основная нагрузка приходится на пациентов 50–69 лет, а при большой магнитуде резко увеличивается число обращений с острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с ОКС. Эти данные подчеркивают важность профилактики заболеваний у пациентов из групп риска и готовности медицинской системы к реагированию на острые состояния в условиях сейсмической активности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты статистического анализа показали, что сейсмическая активность оказывает заметное влияние на частоту обращений за медицинской помощью по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в сейсмически нестабильных зонах Азербайджана. Высокая обращаемость в дни землетрясений, а также корреляция между магнитудой землетрясений и увеличением числа обращений подчеркивают важность учета сейсмических факторов при планировании медицинского обслуживания и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в регионах с повышенной сейсмической активностью.

Статистически значимая зависимость была выявлена между причинами обращений и месяцем года ($p < 0,050$). Также установлены высоко значимые связи ($p < 0,001$) между причинами обращений и следующими факторами: пол, наличие сопутствующих заболеваний, возраст, глубина сейсмического процесса. Дополнительно статистически значимая корреляция была зафиксирована между возрастом и магнитудой сейсмических событий, полом, глубиной сейсмического процесса, а также сопутствующими заболеваниями и причиной обращения, возрастом, магнитудой и глубиной сейсмического процесса. Зависимость частоты обращений от расположения зоны проживания над уровнем моря в данном исследовании проявлялась в виде разницы показателей в 3 указанных выше регионах: наибольшая частота выявлялась в Шекинском районе (47,7%), расположенном на высоте 500–850 м над уровнем моря.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yetirmishli GJ, Abdullaeva RR, Ismailova SS, et al. Seismicity of Azerbaijan and Adjacent Territories in 2015. *Earthquakes of Northern Eurasia*. 2021;24(2015):50–59. (In Russ.) doi: 10.35540/1818-6254.2021.24.04
2. Yetirmishli GJ, Ismailova SS, Kazimova SE. Ismayilli earthquake on February 5th, 2019. *Geologiya I Geofizika Yuga Rossii* [Geology and Geophysics of Russian South]. 2021;11(4): 58–69. (In Russ.) doi: 10.46698/VNC.2021.13.46.005
3. Noskov S, Buzinov R, Syurin S, et al. Modern concepts of the impact of terrestrial and space weather on human health (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2023;11(2):232–47. (In Russ.) doi:10.37482/2687-1491-Z143
4. Yetirmishli GJ, Mammadli TY, Kazimova SE. Features of seismicity of Azerbaijan part of the Greater Caucasus. *Journal of Georgian Geophysical Society*. 2013;16a:55–60.
5. Aliyev AdA, Guliyev IS, Rakhmanov RR. (2009) Catalogue of mud volcano eruptions in Azerbaijan (1810–2007). Baku: Nafta-Press. (In Russ.)
6. Yetirmishli GJ, Kazimova SE, Ismailova SS, et al. Modernization of the system of seismological observations in the territory of Azerbaijan. *Rossiiskii seismologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Seismology]. 2022;4(3):25–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.35540/2686-7907.2022.3.02>
7. Gurfinkel Yui, At'kov OYu, Sasonko ML, et al. New approach towards the integral assessment of cardiovascular status in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(1):101–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-1-101-106>
8. Zhumabekova RB, Muratov Yu. The influence of heliogeomagnetic activity of the sun on some physiological parameters in humans. *World Science*. 2023;12(81):46–49. (In Russ.)



Суджаева О.А.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Влияние хронической болезни почек на прогноз у кардиологических пациентов: мифы и реальность

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 04.01.2025

Принята: 25.03.2025

Контакты: sujajeva@bk.ru

Резюме

В статье приведен обзор данных литературы, посвященный взаимосвязи между хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Отражены значение традиционных факторов риска (гипертонии, диабета, дислипидемии) у пациентов с ХБП и существующие подходы к их коррекции. С учетом опубликованных рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и других сообществ (Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца – ACC/АНА, Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании – NICE, Инициативы по улучшению глобальных исходов заболеваний почек – KDIGO) изложены подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска и лечению основных ССЗ (ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности) у пациентов с ХБП. Отдельное внимание уделено различиям между сложившейся клинической практикой и современными рекомендациями, имеющими достаточную доказательную базу и постоянно обновляющимися.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, прогноз, смертность, факторы риска, калькулятор, сердечно-сосудистый риск, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность

Sujoyeva V.

Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Impact of Chronic Kidney Disease on Predicting Cardiac Patients' Outcomes: Myths and Reality

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 04.01.2025

Accepted: 25.03.2025

Contacts: sujayeva@bk.ru

Abstract

The article provides a literature review on associations between chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular diseases (CVD). The importance of conventional risk factors (hypertension, diabetes, and dyslipidemia) in patients with CKD and existing approaches to their correction are reflected. Based on published recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) and other scientific communities (the American College of Cardiology / The American Heart Association – ACC/AHA, the National Institute for Health and Care Excellence – NICE, and Initiatives to Improve Global Kidney Disease Outcomes – KDIGO), approaches to cardiovascular risk stratification and major CVD (coronary artery disease and heart failure) treatment in CKD patients are outlined. Special attention is paid to discrepancies between established clinical practice and current recommendations having a sufficient evidence base and constantly updated.

Keywords: cardiovascular diseases, chronic kidney disease, prognosis, mortality, risk factors, calculator, cardiovascular risk, adverse cardiovascular events, coronary heart disease, heart failure

Кардиоренальная коморбидность находится в фокусе врачей-специалистов с XIX в. Ричард Брайт, британский врач, был первым, кто сообщил о связи хронической болезни почек (ХБП) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Интерес к проблеме взаимосвязи ХБП с ССЗ то угасает, то разгорается, в зависимости от имеющихся на данный момент знаний о патофизиологии развития как кардиальных, так и почечных изменений, результатов новых эпидемиологических исследований о распространенности ССЗ и ХБП.

Согласно актуальным данным [2], пациенты с ХБП имеют повышенный сердечно-сосудистый риск (ССР): 50% всех пациентов с ХБП 4–5 стадии имеют ССЗ, а сердечно-сосудистая смертность составляет примерно 40–50% всех смертей у пациентов с прогрессирующей ХБП (стадия 4), а также с терминальной стадией 5 по сравнению с 26% в контрольной группе с нормальной функцией почек [3, 4].

Помимо высокого риска фатальных осложнений, связанных с атеросклерозом, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт, сердечно-сосудистая смерть также является результатом сердечной недостаточности (СН) и фатальных аритмий, особенно на поздних стадиях ХБП [5]. В более чем 70 исследованиях у недиализных пациентов с ХБП коррекция классических и даже менее классических сердечно-сосудистых (СС)

факторов риска (ФР), таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) и дислипидемия, не нейтрализовала влияние ХБП на ССР [6].

У 25–34-летних пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ежегодная смертность увеличивается в 500–1000 раз и соответствует таковой у 85-летней общей популяции [7]. В связи с этим крайне важным представляется доведение информации не только до врачей-специалистов (кардиологов, нефрологов), но и до оказывающих первичную медицинскую помощь врачей общей практики и терапевтов, которые имеют возможность выявлять как ССЗ, так и ХБП на начальных стадиях, когда эффективны профилактические вмешательства (в первую очередь влияние на общие для ХБП и ССЗ модифицируемые ФР). Тем не менее в отношении фармакологических вмешательств, обладающих доказанным нефропротективным эффектом (ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) и статины), именно у специалистов первичного звена существуют предубеждения из-за исторически укоренившихся заблуждений об опасности и даже вреде указанных вмешательств. На развенчании данных мифов с учетом современной изученности вопроса и наличия доказательной базы считаем целесообразным остановиться ниже.

Определение и классификация ХБП были введены Инициативой по качеству результатов лечения заболеваний почек Национального фонда почек в 2002 г. [8] и Международной группой по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек в 2004 г. [9]. ХБП определяется как анатомическое либо структурное повреждение почек (альбинурия/протеинурия, изменение осадка мочи, признаки патологии почек при инструментальном обследовании) и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м², которые присутствуют в течение >3 месяцев и оказывают влияние на здоровье [8].

Поскольку появляется все больше доказательств, указывающих на постоянную связь между альбинурией и кардиоренальным риском в почечной и непочечной популяции [10], альбинурия считается прогностическим маркером сердечно-сосудистого, почечного риска и/или обоих [11]. Более высокие уровни альбинурии указывают на постепенное увеличение риска смертности независимо от СКФ [12].

В дополнение к традиционным СС ФР считается, что 2 основных механизма способствуют развитию ССЗ при ХБП. С одной стороны, почки могут выделять гормоны, ферменты и цитокины в ответ на повреждение или почечную недостаточность, что приводит к характерным изменениям в сосудистой системе. С другой стороны, медиаторы, связанные с ХБП, а также гемодинамические нарушения способствуют повреждению сердца [5].

В отношении подходов к стратификации ССР у пациентов с ХБП и влияния ХБП на исходы у пациентов с диагностированными ССЗ единая точка зрения отсутствует. В Руководстве Европейского общества кардиологов по профилактике (2021 г.) [13] умеренная ХБП (расчетная СКФ (рСКФ) 30–44 мл/мин/1,73 м² и отношение альбумин/креатинин (ОАК) <30 , или рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м² и ОАК 30–300, или рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и ОАК >300) относится к категории высокого ССР, т. е. риск смерти от ССЗ на протяжении 10 лет ≥ 5 и $<10\%$. Пациенты с тяжелой ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² и ОАК >30) относятся к категории очень высокого ССР – 10-летний риск смерти $\geq 10\%$.

В то же время Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) Соединенного Королевства (Великобритания) выступает за оценку риска с помощью инструмента QRISK и обновляет ее каждый год [14]. Шкала QRISK оценивает 10-летний риск ССЗ, включая ИМ, ИБС, инсульт. В калькулятор QRISK2 среди анализируемых факторов, неблагоприятно влияющих на ССЗ, вошла ХБП 4–5-й ст., в обновленную QRISK3 – ХБП 3–5-й ст. [14].

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2019 г. по первичной профилактике ССЗ [15] оценивается риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). При этом выделяется 4 категории ССР (низкий, пограничный, промежуточный, высокий), а ХБП (рСКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² с альбуминурией или без нее; без диализа или трансплантации почек) является модификатором ССР.

Вместе с тем решение о начале, способе и интенсивности лечения СС ФР (АГ, СД и дислипидемии), согласно всем рекомендациям упомянутых кардиологических сообществ, принимается на основе вычисленного ССР.

Традиционные СС ФР широко распространены у пациентов с ХБП, и их вклад в АССЗ особенно важен на ранних стадиях ХБП. АГ, инсулинорезистентность (ИР) / СД, дислипидемия и курение способствуют не только атеросклеротическим сердечно-сосудистым и цереброваскулярным нарушениям, но и прогрессированию ХБП из-за их воздействия на крупные (например, стеноз почечной артерии) и более мелкие (например, нефросклероз) сосуды почек (см. таблицу) [5].

Лечение АГ является неотъемлемой частью при лечении ХБП, как недавно подтвердили результаты исследования SPRINT, но оптимальное целевое артериальное давление (АД) у пациентов с ХБП по-прежнему остается предметом дискуссии [16].

Инициатива по качеству результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, KDOQI) создала рабочую группу для обзора руководства

Традиционные и нетрадиционные сердечно-сосудистые факторы риска при хронической болезни почек [5]

Conventional and non-conventional cardiovascular risk factors in CKD [5]

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП	Конкретные аспекты / варианты лечения по сравнению с популяцией без ХБП	Ссылка
Традиционные		
АГ	Оптимальное целевое артериальное давление еще не установлено	[16]
Дислипидемия	Характерный липидный профиль: гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности	[17]
Курение	–	
Гипергликемия	Интенсивный контроль за уровнем глюкозы полезен для предотвращения микрососудистых осложнений	[18]
Нетрадиционные		
Сосудистые кальцификаты	Лечение электролитного дисбаланса магнием	[19–21]
	Прием витамина К может быть полезным	[21]
Воспаление	Ингибирование провоспалительной эффекторной молекулы интерлейкина-1β (ИЛ-1β) канакинумабом после ИМ	[22]
Повышенная протеинурия	иРААС	[23]

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2021 г. по лечению АГ при ХБП [24]. Для общей взрослой популяции с ХБП KDIGO рекомендует целевое систолическое артериальное давление (САД) менее 120 мм рт. ст. на основе результатов исследования SPRINT и вторичных анализов исследования ACCORD-BP [25].

Вторичные комбинированные анализы исследований SPRINT и ACCORD-BP продемонстрировали аналогичное снижение первичного составного исхода ССЗ в исследовании SPRINT и стандартной гликемической группе исследования ACCORD-BP [26].

Еще одна нерешенная проблема лечения АГ при ХБП состоит в том, что с учетом имеющейся доказательной базы нет убедительных данных, позволяющих предложить нижний целевой порог для диастолического артериального давления (ДАД) при попытке достичь целевого САД <120–130 мм рт. ст. На сегодня, если у пациентов появляются симптомы при достижении интенсивно сниженного целевого САД, рекомендуется индивидуализация терапии [26]. В наблюдательных исследованиях участников SPRINT те испытуемые, у которых было более низкое ДАД, подвергались более высокому риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, но уровни ДАД, по-видимому, не отменяли положительного влияния интенсивного снижения САД на сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин в SPRINT [27, 28].

Врачи могут обоснованно предлагать менее интенсивную терапию по снижению АД пациентам с очень ограниченной продолжительностью жизни или симптомной постуральной гипотензией [24].

Рекомендовано начинать прием иРААС (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА)) лицам с высоким АД, ХБП и значительно повышенной альбуминурией (G1–G4, A3) без диабета (1B) [24].

Также рекомендовано начинать терапию иРААС (иАПФ или БРА) лицам с высоким АД, ХБП и умеренно повышенной альбуминурией (G1–G4, A2) без диабета (2C) [24].

У пациентов с высоким АД, ХБП и отсутствием альбуминурии, с диабетом или без него может быть целесообразным лечение с помощью иРААС (иАПФ или БРА) [24].

Существует мало исследований, проверяющих пользу иРААС у пациентов с ХБП, не вторичной по отношению к диабету и без протеинурии (особенно по сравнению с другими антигипертензивными средствами). Руководство KDIGO поддерживает этот практический пункт посредством обширной ссылки на исследование HOPE [29]. Однако HOPE было исследованием, проведенным у пациентов с повышенным ССР (и не обязательно с АГ) и сравнивавшим иАПФ с плацебо, а не с различными классами антигипертензивных средств.

Другие исследования, такие как ALLHAT, не обнаружили превосходства иРААС над блокаторами кальциевых каналов (БКК) или диуретиками в подгруппе участников с ХБП [30].

В исследовании AASK применение иАПФ (рамиприла) превосходило БКК (амлодипин) у пациентов с умеренной ХБП, но применение иАПФ не превосходило бета-адреноблокаторы (БАБ) по составному результату прогрессирования заболевания почек или смерти, а преимущество иАПФ по сравнению с БКК было в первую очередь отмечено в подгруппе участников с протеинурией [31].

Таким образом, диуретик или БКК будут одинаково разумны в качестве препарата первой линии для лечения высокого АД у пациентов с ХБП без диабета и без альбуминурии. Выбор антигипертензивного препарата первой линии должен основываться



на сопутствующих заболеваниях пациента, которые могут повлиять на решение о выборе подходящего класса. Пациентам с ХБП может потребоваться несколько различных классов антигипертензивных препаратов для достижения надлежащего контроля за АД.

Ингибиторы РААС следует назначать в максимально допустимой дозе, которая переносится пациентом, для достижения преимуществ, поскольку они были достигнуты в ходе испытаний с использованием этих доз. Эта практическая точка зрения применяется в первую очередь к пациентам с умеренной или сильно повышенной степенью протеинурии. Данная рекомендация не применяется к пациентам без протеинурии. Кроме того, лечение иРААС следует начинать с малой дозы, а затем титровать ее с тщательным контролем за функцией почек, калием и АД [24].

Вопреки бытующим мифам, рекомендовано продолжать терапию иАПФ или БРА, если уровень креатинина в сыворотке не поднимется более чем на 30% в течение 4 недель после начала лечения или увеличения дозы. Рассмотреть возможность уменьшения дозы либо отмены иАПФ или БРА при симптомной гипотензии / неконтролируемой гиперкалиемии, несмотря на медикаментозное лечение, либо для уменьшения симптомов уремии при лечении почечной недостаточности (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²).

STOP-ACE представляет собой многоцентровое исследование, в котором у пациентов с ХБП 4-й или 5-й стадии случайным образом прекращали или продолжали прием иАПФ, БРА или обоих препаратов. Также были проведены наблюдательные исследования, которые показали, что продолжение ингибирования РААС может быть полезным даже для пациентов с ХБП 4-й или 5-й стадии, особенно в том, что касается связанного риска сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [32–34]. Индивидуализация терапии целесообразна при лечении пациентов с высоким АД и низкой функцией почек [24].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (AMР) эффективны для лечения рефрактерной гипертонии, но могут вызывать гиперкалиемию или обратимое снижение функции почек, особенно у пациентов с низкой СКФ. Именно вследствие этого AMР на практике не назначаются лицам с ХБП.

Рабочая группа KDOQI рекомендует избегать любой комбинации терапии AMР, иАПФ, БРА и прямого ингибитора ренина [24].

Рекомендовано проводить лечение взрослых с высоким АД и ХБП с целевым САД <120 мм рт. ст. при хорошей переносимости, используя стандартизированное измерение АД в кабинете врача (2В) [24].

У пациентов с ХБП и СД рекомендован более интенсивный контроль за АД. Эта рекомендация в значительной степени основана на результатах исследования SPRINT, которое продемонстрировало более низкий риск смерти по любой причине при интенсивном целевом значении САД <120 мм рт. ст. по сравнению со стандартным целевым значением САД <140 мм рт. ст. в подгруппе с ХБП. SPRINT исключил пациентов с диабетом, хотя эффективность интенсивной антигипертензивной терапии у пациентов с преддиабетом была аналогична общему опыту [24].

Из стандартной гликемической группы исследования ACCORD-BP, в которой интенсивное целевое значение САД <120 мм рт. ст. приводило к более низкому риску сердечно-сосудистых событий у лиц с СД 2-го типа, были исключены 12 пациентов с сывороточным креатинином >1,5 мг/дл [24].

Метаанализы, поддерживающие интенсивный контроль за АД у пациентов с СД, включали несколько пациентов с ХБП. Рабочая группа KDOQI считает, что целевое значение САД <130 мм рт. ст. является более разумным для пациентов с диабетической ХБП [24].

Таким образом, в настоящий момент недостаточно данных о почечных исходах и смертности от всех причин, сбалансированных с неблагоприятными событиями из-за снижения САД <120 мм рт. ст. у пациентов с ХБП и СД. Неизвестно, может ли интенсивное снижение АД влиять на почечные исходы и смертность от всех причин, отличаться у пациентов с нормальной функцией почек или ХБП стадии 3а по сравнению с пациентами с более поздней стадией ХБП. Хотя рекомендация ACC/AHA по целевому показателю САД <130 мм рт. ст. у пациентов с ХБП и диабетом основана на аналогичных экстраполяциях рекомендации KDIGO, она потенциально является более разумным балансом известных рисков и преимуществ [35].

Реализация более интенсивного контроля за САД у пациентов с ХБП и диабетом создает несколько проблем. В исследовании SPRINT ХБП была независимым фактором риска неспособности достичь цели интенсивного АД [36]. Это наблюдение согласуется с клиническим опытом многих нефрологов и усугубляется высокой распространенностью рефрактерной гипертензии у пациентов с ХБП и диабетом [37].

Гипергликемия тесно связана с развитием и прогрессированием как ХБП, так и ССЗ. Улучшение гликемического контроля при СД 2-го типа в основном способствует снижению вероятности микрососудистых событий, таких как нефропатия, хотя различные исследования не показали значительного влияния на макрососудистые события. Так, исследование ADVANCE продемонстрировало на примерно 11 000 пациентов с диабетом 2-го типа, что интенсивный контроль за глюкозой по сравнению со стандартной терапией приводит к снижению комбинированного результата основных макрососудистых и микрососудистых событий, но этот эффект был в основном обусловлен снижением нефропатии без значительного влияния на макрососудистые события [38].

Исследование ACCORD [39] не смогло продемонстрировать, что лечение, направленное на практически нормальный гликемический контроль, снижает риск сердечно-сосудистых событий примерно у 10 000 пациентов с СД 2-го типа, а интенсивный контроль за уровнем глюкозы по сравнению со стандартным у пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа не оказал существенного влияния на показатели основных сердечно-сосудистых событий, смерти или микрососудистых осложнений в исследовании VADT, включавшем 1791 пациента [40].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), которые в настоящее время используются для лечения пациентов с СД 2-го типа, продемонстрировали беспрецедентные сердечно-сосудистые и почечные защитные эффекты. В исследованиях сердечно-сосудистых исходов, таких как EMPA REG OUTCOME [41], у более чем 7000 пациентов с ССЗ и СД 2-го типа сердечно-сосудистая смертность была значительно снижена в группе SGLT2.

С другой стороны, использование эмпаглифлозина (EMPA REG OUTCOME) [42] и канаглифлозина (CANVAS) [43] у пациентов с СД 2-го типа подтвердило замедление прогрессирования альбуминурии на 27–38% и сохранение рСКФ даже на поздних стадиях ХБП.



Положительное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость было также продемонстрировано в исследованиях сердечно-сосудистых исходов с канаглифлозином [43] и дапаглифлозином [44].

CREDESCENCE [45] стало первым исследованием III фазы с ингибитором SGLT2 у пациентов с СД 2-го типа с ХБП (n=4400): в течение 2,5 года канаглифлозин значительно снизил риск проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), удвоив сывороточный креатинин и увеличив смертность, вызванную почечной недостаточностью, на 33%.

В DAPA-CKD [44] дапаглифлозин привел к значительному снижению первичной составной конечной точки – устойчивому снижению СКФ $\geq 50\%$, почечной или сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу СН, а также снижению смертности по любой причине, независимо от наличия диабета.

Таким образом, ингибиторы SGLT2 улучшают функцию почек, регулируя реабсорбцию натрия почками, возникающую в результате этого гломерулярную гиперfiltrацию и гипертонию.

Учитывая выявленное положительное влияние ингибиторов SGLT2 у пациентов с ССЗ как с СД, так и без него, гипогликемические препараты этого класса вошли в обновленные версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению хронических коронарных синдромов (ХКС) 2024 г. [44]. Они рекомендованы пациентам с СД 2-го типа и ХКС для уменьшения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, независимо от исходного уровня HbA1c и от сопутствующего приема сахароснижающих препаратов (IA).

Согласно [44], ХБП увеличивает риск прогрессирования ИБС и связана с высокими показателями смертности из-за сердечно-сосудистых причин. Пациенты с ХБП имеют большую тяжесть и выраженность атеросклероза. Вместе с тем диагностика ХКС у пациентов с ХБП представляет собой серьезную и пока неразрешенную проблему. Так, неинвазивное диагностическое тестирование у пациентов с ХБП часто менее точно для объективизации поражения коронарного русла, а рекомендации, связанные с использованием фармакологической и интервенционной терапии, ограничены из-за недостаточной представленности пациентов с ХБП в клинических испытаниях [44].

Тщательная оценка соотношения риска и пользы необходима у пациентов с ХБП перед решением вопроса о назначении рентгеноконтрастных методов исследования: инвазивной коронароангиографии (ИКАГ), компьютерной томографической ангиографии коронарных артерий (КТА КА) или неинвазивных тестов, требующих введения других нефротоксичных агентов.

Существующая ранее ХБП является основным ФР, связанным с пациентом, для развития острого повреждения почек (ОПП) при проведении вышеупомянутых диагностических тестов, а также при проведении интервенционных и кардиохирургических вмешательств на сердце и сосудах. И хотя оптимальная нефропротективная стратегия до сих пор не разработана, наибольшей доказательной базой по предотвращению ОПП обладает использование минимально необходимой общей дозы низкоосмолярных или изоосмолярных препаратов и достаточная пред- и постгидратация.

ХБП повышает риски, связанные как с аортокоронарным шунтированием (АКШ), так и с чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ).

Исследование ISCHEMIA-CKD [45] включало 777 пациентов с прогрессирующей ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² или диализ) и ХКС с умеренной или тяжелой ишемией миокарда, выявленной с помощью стресс-теста. После медианного периода наблюдения в 2,2 года между группами наблюдалась разница в первичной составной конечной точке смерти или нефатального ИМ. Инвазивная стратегия была связана со значительно более высокой частотой инсульта, чем консервативная стратегия, и с более высокой частотой смерти или начала диализа.

Еще одна очевидная проблема, связанная с ухудшением прогноза у коронарных пациентов с ХБП, – менее очевидная польза антиагрегантных препаратов; напротив, они увеличивают риск кровотечений, что, возможно, перевешивает потенциальную пользу [46].

В анализе с сопоставлением показателей предрасположенности, включающем 5920 пациентов с ХБП (2960 пар), ЧКВ с использованием стентов с медикаментозным покрытием (DES) второго поколения показало снижение риска смерти, инсульта и повторной реваскуляризации через 30 дней по сравнению с АКШ. Однако ЧКВ было связано с более высоким риском повторной реваскуляризации в долгосрочной перспективе. Напротив, среди пациентов на диализе результаты были в пользу АКШ по сравнению с ЧКВ. Метаанализ 11 регистров выявил более низкие показатели смертности, ИМ и повторной реваскуляризации у АКШ по сравнению с ЧКВ среди пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². Наблюдается заметное отсутствие крупных РКИ, сравнивающих методы реваскуляризации среди пациентов с ХБП [44].

У пациентов с ХБП наблюдается характерный атерогенный липидный профиль с выраженной гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при относительно невысоком уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Влияние стратегий снижения уровня липидов на снижение ССР при ХБП зависит от тяжести ХБП. В исследовании SHARP (Исследование защиты сердца и почек) [47] изучался эффект симвастатина 20 мг/день по сравнению с симвастатином 20 мг/день плюс эзетимиб у 9438 пациентов с прогрессирующей ХБП без истории ИМ или коронарной реваскуляризации; было обнаружено значительное относительное снижение – на 17% – первичной конечной точки, сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, нефатального инсульта или коронарной реваскуляризации.

Напротив, исследование 4D (Deutsche Diabetes Dialysis Study) [48] и исследование AURORA [49] не смогли показать значительного снижения сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и нефатального инсульта при применении аторвастатина или розувастатина соответственно по сравнению с плацебо у пациентов, находящихся на гемодиализе. Эти данные свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистый эффект липидоснижающей терапии ослабевает у пациентов с низкой СКФ и ограничен/отсутствует у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе [50].

Еще одна проблема ведения пациентов с ССЗ и ХБП – недополучение оптимальной медикаментозной терапии, иногда из-за распространенных мифов. Так, крупное регистрационное исследование пациентов с острым ИМ показало, что пациенты с ХБП с меньшей вероятностью получали статины, БАБ и антиагрегантную терапию по сравнению с пациентами без ХБП, что также может способствовать существенно более высоким показателям смертности [51].



Текущие терапевтические возможности для пациентов с СН в значительной степени основаны на исследованиях сердечно-сосудистых исходов, в которых оценивалось влияние как медикаментозной, так и интервенционной терапии на снижение заболеваемости и смертности. Однако пациенты с ХБП были исключены из большинства клинических исследований СН, и рекомендации для пациентов с ХБП должны быть экстраполированы из анализов подгрупп. В 2023 г. опубликовано целевое обновление 2023 г. Рекомендаций ESC 2021 г. по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности [52]. В этом обновлении представлены новые рекомендации по профилактике СН у пациентов с ХБП и СД 2-го типа. Предыдущие испытания показали эффективность БРА в профилактике СН у пациентов с диабетической нефропатией [53]. Как в документе KDIGO [54], так и в стандартах медицинской помощи при диабете Американской диабетической ассоциации 2022 г. указана необходимость назначения иАПФ или БРА у пациентов с ХБП, диабетом и гипертонией или альбуминурией [55].

На стадии симптомной СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <40% в качестве терапии первой линии рекомендуется применение иАПФ и БАБ [55].

В Шведский регистр СН включено в общей сложности 2410 пациентов с СН со сниженной ФВ и ХБП (сывороточный креатинин 2,5 мг/дл или клиренс креатинина <30 мл/мин) с иРААС или без них [56]. У пациентов, принимавших иРААС, общая смертность была значительно ниже через 1 год по сравнению с пациентами без иРААС.

Последние полученные данные крупных испытаний подчеркивают преимущества терапии БАБ у пациентов с ХБП 3–4-й стадий с СН и ФВ ЛЖ <50%, синусовым ритмом [57].

Если у пациентов с СН со сниженной ФВ сохраняются симптомы, несмотря на лечение иАПФ и БАБ и если ФВ ЛЖ \leq 35%, показано введение АМР, но с особой осторожностью у пациентов с прогрессирующей ХБП. Спиринолактон и эплеренон улучшают прогноз у пациентов с СН со сниженной ФВ, и эта терапия эффективна у пациентов с СН и ХБП стадий 1–3 [58].

В исследовании DONAS 309 пациентов с ХБП стадии 5D были рандомизированы либо на 25 мг спиринолактона в день, либо только на стандартное лечение. По сравнению с контрольной группой комбинированная первичная конечная точка смертности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний была значительно снижена в группе спиринолактона [59].

В недавних плацебо-контролируемых исследованиях спиринолактон оказался безопасным в тщательно контролируемых поддерживающих когортах пациентов с ХБП 5-й стадии [60]. Поскольку спиринолактон увеличивал частоту умеренной, хоть и не тяжелой, гиперкалиемии у пациентов с ХБП 4–5-й стадий [60, 61], АМР формально по-прежнему противопоказаны при запущенной ХБП. Текущее исследование ALCHEMIST (ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial) изучает влияние альдостерона на сердечно-сосудистые исходы (включая СН) у пациентов на хроническом гемодиализе. Новые терапевтические стратегии с калийсвязывающими препаратами могут предоставить дополнительный вариант для пациентов с гиперкалиемией.

Диуретики показаны пациентам со II функциональным классом (ФК) СН по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) с задержкой

жидкости и, как правило, пациентам со стадией III–IV по классификации NYHA для снижения риска декомпенсации, однако данные, демонстрирующие прогностическое преимущество диуретиков в отношении смертности, отсутствуют [52, 55].

Если у пациентов, получающих комбинированную терапию иАПФ или БРА, БАБ и АМР, сохраняются симптомы СН, а иРААС хорошо переносятся, рекомендуется назначение ингибитора рецепторов ангиотензина/неприлизина [52, 55].

Ингибиторы неприлизина, такие как сакубитрил, – относительно новый класс препаратов, ингибируют фермент неприлизин, тем самым продлевая период полувыведения вазоактивных пептидов, таких как BNP (натрийуретический пептид типа В). Сакубитрил назначается в сочетании с валсартаном. Для препарата сакубитрил/валсартан было продемонстрировано снижение общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по сравнению с эналаприлом, и этот эффект также наблюдался у пациентов с ХБП 3–5-й стадий [62]. Таким образом, ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина кажутся эффективными у пациентов с СН и ХБП [52, 55].

Терапия ингибитором I[f]-каналов ивабрадином может быть рассмотрена после того, как будет установлена максимально переносимая терапия БАБ. Доказательства для этой рекомендации получены из исследования SHIFT, которое показало значительное снижение комбинированной первичной конечной точки сердечно-сосудистой смертности или госпитализации из-за СН по сравнению с плацебо у пациентов, лечившихся ивабрадином [63]. Частота первичной конечной точки была одинаковой как у пациентов с ХБП (стадии 3–5), так и без нее.

Более 2/3 смертности на поздних стадиях ХБП являются результатом внезапной сердечной смерти (ВСС), которая в основном вызвана желудочковыми аритмиями. Частота ВСС составляет 59 смертей на 1000 пациенто-лет в популяции с ХБП стадии 5D, тогда как в общей популяции она составляет 1 смерть на 1000 пациенто-лет [5].

Пациенты с ХБП имеют четкие отличия от общей популяции с точки зрения патофизиологии и причины ВСС. В общей популяции >80% ВСС связаны с ИБС. Несмотря на то что у пациентов с ХБП 5D стадии высокая заболеваемость ИБС, частота ВСС непропорционально высока по сравнению с заболеваемостью ИБС. Более того, даже полная реваскуляризация может лишь частично снизить риск ВСС у пациентов с ХБП.

Согласно текущему уровню знаний, компоненты миокарда, кровеносные сосуды и кровь в целом вносят свой вклад в высокий риск у этих пациентов. Кроме того, сам диализ является фактором риска ВСС с самым высоким риском в течение первых 12 часов после диализа и после длительного периода без диализа. Потенциальные механизмы включают объем и внезапные сдвиги электролитов после диализа, а также перегрузку объемом и нарушение электролитов. Соответственно, пациенты с перитонеальным диализом, по-видимому, демонстрируют более низкий риск ВСС. На сегодня неинвазивные стратегии, такие как оценка вариабельности сердечного ритма, поздних потенциалов, дисперсии QT или чередования волн, не смогли адекватно предсказать риск ВСС у пациентов с диализом.

По сравнению с медикаментозной терапией (например, антиаритмическими препаратами) имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) приводят к значительному снижению смертности у пациентов с ССЗ в качестве первичной и вторичной профилактики, но пациенты с ХБП снова в основном исключались из проведенных исследований. Метаанализ эффективности и важности имплантации ИКД

показал, что у пациентов с ИКД и ХБП наблюдается повышенная смертность, и поэтому ценность имплантации ИКД в этой группе подвергается сомнению [64].

Несмотря на небольшое количество пациентов, находящихся на диализе в клинических исследованиях, текущие руководства рекомендуют первичную профилактическую имплантацию ИКД, если ФВ <35%. В настоящее время также неясно, в какой степени диализные пациенты с ФВ >35% имеют повышенный риск аритмии и могут ли они получить пользу от первичной профилактической имплантации ИКД.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь между ХБП и ССЗ является доказанной и реализуется за счет множества патофизиологических механизмов. ХБП и ССЗ имеют общие традиционные СС ФР (курение, ожирение, АГ, СД и дислипидемия). Пациенты с ХБП имеют повышенный ССР, проявляющийся в виде ИБС, СН, аритмий и ВСС. Частота и распространенность сердечно-сосудистых событий значительно выше, начиная с ранних стадий ХБП по сравнению с общей популяцией. Пациенты с поздними стадиями ХБП имеют еще более высокий ССР. Сердечно-сосудистые заболевания, а не терминальные стадии заболевания почек (стадия 5 ХБП) являются основной причиной смерти в этой группе. ХБП вызывает системное хроническое провоспалительное состояние, способствующее процессам ремоделирования сосудов и миокарда, которые приводят к атеросклеротическим поражениям, кальцификации и старению сосудов, а также фиброзу миокарда и кальцификации клапанов сердца. ХБП имитирует ускоренное старение сердечно-сосудистой системы. Однако ССЗ часто остаются недодиагностированными и недолеченными у пациентов с ХБП. В свою очередь, ХБП не достаточно диагностируется у пациентов с ССЗ, особенно на начальных стадиях, когда эффективны профилактические мероприятия. Крайне важно, чтобы клиницисты различных специальностей (нефрологи, кардиологи, врачи общей практики и терапевты) осознали, что пациенты с ХБП являются группой с высоким риском развития ССЗ и неблагоприятных исходов, а у пациентов с ССЗ должна оцениваться ХБП. Необходимо дополнительные исследования, посвященные более глубокому пониманию стратификации ССР с учетом наличия ХБП, для разработки и внедрения профилактических и лечебных стратегий с целью снижения высокой заболеваемости и смертности указанной категории пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cases and Observations Illustrative of Renal Disease, Accompanied with the Secretion of Albuminous Urine. *Med Chir Rev.* 1836 Jul 1;25(49):23–35.
2. Thompson S, James M, Wiebe N, et al; Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:2504–2511. doi: 10.1681/ASN.2014070714
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389:1238–1252. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
4. Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation.* 2021;143:1157–1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
5. Vanholder R, Argilés A, Baumeister U, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs.* 2001;24:695–725. doi: 10.1177/039139880102401004
6. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 suppl 3):S112–S119. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820470
7. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1–266.
8. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67:2089–2100. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x

9. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:2073–2081. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5
10. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, et al. Subclinical kidney damage in hypertensive patients: a renal window opened on the cardiovascular system. Focus on microalbuminuria. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:279–306. doi: 10.1007/5584_2016_85
11. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80:17–28. doi: 10.1038/ki.2010.483
12. 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 Sep 7;42(34):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484 Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458
13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007 Jul 21;335(7611):136. doi: 10.1136/bmj.39261.471806.55
14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e563–e595. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677 Erratum in: *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e647–e648. doi: 10.1161/CIR.0000000000000724 Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 28;141(4):e59. doi: 10.1161/CIR.0000000000000754 Erratum in: *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e773. doi: 10.1161/CIR.0000000000000770
15. Roehm B, Weiner DE. Blood pressure targets and kidney and cardiovascular disease: same data but discordant guidelines. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28:245–250. doi: 10.1097/MNH.0000000000000492
16. Zewinger S, Kleber ME, Rohrer L, et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2017;38:1597–1607. doi: 10.1093/eurheartj/ehx118
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
18. Ter Braake AD, Shanahan CM, de Baaij JHF. Magnesium counteracts vascular calcification: passive interference or active modulation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1431–1445. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309182
19. Salem S, Bruck H, Bahlmann FH, et al. Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. *Am J Nephrol*. 2012;35:31–39. doi: 10.1159/000334742
20. Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, et al. Slower progress of aortic valve calcification with vitamin K supplementation: results from a prospective interventional proof-of-concept study. *Circulation*. 2017;135:2081–2083. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027011
21. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Inhibition of interleukin-1 β by canakinumab and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2405–2414. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.490
22. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. 2016. Accessed February 25, 2021. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Blood-Pressure-Guideline-English.pdf>
23. Drawz P.E., Beddhu S., Ray Bignall II O.N., et al. KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79(3):311–327.
24. Beddhu S, Chertow GM, Greene T, et al. Effects of Intensive Systolic Blood Pressure Lowering on Cardiovascular Events and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Standard Glycemic Control and in Those without Diabetes Mellitus: Reconciling Results from ACCORD BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2018 Sep 18;7(18):e009326. doi: 10.1161/JAHA.118.009326
25. King J.B., Berchie R.O., Derington C.G., et al. New Users of Angiotensin II Receptor Blocker–Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor–Based Antihypertensive Medication Regimens and Cardiovascular Disease Events: A Secondary Analysis of ACCORD-BP and SPRINT. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(17):e030311. DOI: 10.1161/JAHA.123.030311
26. Beddhu S, Chertow GM, Cheung AK. Influence of baseline diastolic blood pressure on effects of intensive compared with standard blood pressure control. *Circulation*. 2018;137:134–143.
27. Chang TI, Wei G, Boucher R. Baseline diastolic blood pressure and cardiovascular outcomes in SPRINT participants with chronic kidney disease. *Kidney360*. 2020;1:368–375.
28. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145–153.
29. Rahman M, Ford CE, Cutler JA. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:989–1002.
30. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2719–2728.
31. Qiao Y, Shin J-I, Chen TK. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Int Med*. 2020;180:718–726.
32. Fu EL, Evans M, Clase CM. Stopping renin-angiotensin system inhibitors in patients with advanced CKD and risk of adverse outcomes: a nationwide study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:424–435.
33. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B. Use of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:873–884.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115.
35. Wang KM, Stedman MR, Chertow GM. Factors associated with failure to achieve the intensive blood pressure target in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Hypertension*. 2020;76:1725–1733.
36. Buhnerkempe MG, Botchway A, Prakash V. Prevalence of refractory hypertension in the United States from 1999 to 2014. *J Hypertens*. 2019;37:1797–1804.
37. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
38. Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122:844–846. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960138

39. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129–139. doi: 10.1056/NEJMoa0808431
40. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes November 26, 2015. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720
41. Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, et al., on behalf of the EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Relationship Between Hypoglycaemia, Cardiovascular Outcomes, and Empagliflozin Treatment in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Eur Heart J.* 2020;41:209–17.
42. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925
43. Vrints C, Andreotti F, Koskinas K, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2024;45(36):3415–3537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
44. Bainey KR, Fleg JL, Hochman JS, et al. Predictors of outcome in the ISCHEMIA-CKD trial: Anatomy versus ischemia. *Am Heart J.* 2022 Jan;243:187–200. doi: 10.1016/j.ahj.2021.09.008
45. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;156:445–459. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00007
46. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010 Nov;160(5):785–794. e10. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012
47. Wanner C, Krane V, März W, et al.; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238–248. doi: 10.1056/NEJMoa043545
48. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al.; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395–1407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177
49. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157:263–275. doi: 10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00007
50. Washam JB, Herzog CA, Beitelshes AL, et al.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Pharmacotherapy in chronic kidney disease patients presenting with acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:1123–1149. doi: 10.1161/CIR.0000000000000183
51. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2023;44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
52. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
53. de Boer IH, Khuntia K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022;45:3075–90. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
54. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2019;95:1304–17. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.022>
55. Edner M, Benson L, Dahlström U, et al. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J.* 2015;36:2318–2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehv268
56. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al.; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of renal impairment on beta-blocker efficacy in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2893–2904. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.059
57. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492
58. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:528–536. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.056
59. Charytan DM, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al.; Hemodialysis Novel Therapies Consortium. Safety and cardiovascular efficacy of spironolactone in dialysis-dependent ESRD (SPin-D): a randomized, placebo-controlled, multiple dosage trial. *Kidney Int.* 2019;95:973–982. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.034
60. Hammer F, Malzahn U, Donhauser J, et al.; MiRENda Study Group. A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2019;95:983–991. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.025
61. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077
62. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875–885. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
63. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351:2481–2488. doi: 10.1056/NEJMoa041489
64. Korantzopoulos P, Liu T, Li L, et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Europace.* 2009;11:1469–1475. doi: 10.1093/europace/eup282



Тарасова Е.С., Строгий В.В. ✉

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Системное воспаление в детском возрасте как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Тарасова Е.С. собрала данные и написала статью, Строгий В.В. отредактировал рукопись. Все авторы внесли существенный вклад в концепцию и дизайн, ознакомились и утвердили окончательную версию рукописи.

Подана: 10.01.2025

Принята: 04.04.2025

Контакты: vstrogiy@rambler.ru

Резюме

Ревматоидный артрит – одно из наиболее распространенных хронических системных аутоиммунных заболеваний, характеризующееся воспалительным артритом и внесуставным поражением. Исследования показали, что пациенты с ревматоидным артритом имеют повышенный риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с общей популяцией. Во всем мире было проведено большое количество исследований для описания потенциальных факторов риска, ответственных за сердечно-сосудистые заболевания. Атеросклероз является наиболее распространенной причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Были определены многочисленные факторы риска атеросклероза, включая курение, недостаточную физическую активность, плохое питание, высокое кровяное давление, дислипидемию, избыточный вес или ожирение, инфекции и генетические факторы. В данной статье представлен подробный обзор ранее опубликованных работ о роли системного воспаления в ускорении развития атеросклероза и потенциальной роли различных инфекций в патогенезе атеросклероза. Дана краткая характеристика особенностей детского иммунитета. Представлена информация о традиционных факторах риска развития атеросклероза в детском возрасте. Обсуждаются сходства патогенеза атеросклероза и патогенеза ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: ревматология, ювенильный идиопатический артрит, иммунопатогенез, системное воспаление, аутоиммунный, факторы риска, атеросклероз, дислипидемия, толщина интима-медиа

Tarasova E., Strogij V. ✉
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Systemic Inflammation during Childhood Can Lead to Cardiovascular Disease in Adulthood: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tarasova E. collected data and wrote the text, Strogij V. edited the manuscript. All authors made significant contributions to the concept and design, and reviewed and approved the final version of the manuscript.

Submitted: 10.01.2025

Accepted: 04.04.2025

Contacts: vstrogij@rambler.ru

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common chronic systemic autoimmune diseases characterized by inflammatory arthritis and extra-articular involvement. Studies suggest that patients with RA have an increased risk of cardiovascular (CV)-related morbidity and mortality compared to the general population. A great number of studies were conducted worldwide to describe potential risk factors responsible for cardiovascular diseases (CVDs). Atherosclerosis is the most common cause of CVDs. Multiple risk factors for atherosclerosis have been defined including smoking, insufficient physical activity, poor nutrition, high blood pressure, dyslipidemia, excess weight or obesity, infection, and genetic factors. The article presents a detailed overview of previously published works on the role of systemic inflammation in the acceleration of atherosclerosis progression, and the potential role of various infections in the pathogenesis of atherosclerosis. A brief description of pediatric immunity features is given. The information on conventional risk factors for atherosclerosis in childhood is provided. Similarities between atherosclerosis and juvenile idiopathic arthritis (JIA) pathogenesis are discussed.

Keywords: rheumatology, juvenile idiopathic arthritis, immunopathogenesis, systemic inflammation, autoimmunity, risk factors, atherosclerosis, dyslipidaemia, intima-media thickness

■ ВВЕДЕНИЕ

Бурное развитие иммунологии в последние десятилетия способствовало пониманию схожести патогенетических механизмов развития аутоиммунного воспаления, которое наблюдается при системных заболеваниях соединительной ткани, и развития атеросклеротического поражения сосудов. Это подтверждено наличием корреляционных связей между активными аутоиммунными нарушениями при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ) и осложненным течением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди взрослого населения. Доказано, что РА ассоциирован с повышенным риском как заболеваемости, так и смертности от сердечно-сосудистой патологии, повышая риск сердечно-сосудистой смертности на 50% по сравнению с общей популяцией. Такая закономерность способствует и

тому, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у пациентов не только с РА, но и с псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом [1, 2].

Сегодня рассматривается ряд причин, способствующих повышению риска кардиоваскулярных катастроф на фоне ускоренного атеросклеротического поражения сосудов при ряде ревматических заболеваний: накопление кардиоваскулярных факторов риска с возрастом у взрослых пациентов; общие патогенетические иммуновоспалительные механизмы ревматических заболеваний и атеросклероза; побочные эффекты проводимой лекарственной терапии; недостаточное внимание к необходимости профилактики кардиоваскулярных осложнений при этих заболеваниях со стороны педиатров; факторы, связанные с прогрессированием самих заболеваний данной группы [3]. В настоящее время зарождается область кардиоревматологии, где врачи и эксперты из этих двух дисциплин сотрудничают в стратификации риска и оптимизации профилактических мероприятий и проведения медикаментозной терапии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани [4].

Ревматоидный артрит является наиболее распространенным хроническим воспалительным артритом у детей и молодых людей. Более трети пациентов имеют персистирующую активную болезнь и во взрослом периоде жизни. Повышенный риск смертности в данной группе объясняется более высокой распространенностью традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и ролью системного воспаления в ускорении атеросклероза. Долгосрочный риск сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, заболевших в детстве, остается неопределенным, и в настоящее время отсутствуют рекомендации по оценке такого риска. Учитывая потенциальную более длительную продолжительность заболевания РА, возможно, что сердечно-сосудистый риск в этой группе превышает тот, который наблюдается при воспалительных артритах у взрослых [5].

К сожалению, работы, подтверждающие наличие таких взаимосвязей в детском возрасте, немногочисленны и проведены на небольшом количестве наблюдений. При этом имеются объективные трудности с диагностикой и прогнозированием развития атеросклеротического поражения артерий, относительно редкой встречаемостью у детей ряда системных заболеваний по сравнению со взрослыми. Тем не менее имеющиеся публикации мировой литературы позволяют более глубоко понять патогенетические механизмы развития аутоиммунного воспаления, роль при этом инфекционного фактора и по-новому взглянуть на связь между атеросклерозом и прежде всего ревматоидным артритом уже начиная с периода детского возраста [6].

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) представляет собой артрит неустановленной причины, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет, при исключении другой патологии суставов. У детей старше 16 лет применяется диагноз ювенильного ревматоидного артрита. ЮИА является одним из наиболее частых и инвалидизирующих заболеваний из группы системных заболеваний соединительной ткани в детском возрасте. Заболеваемость составляет 2–16 на 100 тыс. детского населения, распространенность ЮИА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6% [7].

Несмотря на длительное изучение этиологии заболевания, точная его причина остается неизвестной. Считается, что в основе заболевания лежит нарушение

иммунного ответа и прежде всего наличие наследственной предрасположенности, которая может проявиться при воздействии некоторых внешних факторов, таких как инсоляция, травматическое повреждение сустава, вирусная инфекция, вакцинация, которые способствуют развитию хронического аутоиммунного воспаления. При этом наследственные факторы влияют на тяжесть и скорость прогрессирования ЮИА [8].

■ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ИДИОПАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

Считается, что антиген поглощается и перерабатывается антигенпрезентирующими клетками (макрофагами и их разновидностью – дендритными клетками, В-лимфоцитами, моноцитами). Существует два пула дендритных клеток – маркеры антигена (АГ) и зрелые клетки, стимулирующие миграцию Т-лимфоцитов в лимфоидные органы для последующей их клональной селекции. В отличие от макрофагов, дендритные клетки не полностью разрушают АГ, а перерабатывают его до пептидов и синтезируют белковые молекулы классов МНС-I и МНС-II (major histocompatibility complex – МНС), которые способствуют специфическому «узнаванию» макромолекул друг от друга при клеточном взаимодействии, последующей связи их с АГ и представлению информации Т-лимфоцитам.

Затем в тимусе происходят процессы дифференцировки Т-лимфоцитов на субпопуляции (киллеры, хелперы). Системе HLA (Human Leukocyte Antigen) принадлежит центральное место в дифференцировке и окончательном созревании Т-лимфоцитов. Селекция различных клонов тимоцитов по способности распознавать собственные АГ является определяющим условием дальнейшего внутритимусного развития Т-лимфоцитов. Под контролем HLA происходит регуляция силы гуморального и клеточного иммунного ответа, обеспечение иммуногенности проникшего в организм АГ, селекция специфических Т-лимфоцитов в тимусе. Регуляция силы иммунного ответа осуществляется Ir-генами (immune response genes), которые находятся в системе HLA (не менее 105 генов).

Активированные клетки (макрофаги, Т-, В-лимфоциты и др.) синтезируют ряд иммуноцитоклинов, включающих: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, хемокины, колониестимулирующие факторы. Интерлейкины (на сегодня выявлено 37 разновидностей) по характеру участия в воспалительном процессе подразделяют на 3 группы: провоспалительные цитокины (интерлейкины-1, -6, -8, -12, -17, фактор некроза опухоли α , интерферон γ), противовоспалительные (интерлейкины-4, -10, -13) и цитокины, регулирующие гуморальный и клеточный иммунный ответ (интерлейкины-2, -5, -7, -9, -14, -15).

Неконтролируемая продукция цитокинов, поддерживающих воспалительный процесс, способствует повреждению синовиальной оболочки суставов, а в некоторых случаях приводит к развитию особой формы ЮИА, наблюдаемой в детском возрасте, – системному варианту заболевания (аллергосептический синдром, псевдосепсис Вислера – Фанкони). При данной форме заболевания значительную роль играет врожденное нарушение иммунитета. В последние годы все больше накапливается клинично-лабораторных данных в пользу аутовоспалительного, а не аутоиммунного механизма в патогенезе развития системных проявлений. Установлено, что для системной формы заболевания характерна дисфункция главного комплекса гистосовместимости класса II (МНС-II), что приводит к нарушению способности

специфически узнавать и отличать макромолекулы друг от друга при их клеточном взаимодействии.

Молекулы МНС класса II имеются на «обученных» АГ-представляющих клетках, которыми являются В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, островковые клетки Лангерганса, клетки тимуса и активированные Т-лимфоциты. Стимулятором экспрессии МНС II класса выступает интерферон γ . Синтез молекулы МНС класса II кодируется генами системы гистосовместимости (HLA) DP, DQ, DR, расположенной на 6-й хромосоме. В итоге молекулы МНС класса II стимулируют образование Т-лимфоцитов-хелперов, которые являются ведущими эффекторными клетками при суставной форме заболевания.

Однако при системном варианте ЮИА основными эффекторными клетками являются моноциты и нейтрофилы, а не лимфоциты. Доказательством этому является повышение концентрации ряда кальций-связывающих белков из семейства S100, продуцируемых нейтрофилами и моноцитами. К настоящему времени известно более 25 таких видов белка. Белки S100A8 (связанный с миелоидом белок, или MRP8), S100A9 (MRP14) и S100A2 преимущественно синтезируются фагоцитами и выполняют разнообразные функции, связанные с воспалением. Доказано, что концентрация этих белков зависит от активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите. Активация эффекторных клеток происходит при помощи врожденного иммунитета, через Toll-подобные рецепторы (TLR) путем распознавания антигенных структур с активацией клеточного иммунного ответа. В последующем происходит передача информации от Toll-рецептора внутрь клетки в определенной последовательности от молекулы к молекуле (сигнальный путь), что способствует активации фактора транскрипции NF- κ B. Доказано, что транслокация активированного NF- κ B вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, развитие вирусных инфекций и рака путем повышения уровня экспрессии генов, кодирующих фактор некроза опухолей (ФНО), колониестимулирующие факторы, провоспалительные цитокины. При этом наиболее хорошо изученным цитокином при системном варианте заболевания является интерлейкин-6, медикаментозное блокирование рецепторов к которому (препарат тоцилизумаб) способно нивелировать клинические проявления системного воспаления. При рецидивирующем течении системного варианта заболевания возможна трансформация в суставную форму заболевания в виде стойкого полиартрита, при котором происходит активация приобретенного иммунитета с образованием антител, пролиферацией Т-лимфоцитов.

■ ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У РЕБЕНКА

Детский возраст привносит свои особенности в клинические проявления заболевания, вызывает определенные трудности в его ранней диагностике, что обусловлено возрастными особенностями формирования иммунитета.

Имеются данные о развитии атеросклероза уже во внутриутробном периоде развития, что является весьма спорным [9]. Возможно, появление признаков атеросклероза в виде липидных полосок является следствием материнской гиперхолестеринемии, так как в тимусе плода выделяются специфические иммунодепрессивные гормоны, способствующие формированию толерантности, а поступление антител в виде иммуноглобулинов класса G подкласса G4 происходит трансплацентарно не ранее 3–4-го месяца внутриутробного развития. Все это способствует отсутствию

полноценного внутриутробного иммунного воспалительного ответа. У детей 1 года жизни не встречается также аутоиммунная патология, что обусловлено рядом особенностей как клеточного, так и гуморального иммунитета. В этом возрасте чаще дебютируют первичные иммунодефициты. Выделение цитокинов крайне низкое, несмотря на хорошо развитую реакцию Т-лимфоцитов на антигенное воздействие. Характерны незавершенность фагоцитоза, ограничение хемотаксиса и миграции фагоцитов, низкая функциональная активность системы комплемента и опсонизация микробов. При рождении у ребенка присутствует пассивный материнский гуморальный иммунитет. Синтез собственного иммуноглобулина М увеличивается только к 1 году, достигая уровня взрослых лишь к 2 годам. Появление первых симптомов аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваний происходит на 2-м году жизни, что обусловлено появлением иммунной памяти, активацией супрессорной направленности иммунного ответа и незрелостью системы местного иммунитета. Полисахаридные антигены не индуцируют гуморального ответа. В этот период проявляются многие малые аномалии иммунного ответа, иммунопатологические диатезы (атопия), иммунокомплексные болезни. Формирование хронической многофакторной патологии происходит в возрасте 6–7 лет на фоне роста иммунокомплексных заболеваний (первый пик роста частоты хронических заболеваний). В возрастном диапазоне 12–13 лет у девочек и в 14–15 лет у мальчиков вновь происходит увеличение частоты хронической патологии (второй пик роста), связанное с пубертатным периодом и становлением функционирования эндокринной системы. При этом происходит снижение массы лимфоидных органов, подавление клеточного звена иммунитета на фоне инволюции тимуса (секреция андрогенов) и стимуляция гуморального звена иммунитета. На фоне гормональной перестройки отмечается временная нестабильность регуляции всех звеньев иммунного ответа. В целом отставание развития иммунной системы у ребенка чаще всего проявляется как поздний иммунологический старт, который нередко развивается на фоне недоношенности, низкой массы тела при рождении, внутриутробного инфицирования лимфотропными ДНК-вирусами (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, герпес), гипербилирубинемии, наследственных аномалий иммунитета (дефицит IgA, отдельных субклассов IgG, отдельных компонентов системы комплемента, интерферона, дефекты хемотаксиса фагоцитов, опсонизации), повторных инфекций, воздействия токсинов, применения иммуносупрессивных препаратов.

Классические факторы риска АС у детей известны давно, а их влияние доказано результатами биопсийных исследований обнаружения липидных полосок на стенках аорты и коронарных артерий. Популяционное исследование Bogalusa Heart Study, проводимое в 1972–2005 гг., установило наличие жировых полос в коронарных артериях у 50% детей в возрасте 2–15 лет и у 85% людей в возрастной группе до 40 лет. Было доказана связь между степенью атеросклеротического повреждения коронарных артерий и присутствием таких атерогенных факторов риска, как: ожирение, систолическая артериальная гипертензия, концентрации триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также курение сигарет [10]. Наиболее авторитетным, проведенным среди большого количества молодежи различных стран, стало многоцентровое кооперативное эпидемиологическое исследование PDAY [11]. Было доказано, что степень атеросклеротических изменений коронарных артерий напрямую зависит от индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД), дислипидемии

и уровня гликемии. Связь между ожирением, гуморальными адипокинами и цитокинами, высвобождаемыми из жировой ткани, и аутоиммунными ревматическими заболеваниями, возникающими в детском возрасте, сложна и до сих пор не полностью ясна. Установлено, что с клинической точки зрения ожирение не связано с активностью заболевания при ЮИА и СКВ, но доказано, что оно способствует ухудшению функций при обоих заболеваниях и негативно влияет на ответ при лечении пациентов с ЮИА. Раннее развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков с ожирением с ЮИА, СКВ и ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ), безусловно, является важным осложнением, связанным с ожирением. Понимание того, как ожирение влияет на детей и подростков с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, может побудить врачей рассмотреть возможность принятия более эффективных профилактических стратегий в этой группе населения для улучшения их долгосрочных результатов. Другие научные работы позволили уточнить некоторые лабораторные маркеры атерогенеза. Так, результаты проведенного среди молодежи исследования доказали негативное влияние на степень кальцификации коронарных сосудов не только гипертензии и ожирения, но и снижения уровня фракции липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Подобных значительных популяционных исследований распространенности факторов риска (ФР) среди детского населения не проводилось; имеются лишь небольшие, реализованные в течение непродолжительного времени, поэтому ряд ученых использует перечень ФР для взрослого населения применительно к детям. Прежде всего это касается немодифицируемых факторов (пол, возраст, отягощенная наследственность). Хорошо изучена отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии у подростков.

Впервые научно обоснованные рекомендации по выявлению ФР в популяции детей и подростков, а также последующая стратификация контингента и специфическая профилактика в группах риска на популяционном уровне приведены в «Рекомендациях американской кардиологической ассоциации по первичной профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, возникающих в детстве» [12], где дети со следующими заболеваниями были определены как находящиеся в группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний: семейная гиперхолестеринемия, диабет, хроническая болезнь почек, неопластическое заболевание в анамнезе, болезнь Кавасаки, врожденный порок сердца, трансплантация сердца в анамнезе и хронические воспалительные заболевания. Вышеупомянутые заболевания были разделены на 3 группы в зависимости от уровня риска. Хроническое воспалительное заболевание было классифицировано как заболевание с умеренным риском.

В 2023 году опубликованы Евразийские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте [13]. Согласно данным рекомендациям дети, имеющие такие хронические воспалительные заболевания, как ЮИА, СКВ, отнесены в категорию повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со здоровыми детьми. Согласно алгоритму, представленному в данных рекомендациях, на первом этапе формируются группы детей и подростков, которые в связи с наличием риска сердечно-сосудистого заболевания требуют специального обследования с выявлением и оценкой всех традиционных факторов риска (нарушение углеводного/жирового видов

обмена, курение, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, низкая физическая активность). При выявлении 2 и более из перечисленных факторов пациента переводят в более высокую категорию риска. На следующем этапе в зависимости от категории риска требуется установить целевые значения АД, ИМТ, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы и гликированного гемоглобина, которых следует достичь сначала с помощью немедикаментозных и в ряде случаев медикаментозных лечебных мероприятий.

Одним из существенных модифицируемых факторов риска атеросклероза (АС) у детей с ЮИА является низкая физическая активность. Об этом свидетельствуют результаты систематического обзора исследований за последние 20 лет с целью поиска ранних признаков субклинического атеросклероза у детей и подростков с ЮИА, проведенного Bohr A.H. et al. (2016). Авторы демонстрируют, что неактивный образ жизни у пациентов с ЮИА является важным фактором развития субклинических признаков атеросклероза, наблюдаемых у детей с ЮИА, и что поощрение активного образа жизни в детстве и подростковом возрасте может снизить риск преждевременных атеросклеротических событий во взрослом возрасте [14].

Полигенные показатели риска ЮИА были изучены среди 2815 участников исследования (родители и дети). Риск развития ССЗ у детей с ЮИА был связан с диастолическим артериальным давлением, концентрацией инсулина, индексом резистентности к инсулину, содержанием высокочувствительного С-реактивного белка, окружностью талии, индексом жировой массы и индексом массы тела начиная с 7-летнего возраста [15].

Проведенный метаанализ Zhao W.J. et al. (2023) согласно международным рекомендациям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA), включающий 16 скрининговых исследований, показал, что уровни холестерина липопротеинов очень низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина А1 у пациентов с ЮИА были статистически ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности был значительно выше у пациентов с ЮИА, чем у здоровых лиц контрольной группы. У пациентов с ЮИА индекс массы тела, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, общий холестерин и уровни аполипопротеина В незначительно отличались от показателей у здоровых лиц [16].

■ АТЕРОСКЛЕРОЗ И ВОСПАЛЕНИЕ

Известна определенная роль воспалительного процесса на месте формирования атеросклеротической бляшки [17]. Тем не менее сегодня нет единого мнения о причинно-следственном понимании воспалительного процесса при атеросклеротическом поражении интимы артерии, установлен полиморфизм гена, кодирующего синтез ряда провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), способствующих развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Большинство исследователей полагает, что на месте повреждения развивается липоидоз макрофагов, а последующая их гибель в виде пенистых клеток и выброс интерлейкинов запускает воспалительный процесс, приводя к повышению концентрации С-реактивного белка [18]. Активной транспортной формой данного протеина

являются липопротеиды очень низкой плотности. Наличие АГ многократно ускоряет данный процесс. Данный аспект патогенеза АС у детей не изучен.

Впервые научно обоснованная гипотеза о роли иммунного ответа в атерогенезе была опубликована в конце XX века [19]. Согласно этой гипотезе, первой стадией развития атеросклероза является эндотелиальная дисфункция. Затем воспалительная реакция инициируется непосредственно воздействием окислительно модифицированных ЛПНП на эндотелиальные клетки. При этом главную роль в атерогенезе играют лимфоциты и макрофаги, являющиеся источником хемокинов, цитокинов, факторов роста и протеолитических ферментов. Воспалительный процесс сопровождается повышением острофазовых белков (С-реактивный белок, фибриноген и др.), которые также выступают маркерами активности воспаления при ЮИА, СКВ, что доказывает некоторое сходство в патогенезе атеросклероза и системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ). Так, у взрослых людей с ревматоидным артритом установлено, что СРБ коррелирует со степенью толщины стенки интима-медиа сонной артерии и наличием клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания [20].

Как установлено V.H. Sankar и соавт. [21], полиморфизм гена, кодирующего синтез ряда провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , способствует развитию ИБС, что еще раз доказывает воспалительный характер заболевания. Неотъемлемой составной частью атеросклеротического поражения сосуда является развитие местной воспалительной реакции [22]. Согласно современным представлениям, уровень С-реактивного белка, устанавливаемый высокочувствительным методом, отражает воспалительный процесс в интима сосуда и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические ФР.

Среди многочисленных иммунных клеток, участвующих в иммунопатогенезе как РА, так и атеросклероза, важное место занимают моноциты-макрофаги. Нарушение взаимодействия между провоспалительными (M1) и противовоспалительными (M2) фенотипами макрофагов предполагается как одна из причин развития РА. Важную роль в поддержании ревматоидного воспаления играют основные «провоспалительные» цитокины M1-макрофагов – интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-23. В настоящее время ведутся поиски возможных механизмов возникновения дисрегуляции M1/M2-макрофагов при воспалении. Изучение ключевого патогенетического фактора в развитии аутоиммунного и атеросклеротического воспаления – активированных моноцитов-макрофагов – не только углубит знания о патогенезе хронического воспаления, но и позволит расширить представления о патогенетическом и предиктивном значении «клеточных» маркеров и перевести на качественно новый уровень раннюю диагностику атеросклеротического поражения при РА [23].

Повышение кардиоваскулярного риска при РА может быть связано с генетическими полиморфизмами, такими как rs 1746048 вариант CXCL12 гена 10 хромосомы 10q 11.21, rs 662 вариант гена параоксоназы 1, rs1024611 полиморфизм 2518A/G промотора гена моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и др. Кроме того, описан полиморфизм гена ИЛ-19 rs17581834(T), в 3 раза увеличивающий риск ССО [24].

Определенную роль в развитии атерогенеза играет инфекция как причина. Доказано, что процесс повреждения эндотелия сопровождается повышением значений высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) и часто запускается вирусом герпеса,

следствием является повреждение нервных ганглиев и вторичная ишемия миокарда [25]. Заслуживает внимания работа Н.А. Ардаматского и Ю.В. Аббакумовой (1998), которые при обследовании 230 человек с АС и 53 здоровых лиц выявили достоверное наличие частиц вируса герпеса и антител к ним у 90% лиц с АС и лишь у 20% здоровых при недостаточном титре противогерпетических антител. Результаты исследования PERI study, опубликованные С.І. Giuliano и соавт. (2008), убедительно показывают наличие ряда маркеров воспаления у детей и подростков, инфицированных вирусом герпеса [26]. Так, у лиц с герпетической инфекцией, в отличие от неинфицированных, выявлено повышение уровней вч-СРБ, ТГ и снижение ЛПВП, повышение концентрации CD8 и CD4 Т-лимфоцитов.

■ РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В АТЕРОГЕНЕЗЕ И РАЗВИТИИ РЕВМАТОИДНОГО ПРОЦЕССА

Схожесть иммунного ответа при системном варианте ЮИА и гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, вызванном вирусом Эпштейна – Барр, рассмотрена в работе Shimizu M. et al. Авторы предлагают для проведения дифференциальной диагностики этих состояний определять уровни сывороточного IL-18 и растворимого рецептора фактора некроза опухоли как показателя диагностики синдрома активации макрофагов, осложняющего системный ювенильный идиопатический артрит [27].

Инфекция цитомегаловируса человека (ЦМВ) является важным фактором риска атеросклероза. Цитомегаловирус является представителем β -герпесвирусов и распространен повсеместно, инфицируя до 99% населения в зависимости от этнических и социально-экономических условий. ЦМВ вызывает пожизненные, латентные инфекции у своего хозяина. Спонтанная реактивация ЦМВ обычно протекает бессимптомно, но случаи реактивации у лиц с ослабленным или подавленным иммунитетом могут привести к тяжелой заболеваемости и смертности. Инфекции, обусловленные ЦМВ, были связаны с несколькими сердечно-сосудистыми и посттрансплантационными заболеваниями (инсульт, атеросклероз, посттрансплантационная васкулопатия и гипертония). Герпесвирусы, включая ЦМВ, кодируют вирусные рецепторы, сопряженные с G-белком, которые изменяют клетки-хозяева, захватывая сигнальные пути, которые играют важную роль в жизненном цикле вируса и этих сердечно-сосудистых заболеваниях. Было проведено множество исследований для анализа связи между инфекцией ЦМВ и риском АС, но четкого консенсуса достигнуто не было. Результаты метаанализа 30 исследований, включающих 3328 случаев и 2090 контрольных лиц (Jia Y.J. et al., 2017), показали, что цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) достоверно связана с повышенным риском АС [28]. Последние работы Vomfim G.F. et al. (2023) также показывают роль ЦМВИ в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии.

■ ПОДОБИЕ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Обращает на себя внимание сходство патогенетического фона, на котором происходит развитие атеросклероза и ЮИА. Более глубоко это исследовано у детей в области нарушений липидного обмена. Известно, что дислипидемия является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. Порядок проведения обследования

на дислипидемию у данного контингента с учетом возраста, группы риска, селективного и популяционного характера скрининга дислипидемии широко представлен в научной литературе. Многочисленные исследования (MRFIT, NHANES I, VA-HIT и др.) доказали роль изначального нарушения липидного обмена в атеросклеротическом поражении артериального русла уже в детском возрасте. У детей с ЮИА имеются противоречивые данные об изменениях в липидограмме. Rodrigues W.D.R. et al. (2021) пришли к выводу, что дислипидемия часто встречается у пациентов с ЮИА, особенно при системном варианте, который в сочетании с ускоренной СОЭ был ассоциирован с более низкими концентрациями Апо А-I, что обусловлено наличием воспалительного процесса [29]. Некоторые регистрируют атерогенные изменения липидного обмена у детей с ЮИА уже на ранних стадиях развития заболевания, причем, как установили R. Goncalves Marangoni et al. (2011), активность и длительность заболевания не влияют на концентрацию ЛПВП, а лишь приводят к достоверному повышению содержания триглицеридов (ТГ) и ЛПНП у 14–18% пациентов [30]. Другие исследователи [31] вообще не обнаруживают изменений липидного профиля у пациентов с ЮИА. Возможно, такие противоречия обусловлены небольшими выборками (до 40 детей с ЮИА). Тем не менее, учитывая результаты исследования у взрослых людей с РА, следует помнить о возможных причинах в нарушении липидного обмена, обусловленном как развитием воспалительного процесса, так и побочным действием применяемых лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, метотрексат), а также о врожденных нарушениях липидного обмена, о сопутствующем ожирении, которое также сопровождается изменениями в липидограмме. Имеются данные о роли гомоцистеинемии, которая может развиваться на фоне применения метотрексата при лечении ЮИА, в развитии сердечно-сосудистой патологии [32]. У детей с ЮИА Pietrewicz E., Urban M. также наблюдали статистически значимое повышение уровня гомоцистеина по сравнению с контрольной группой (8,2 мкмоль/л против 6,05 мкмоль/л) и более высокий уровень гомоцистеина в группе полиартрита по сравнению с детьми с олигоартритом (8,58 мкмоль/л против 7,88 мкмоль/л). Авторы обнаружили статистически значимую корреляцию между ИМТ и уровнем гомоцистеина ($p=0,02$, $r=0,36$) [33]. По мнению Л.А. Балыковой и соавт. (2015), ЮИА сопряжен с высокой распространенностью метаболических нарушений, которые лишь частично (артериальная гипертензия и нарушение углеводного обмена) связаны с приемом глюкокортикоидов, а в основном опосредованы высокой воспалительной активностью болезни. Авторы делают такие выводы на основании клинико-лабораторного исследования 82 детей с ЮИА. Полный симптомокомплекс метаболического синдрома (сочетание двух обязательных критериев – артериальной гипертензии, нарушения углеводного обмена или дислипидемии с увеличением окружности талии выше 90-го центиля) обнаружен у 30 (36,5%) из 82 пациентов, а среди детей контрольной группы не диагностирован ни в одном случае ($p<0,05$). Наиболее часто выявляли такие проявления, как дислипидемия, абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия, коррелирующие с активностью заболевания и дозой глюкокортикоидов. У трети пациентов с ювенильным артритом зарегистрированы утолщение комплекса «интима-медиа» (КИМ) и нарушение структуры сосудистой стенки, которое ассоциировалось с высокой активностью болезни, инсулинорезистентностью и другими признаками метаболического синдрома [34].



Среди взрослого населения широко используется ультразвуковое исследование сонных артерий с целью доклинического выявления маркеров атеросклероза. Результаты исследования Carotti M. et al. (2007) подтверждают ускоренное развитие атеросклероза у детей с ЮИА, что доказано увеличением толщины интима-медиа (ИМТ – intima-media thickness) сонных артерий у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой, и это связано с уровнями липидов, возрастом и длительностью заболевания и не связано с активностью воспалительного процесса. Авторы рекомендуют применение УЗИ в В-режиме для оценки существования субклинического атеросклероза у пациентов с РА [35]. Проблема использования неинвазивных методов оценки состояния артериального русла у детей с факторами риска развития атеросклероза на ранних стадиях, включая детей с ЮИА, решена путем оценки ИМТ сонной артерии с помощью ультразвуковой визуализации. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования о высокой информативности УЗИ сосудистой системы на доклинической стадии диагностики АС. Так, E.R. Reitzchel и соавт. указывают, что при длительном (более 10 лет) неблагоприятном воздействии факторов риска ССЗ, в том числе и дислипидемии, выявляется корреляционная связь между данными факторами и толщиной КИМ [36]. Работы по использованию УЗИ сосудов с целью поиска ранних маркеров поражения у детей и подростков немногочисленны. С.Р. Leeson при исследовании уровня ХС у 361 ребенка 9–11-летнего возраста установил его корреляционную связь с толщиной КИМ [37]. В опубликованных результатах исследований О.А. Кисляк и соавт. выявлено утолщение КИМ общей сонной и бедренной артерий уже в подростковом возрасте, причем отмечено более выраженное утолщение стенки сонной артерии по сравнению с бедренной [38]. Исследованием М. Juonala и соавт. «The Cardiovascular Risk in Young Finns Study», проводившимся в течение 15 лет, установлена четкая и ранняя взаимосвязь изменений липидограммы при атерогенной дислипидемии II Б типа и утолщения КИМ, начиная со школьного возраста, а также последующее нарушение эластических и дилатационных свойств артериальных сосудов. На основании результатов данного исследования в Финляндии О.Т. Raitakari и соавт. (1999) предложили проведение исследования КИМ у детей групп риска начиная с 12–18 лет [39]. При исследовании толщины КИМ у 79 детей и подростков Х.З. Yang и соавт. выявили его большее утолщение при высоких показателях индекса атерогенности [40]. Исследования, проведенные Pietrewicz в группе из 40 детей с ЮИА, выявили более высокие значения индекса КИМ (или более высокие значения ИМТ по сравнению с контрольной группой и более высокие значения индекса КИМ при полиартикулярном подтипе по сравнению с олигоартикулярным проявлением) [41]. Некоторые исследователи (Graca M. et al.) оценивали толщину комплекса интима-медиа, ряд метаболических параметров и модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у 45 детей с ЮИА и в группе здоровых. Факторы риска ССЗ присутствовали в обеих группах пациентов. Значительно больше детей с ЮИА имели аномальную толщину интима-медиа ($p=0,006$) по сравнению со здоровыми. Авторы пришли к выводу, что применение измерения толщины интима-медиа сонной артерии в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний требует исследований на большей группе пациентов [42]. Наоборот, по данным Evensen K. et al. (2016), у пациентов с более высокой активностью заболевания была увеличена толщина интимы сонной артерии по сравнению с пациентами с более низким значением активности, но статистически не отличалась по сравнению с контрольной группой [43].

■ ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Установлено, что при различных сердечно-сосудистых заболеваниях у взрослых одним из ведущих и ранних патогенетических механизмов поражения сосудистой стенки является дисфункция эндотелия (проспективное исследование PIVUS [44]). Исследования состояния эндотелия и его функционирования у детей и подростков как раннего маркера ССЗ единичны. Г.И. Сторожаков и соавт., сравнивая распространенность дисфункции эндотелия в возрастном аспекте, выявили увеличение частоты нарушений с 8% у лиц 15-летнего возраста до 53% у пожилых пациентов [45]. Результаты, полученные Р.Н. Whincup и соавт., свидетельствуют о наличии в подростковом возрасте корреляционной взаимосвязи дисфункции эндотелия, которая определялась на плечевой артерии, и уровня ХС и ЛПНП [46]. В целом работы последних лет убедительно доказывают, что эндотелиальная дисфункция может быть объективно оценена с помощью ультразвуковой манжеточной пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии и служит адекватной моделью для изучения состояния эндотелия. Молодые люди с СЗСТ, начавшимися в детстве, имеют повышенный сердечно-сосудистый риск по сравнению с контролем соответствующего возраста, что подтверждается исследованиями, изучающими профиль липидных биомаркеров и маркеров эндотелиальной дисфункции.

Проведенное В. Glowinska и соавт. исследование нарушений функции эндотелия у детей и подростков с ожирением выявило наличие корреляционных связей между биохимическими маркерами эндотелиальной дисфункции и нарушением дилатационных свойств сосудов, определенным посредством УЗИ, как маркером возможного атеросклеротического процесса в будущем [47].

Vlahos A.P. et al. (2016) исследовали у 30 детей с ЮИА эндотелиальную функцию (расширяемость плечевой артерии, толщина интима-медиа сонной артерии и артериальная жесткость). Эндотелиальное воспаление оценивалось с помощью измерений молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и Р-селектина. Пациенты с ЮИА показали снижение показателя расширяемости по сравнению с контрольной группой ($P=0,001$), независимо от возраста ($P=0,9$ среди возрастных подгрупп). Наличие системного ЮИА было связано с большей толщиной интима-медиа по сравнению с пациентами с олигоартикулярным заболеванием, полиартикулярным заболеванием или контрольной группой ($P=0,014$, $P=0,069$ и $P=0,046$ соответственно), что было обусловлено возрастом, индексом массы тела, артериальным давлением, активностью заболевания и использованием кортикостероидов. Не было выявлено различий в индексах жесткости артерий между пациентами с ЮИА и контрольной группой или между пациентами с системным и несистемным заболеванием. Авторы сделали вывод, что эндотелиальная функция нарушена у пациентов с ЮИА в очень молодом возрасте, тогда как толщина интима-медиа увеличивается только при наличии системного ЮИА. Сосудистая дисфункция может быть частично обусловлена активностью заболевания и приемом лекарств [48].

Hussain K.S. et al. (2020) установили, что толщина КИМ у детей с ЮИА положительно коррелировала с артериальным давлением ($p=0,001$), длительностью заболевания ($p\leq 0,001$) и отрицательно с ЛПВП ($p\leq 0,001$) [49]. Несмотря на противоречие данных, по мнению Gruca M. et al. (2023), измерения толщины КИМ остаются интересной перспективой для будущего сердечно-сосудистого скрининга детей с ЮИА. Пока еще



не определено, следует ли его учитывать у всех пациентов с ЮИА на надежной основе [50].

Прогрессирование атеросклероза при РА сохраняется при низкой и умеренной степени активности заболевания на фоне противоревматической и гиполипидемической терапии. Развитие атеросклероза при этом заболевании определяется липидными, воспалительными и в большей степени иммунными нарушениями, которые необходимо учитывать для стратификации и управления риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите.

Рекомендации EULAR по контролю ССЗ, основанные на систематическом обзоре литературы и мнении экспертов, являются отправной точкой для выявления и совершенствования контроля риска ССЗ у взрослых пациентов с РА [1]. Возможно их применение и в детском возрасте, однако в детской практике не применяется оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Мы предлагаем адаптированные для детского возраста рекомендации EULAR по контролю риска ССЗ при РА у взрослых:

- РА должен рассматриваться как состояние, ассоциированное с повышенным риском ССЗ. Повышение риска обусловлено как наличием традиционных факторов риска, так и бременем системного воспаления;
- адекватный контроль активности заболевания необходим для снижения риска ССЗ;
- оценка риска ССЗ показана всем пациентам с РА. Оценка риска должна проводиться повторно при изменении противоревматической терапии;
- при оценке риска у детей должны учитываться:
 - 1) продолжительность болезни более 10 лет;
 - 2) позитивность по ревматоидному фактору (РФ) или антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП);
 - 3) наличие внесуставных проявлений РА;
 - 4) соотношение общего холестерина и липопротеинов высокой плотности;
- статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны – препараты выбора в лечении ССЗ;
- влияние коксибов и большинства нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на риск ССЗ недостаточно изучено и требует дальнейших исследований. Однако необходимо с большой осторожностью назначать данную группу препаратов у пациентов с наличием факторов риска ССЗ;
- применение кортикостероидов в низких дозах возможно;
- рекомендован отказ от курения.

Современная стратегия Treat to Target (T2T) достижения быстрого уменьшения воспаления и жесткого контроля активности заболевания является целью лечения всех СЗСТ и ЮИА в частности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31. doi: 10.1136/ard.2009.113696
2. John H., Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2012;23(7):575–9. doi: 10.1016/j.ejim.2012.06.016

3. Antipova V, Goncharova L. Atherosclerosis and cardiovascular risk in rheumatic diseases. *Ulyanovsk medico-biological journal*. 2018;3:8–18. doi: 10.23648/UMBJ.2018.31.17210. (in Russian)
4. Manolis A.S., Tzioufas A.G. Cardio-Rheumatology: Two Collaborating Disciplines to Deal with the Enhanced Cardiovascular Risk in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):533–537. doi: 10.2174/1570161118666200721145718
5. Coulson E.J., Ng W.F., Goff I., Foster H.E. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(7):1163–71. doi: 10.1093/rheumatology/ket106
6. Ciurtin C., Robinson G.A., Pineda-Torra I., Jury E.C. Challenges in Implementing Cardiovascular Risk Scores for Assessment of Young People With Childhood-Onset Autoimmune Rheumatic Conditions. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:814905. doi: 10.3389/fmed.2022.814905
7. Baranov A., Alexeeva E., Bzarova T., Valieva S., Denisova R., Isaeva K., Litvitskii P., Mitenko E., Sleptsova T., Fetisova A., Chistyakova E., Taibulatov N., Morev S., Karagulyan N. Management protocol for patients with juvenile arthritis. *Current Pediatrics*. 2013;12(1):37–56. doi: 10.15690/vsp.v12i1.557 (in Russian)
8. Clarke S.L.N., Richmond R.C., Zheng J., Spiller W., Ramanan A.V., Sharp G.C., Relton C.L. Examining health outcomes in juvenile idiopathic arthritis: a genetic epidemiology study. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4(4):363–370. doi: 10.1002/acr2.11404
9. Palinski W., Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J*. 2002;16(11):1348–60. doi: 10.1096/fj.02-0226rev
10. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P., 3rd, Tracy R.E., Wattigney W.A. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;338:1650–6. doi: 10.1056/NEJM199806043382302
11. Natural history of aortic and coronary atherosclerotic lesions in youth. Findings from the PDAY Study. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1993;13:1291–1298. doi: 10.1161/01.atv.13.9.1291
12. Harvey R.E. et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003;11:1562–1566. doi: 10.1161/01.cir.0000061521.15730.6e
13. Kislyak O., Leontyeva I., Starodubova A., Aleksandrov A., Bubnova M., Varaeva Y., Kamalova A., Kozlova L., Pavlovskaya E., Polunina D., Revyakina V., Rozanov V., Sadykova D., Slastnikova E., Strokova T., Ushakova S. Eurasian clinical guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence (2023). *Eurasian heart journal*. 2023;3:6–35. doi: 10.38109/2225-1685-2023-3-6-35 (in Russian)
14. Bohr A.H., Fuhlbrigge R.C., Pedersen F.K., de Ferranti S.D., Müller K. Premature subclinical atherosclerosis in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. A review considering preventive measures. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):3. doi: 10.1186/s12969-015-0061-5
15. Clarke S.L.N., Jones H.J., Sharp G.C., Easey K.E., Hughes A.D., Ramanan A.V., Relton C.L. Juvenile idiopathic arthritis polygenic risk scores are associated with cardiovascular phenotypes in early adulthood: a phenome-wide association study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022;20(1):105. doi: 10.1186/s12969-022-00760-0
16. Zhao W.J., Deng J.H., Li C.F. Lipid profiles in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):136. doi: 10.1186/s12944-023-01885-1
17. Shavrin A., Khovaeva Ya., Chereshev V., Golovskoy B. Inflammation markers in atherosclerosis development. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(3):13–15. (in Russian)
18. Titov V. *Primary and secondary atherosclerotic diseases, atheromatosis, atherothrombosis*. Tver: Triad Publishing. 2008:344 p. (in Russian)
19. Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;340:115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
20. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Lopez-Diaz M.J. et al. HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. 2007;57(1):125–132. doi: 10.1002/art.22482
21. Sankar V.H. et al. TNFR2 gene polymorphism in coronary artery disease. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2005;59(3):104–108. doi: 10.4103/0019-5359.15086
22. Zaidiwar F. et al. Body fat and circulating leukocytes in children. *International Journal of Obesity*. 2006;30(6):906–911. doi: 10.1038/sj.ijo.0803227
23. Gerasimova E., Popkova T. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):486–493. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493 (in Russian)
24. Gordeev A., Olyunin Y., Galushko E., Zotkin E., Lila A. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):16–22. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22 (in Russian)
25. Lehr H.A., Sagban T.A., Kirkpatrick C.J. Atherosclerosis – progression by nonspecific activation of the immune system. *Med. Klin. (Munich)*. 2002;97(4):229–235. doi: 10.1007/s00063-002-1143-y
26. Giuliano I.C., de Freitas S.F., de Souza M. Subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV- infected children: PERI study *Coron. Artery Dis*. 2008;19(3):167–172. doi: 10.1097/MCA.0b013e32826dfbf
27. Shimizu M., Inoue N., Mizuta M., Nakagishi Y., Yachie A. Characteristic elevation of soluble TNF receptor II : I ratio in macrophage activation syndrome with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):349–355. doi: 10.1111/cei.13026
28. Jia Y.J., Liu J., Han F.F., et al. Cytomegalovirus infection and atherosclerosis risk: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2017;89(12):2196–2206. doi: 10.1002/jmv.24858
29. Rodrigues W.D.R., Sarni R.O.S., Fonseca F.L.A., et al. Biomarkers of lipid metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis: relationship with disease subtype and inflammatory activity. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):66. doi: 10.1186/s12969-021-00538-w
30. Gonçalves Marangoni R., Hayata A.L.S., Borba E.F., et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(9):1549–1552. doi: 10.1590/s1807-59322011000900007
31. Bakkaloglu A., Kirel B., Ozen S., et al. Plasma lipids and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. *Clinical Rheumatology*. 1996;15(4):341–345. doi: 10.1007/BF02230355
32. Choi H.K., Hern' an M.A., Seeger J.D., et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet*. 2002;359(9313):1173–1177. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2
33. Pietrewicz E., Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pol Merkur Lekarski*. 2007;22(129):211–4.
34. Balykova L., Samoshkina E., Krasnopol'skaya A., Shchekina N., Trupanova P. Predictors of atherosclerosis development in children and adolescents with juvenile arthritis. *Kazan medical journal*. 2015;96(4):602–609. doi: 10.17750/KMJ2015-602 (in Russian)
35. Carotti M., Salaffi F., Mangiacotti M., Cerioni A., et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo*. 2007;59(1):38–49. doi: 10.4081/reumatismo.2007.38
36. Ong K.K., et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarache in normal boys and girls. *The J. Clin. Endocrinol. and Metab*. 2004;89(6):2647–2651. doi: 10.1210/jc.2003-031848

37. Wang W., et al. Correlation between lipoprotein (a) and other risk factors for cardiovascular disease and diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Ann. of Epidemiol.* 2005;15(5):390–397. doi: 10.1016/j.annepidem.2005.01.003
38. Kislyak O., Storozhakov G., Petrova E., Kopelev A., Tsareva O., Potapova L. Intima-media thickness in adolescents and young people. *Russian Journal of Cardiology.* 2005;(4):19–23. (in Russian)
39. Garcés C., et al. Cardiovascular risk factors in children. Main findings of the Four Provinces study. *Rev. Esp. de Cardiol.* 2007;60(5):517–524.
40. Yang X.Z., et al. Pre-clinical atherosclerosis evaluated by carotid artery intima-media thickness and the risk factors in children. *Chin. Med. J (Engl).* 2007;120(5):359–362.
41. Urban M., Pietrewicz E., Go'rska A., et al. Correlation between intima-media thickness in carotid artery and markers of epithelial cell dysfunction in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Medycyna Wieku Rozwojowego.* 2009;13(4):277–282.
42. Gruca M., Zamojska J., Niewiadomska-Jarosik K., et al. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Nutrients.* 2023;15(7):1700. doi: 10.3390/nu15071700
43. Evensen K., Aulie H.A., Rønning O.M., et al. Carotid Atherosclerosis in Adult Patients with Persistently Active Juvenile Idiopathic Arthritis Compared with Healthy Controls. *J Rheumatol.* 2016;43(4):810–5. doi: 10.3899/jrheum.150499
44. Guardamagna O., et al. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2009;207(2):471–475. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.006
45. Ctorozhakov G., Fedotova N., Vereshchagina G. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *Journal of General Medicine.* 2005;4:58–64. (in Russian)
46. Whincup P.H., et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome and classic risk factors. *Circulation.* 2005;112(12):1789–1797. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532663
47. Glowinska B., et al. New atherosclerosis risk factors in obese, hypertensive and diabetic children and adolescents. *Atherosclerosis.* 2003;167(2):275–286. doi: 10.1016/S0021-9150(03)00003-0
48. Vlahos A.P., Theocharis P., Bechlioulis A., et al. Changes in vascular function and structure in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(12):1736–44. doi: 10.1002/acr.20613
49. Hussain K.S., Gulati R., Satheesh S., et al. Early-onset subclinical cardiovascular damage assessed by non-invasive methods in children with Juvenile Idiopathic Arthritis: analytical cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2021;41(2):423–429. doi: 10.1007/s00296-020-04689-z
50. Gruca M., Orczyk K., Zamojska J., et al. Why and How Should We Assess the Cardiovascular Risk in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis? A Single-Centre Experience with Carotid Intima-Media Measurements. *Children (Basel).* 2023;10(3):422. doi: 10.3390/children10030422



Гончарик Д.Б.¹, Куницкая Я.И.²✉, Митьковская Н.П.²

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Влияние антиаритмического препарата класса I C этацизина на электрофизиологические параметры и качество жизни молодых пациентов с идиопатической желудочковой экстрасистолией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Гончарик Д.Б., Куницкая Я.И.; сбор материала – Гончарик Д.Б., Куницкая Я.И.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Митьковская Н.П., Куницкая Я.И.; редактирование – Митьковская Н.П.

Подана: 01.04.2025

Принята: 21.04.2025

Контакты: yaroslavakunitskaya@gmail.com

Резюме

Введение. Пациенты с идиопатической желудочковой экстрасистолией составляют около 10–20% от общего числа пациентов аритмологического профиля. В последние годы подход к лечению идиопатической желудочковой экстрасистолии претерпел значительные изменения.

Цель. Сравнить эффективность, безопасность и влияние на качество жизни пациентов с идиопатической желудочковой экстрасистолией терапии тремя различными схемами: монотерапией этацизином, монотерапией метопрололом или бисопрололом или комбинацией этацизина и бета-адреноблокаторов (БАБ).

Материалы и методы. На базе консультативно-поликлинического отделения ГУ «РНПЦ «Кардиология» было проведено проспективное исследование амбулаторных карт 75 молодых пациентов в возрасте от 21 года до 40 лет с диагнозом «идиопатическая желудочковая экстрасистолия». Пациенты были разделены на группы в зависимости от принимаемой антиаритмической терапии: первая группа – пациенты, принимающие антиаритмический препарат I C класса (n=30); вторая группа – пациенты, принимающие комбинацию антиаритмического препарата I C класса и метопролола (n=17); третья группа – пациенты, принимающие комбинацию антиаритмического препарата I C класса и бисопролола (n=13); четвертая группа – пациенты, принимающие монотерапию метопрололом (n=10); пятая группа – пациенты, принимающие монотерапию бисопрололом (n=5). Была проведена оценка длительности интервала PQ, комплекса QRS, интервала QTc на ЭКГ в 12 отведениях до начала терапии и через 3 месяца после. Качество жизни пациентов оценивалось методом опросников с помощью шкал – SF-36 и аритмологическим специфическим опросником при тахикардиях и аритмиях (ASTA). На момент проведения исследования у пациентов были исключены иные сопутствующие заболевания, а также лекарственные взаимодействия, способные повлиять на результаты исследования.



Результаты. Этацизин и бета-адреноблокаторы эффективно подавляли идиопатическую желудочковую экстрасистолию, при этом этацизин превосходил бета-адреноблокаторы по способности подавления числа идиопатических желудочковых экстрасистолий. На фоне приема этацизина длина интервала PQ и комплекса QRS короче, чем у пациентов, принимающих комбинацию препаратов этацизина и бета-адреноблокаторов и монотерапию бета-адреноблокаторами соответственно. Этацизин не влияет на величину интервала QTc у молодых пациентов с идиопатической желудочковой экстрасистолией.

Заключение. Исходя из полученных результатов, стоит предположить, что применение этацизина является наиболее безопасной стратегией в лечении молодых пациентов с идиопатической желудочковой экстрасистолией. Полученные результаты требуют должного изучения в связи с тем, что противоречат проводимым ранее исследованиям.

Ключевые слова: этацизин, идиопатическая желудочковая экстрасистолия, бета-блокатор, опросник, длительность интервала QTc

Goncharik D.¹, Kunitskaya Ya.² ✉, Mitkovskaya N.²

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Effect of Class I C Antiarrhythmic Drug Etacizine on Electrophysiologic Parameters and Quality of Life in Young Patients with Idiopathic Premature Ventricular Contractions

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Goncharik D., Kunitskaya Ya.; material collection – Goncharik D., Kunitskaya Ya.; data statistical processing, results analysis and interpretation, text writing – Mitkovskaya N., Kunitskaya Ya.; editing – Mitkovskaya N.

Submitted: 01.04.2025

Accepted: 21.04.2025

Contacts: yaroslavakunitskaya@gmail.com

Abstract

Introduction. Patients with idiopathic ventricular extrasystole (I-PVC's) represent about 10–20% of the total number of arrhythmological patients. In recent years, the approach to the treatment of I-PVC's has undergone significant changes.

Purpose. To compare the efficacy, safety, and impact on the quality of life of patients with I-PVC's of three different therapy regimens: etacizine monotherapy, metoprolol or bisoprolol monotherapy, or etacizine and beta-adrenoblockers combination.

Materials and methods. A prospective study of outpatient records of 75 young patients aged 21 to 40 years diagnosed I-PVC's was carried out on the basis of the consulting and outpatient department of the State Institution RNPC "Cardiology". Patients were divided into groups depending on the antiarrhythmic therapy (AAT) taken: group one

included patients taking AAT class I C (n=30); group two included patients taking AAT class I C + metoprolol combination (n=17); group three included patients taking AAT class I C + bisoprolol combination (n=13); group four included patients taking metoprolol monotherapy (n=10); group five included patients taking bisoprolol monotherapy (n=5). All patients were assessed for PQ interval, QRS complex, and QTc interval on electrocardiography in 12 leads before the start of therapy and 3 months after. The quality of life of patients was assessed by questionnaires using the following scales: SF-36 and Arrhythmology Specific Tachycardia and Arrhythmias Questionnaire (ASTA). At the time of the study, any comorbidities and drug interactions that could affect study results were excluded in studied patients.

Results. Etacizine and beta-blockers effectively suppressed idiopathic ventricular extrasystole, with etacizine being superior to beta-blockers in its ability to suppress the number of idiopathic ventricular extrasystoles. On the background of ethacisin administration, the length of PQ interval and QRS complex were shorter than in patients taking the combination of ethacisin and beta-blocker preparations and beta-blocker monotherapy, respectively. Etacyzine did not affect the QTc interval value in young patients with I-PVC's.

Conclusion. Based on the results obtained, it should be assumed that the use of etacizine is the safest strategy in the treatment of young patients with I-PVC's. The results obtained require further proper verification due to the fact that they contradict previous studies.

Keywords: etacizine, idiopathic premature ventricular contractions, beta-blocker, questionnaire, QTc interval duration

■ ВВЕДЕНИЕ

Антиаритмические препараты (ААП) класса I C являются краеугольным камнем в терапии фибрилляции предсердий и эффективным инструментом в терапии идиопатической желудочковой экстрасистолии (И-ЖЭС) и ЖТ. В настоящее время их использование ограничено отдельными категориями пациентов, но многочисленные исследования последних 10 лет открывают новые перспективы для использования этих ранее игнорируемых препаратов у многих пациентов.

За исключением бета-адреноблокаторов (БАБ) не существует рандомизированных контролируемых исследований, документирующих способность ААП улучшать прогноз при использовании в первичной или вторичной профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС). Помимо непосредственного снижения риска ВСС, ААП играют важную роль в терапии желудочковых аритмий (ЖА), в первую очередь для контроля симптомов и/или для снижения аритмической нагрузки при И-ЖЭС/ЖТ.

И-ЖЭС – это преждевременные желудочковые сокращения, возникающие в желудочках сердца, без явного идентифицируемого структурного заболевания сердца, наследственных ионных каналопатий, метаболических нарушений или других вторичных причин. Эти И-ЖЭС чаще всего (до 70–80% случаев) имеют источник в области выносящих трактов правого желудочка (ВТ-ПЖ) и считаются относительно доброкачественными, хотя часто могут вызывать выраженные симптомы и снижать качество жизни [1].



Пациенты с И-ЖЭС составляют около 10–20% от общего числа пациентов аритмологического профиля. В последние годы подход к лечению И-ЖЭС претерпел значительные изменения. Пациенты, как правило, не имеют серьезных сердечных заболеваний, но могут испытывать значительное ухудшение качества жизни, связанное с частыми эпизодами аритмий, ощущениями перебоев в работе сердца и снижением переносимости физических нагрузок. Важно отметить, что в этих случаях терапевтические цели фокусируются не столько на снижении смертности, сколько на улучшении симптоматики и повышении качества жизни. Из-за многообразия клинических симптомов не существует единого подхода к классификации и лечебной тактике у этой категории пациентов [2].

БАБ, такие как метопролол и бисопролол, не всегда приводят к существенному снижению частоты аритмий у пациентов с И-ЖЭС, а также имеют ряд нежелательных эффектов. В частности, они могут снижать артериальное давление, что особенно критично у молодых пациентов с нормальным или исходно пониженным давлением, и могут не улучшать или даже ухудшать переносимость физических нагрузок.

Катетерная абляция, в свою очередь, имеет риск неблагоприятных исходов для пациента, поэтому решение об оперативном вмешательстве часто принимается при неэффективности 1–2 использованных ААП. ААП класса I C, такие как флекаинид, пропафенон и этацинин, набирают популярность как эффективный метод лечения ЖЭС у пациентов без структурной патологии миокарда. В отличие от БАБ, препараты класса I C показали высокую эффективность в подавлении И-ЖЭС и улучшении симптомов, связанных с аритмией [3].

Проблема низкой эффективности лечения И-ЖЭС с использованием монотерапии БАБ создает необходимость оптимизации терапии, включая назначение ААП I C класса в качестве монотерапии или в комбинации – I C класс + БАБ. В среде специалистов, занимающихся лечением ЖА, превосходство ААП класса I C над БАБ не вызывает удивления, поскольку многочисленные публикации подтверждают высокую эффективность препаратов класса I C в лечении И-ЖЭС. Необычным, на первый взгляд, является меньшая эффективность комбинации этацизина с БАБ в снижении бремени ЖА по сравнению с монотерапией этацизином. Нам представляется, что данный факт не следует рассматривать как «проаритмогенный эффект» добавления БАБ к этацизину. Вероятнее всего, конкуренция двух водителей ритма (синусового узла и источника И-ЖЭС) в условиях замедления базовой частоты сердечных сокращений (ЧСС) при добавлении БАБ на фоне неполного подавления источника И-ЖЭС (преимущественно из ВТ-ПЖ) этацизином привело к увеличению доли И-ЖЭС на фоне общего снижения числа синусовых сокращений [4].

ВТ-ПЖ имеет особые анатомические, физиологические и гистологические особенности, которые делают его более уязвимым к развитию ЖА:

1. ВТ-ПЖ образуется из нескольких клеточных зачатков и проходит особые этапы формирования во время эмбрионального развития. Эти отличия ведут к особой структуре клеток и ткани ВТ-ПЖ, что делает его электрически и функционально уникальным в сравнении с другими участками сердца.
2. Миокард ВТ-ПЖ имеет сложную структуру мышечных волокон и ткани, которая отличается от миокарда других частей сердца. Эта архитектурная сложность может привести к неоднородности проведения электрических импульсов, что создает благоприятные условия для развития нарушений ритма.

3. В стенках ВТ-ПЖ наблюдается высокое напряжение сдвига (shear wall stress), что связано с высоким кровяным давлением и потоком в этой области. Такое напряжение сдвига может со временем повреждать клетки и тканевые структуры, повышая их склонность к аритмогенезу [5].

В совокупности эти факторы: особое развитие и клеточные свойства, сложная структура миокарда и высокое напряжение сдвига – создают условия для нестабильной электрической активности и делают ВТ-ПЖ высоко уязвимым к идиопатическим аритмиям.

Миоциты ВТ-ПЖ могут быть уязвимы к перегрузке внутриклеточным натрием и кальцием из-за нарушений в работе внутриклеточных белков и трансмембранных каналов, контролирующих метаболизм внутриклеточного кальция и натрия, повышенной активности CaMKII (calmodulin-dependent protein kinase II), фосфорилирования рианодиновых рецепторов и повышенного уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), активируемого триггерами / предрасполагающими факторами или патологическими состояниями [6]. И-ЖЭС, возникающие в области ВТ-ПЖ, имеют в основе не механизм re-entry, а триггерную активность, которая провоцируется внутриклеточным кальцием кардиомиоцитов, опосредованных повышенным уровнем цАМФ, что приводит к возникновению ЖЭС по механизму последеполяризации. В качестве второстепенных механизмов возникновения И-ЖЭС в области ВТ-ПЖ рассматриваются re-entry и повышенный автоматизм [7]. Несмотря на то, что в научной литературе в последние годы значительное внимание уделяется кальциевому обмену, важной частью аритмогенеза И-ЖЭС из области ВТ-ПЖ является также внутриклеточный метаболизм и трансмембранный поток натрия [8]. Нарушения со стороны метаболизма натрия и его влияние на метаболизм кальция в кардиомиоцитах ВТ-ПЖ могут объяснять высокую эффективность ААП класса I C в подавлении И-ЖЭС из ВТ-ПЖ [9].

Современные исследования показывают, что ААП класса I C особенно эффективны при аритмиях ВТ-ПЖ, так как они воздействуют сразу на несколько ключевых механизмов аритмогенеза: стабилизацию мембранного потенциала за счет блокады натриевых каналов, что снижает автоматичность и вероятность вызванных деполяризаций; замедление проведения импульса, что препятствует формированию круговых волн (re-entry) и дальнейшему распространению аритмии; снижение чувствительности к кальциевой и натриевой перегрузке за счет блокады быстрых натриевых каналов, что особенно важно для клеток ВТ-ПЖ, подверженных нарушению регуляции кальция [10].

Многочисленные публикации подтверждают высокую эффективность препаратов класса I C в лечении И-ЖЭС, часто превосходящую эффективность БАБ. Например, флекаинид продемонстрировал более высокую эффективность, чем карведилол, в работе Hwang J. (2023 г.), а именно флекаинид и карведилол снижали количество И-ЖЭС на 62% и 28% соответственно [11].

В работе Tang J. et al. (2021) также сравнивалась эффективность БАБ бисопролола, блокаторов кальциевых каналов и препаратов I C класса (флекаинида) и III класса (соталол и амиодарон). Исследование показало, что БАБ / блокаторы кальциевых каналов снижают нагрузку ЖЭС на 30,5%, а ААП класса I/III снижают нагрузку ЖЭС на 81,3% [12].

Ретроспективное исследование Ling Z. et al. (2014 г.), сравнивающее РЧА с медикаментозной терапией в течение периода наблюдения в 6–12 месяцев,



продемонстрировало снижение нагрузки ЖЭС на 36% при применении БАБ метопролола и на 82% при применении пропafenона [13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить эффективность, безопасность и влияние на качество жизни пациентов с И-ЖЭС терапии тремя различными схемами: монотерапией этацизином, монотерапией метопрололом или бисопрололом или комбинацией этацизина и БАБ. Определить наиболее предпочтительную тактику ведения молодых пациентов с И-ЖЭС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе консультативно-поликлинического отделения ГУ «РНПЦ «Кардиология» было проведено проспективное исследование амбулаторных карт 75 молодых пациентов в возрасте от 21 года до 40 лет с диагнозом И-ЖЭС. Пациенты были разделены на группы в зависимости от принимаемой антиаритмической терапии (ААТ): первая группа – пациенты, принимающие ААП I С класса (n=30); вторая группа – пациенты, принимающие комбинацию ААП I С класса + метопролол (n=17); третья группа – пациенты, принимающие комбинацию ААП I С класса + бисопролол (n=13); четвертая группа – пациенты, принимающие монотерапию метопрололом (n=10); пятая группа – пациенты, принимающие монотерапию бисопрололом (n=5). Было проведено исследование влияния групп ААП до начала терапии и через 3 месяца после на длительность интервала PQ, комплекса QRS, интервала QTc у пациентов на ЭКГ в 12 отведениях. На момент проведения исследования у пациентов были исключены иные сопутствующие заболевания, а также лекарственные взаимодействия, способные повлиять на результаты исследования. Также был проведен анализ суточного мониторирования ЭКГ с целью выявления различий в количестве ЖЭС до начала ААТ и через 3 месяца после. Статистический анализ данных проводился в программах Statistica 12 и JASP.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 3 месяца от начала приема ААТ пациентам была проведена контрольная ЭКГ в 12 отведениях для оценки влияния ААП на электрофизиологические параметры и эффективность проводимого лечения.

Длительность интервала PQ у пациентов с И-ЖЭС на фоне приема ААП I С класса до начала терапии составила $0,13 \pm 0,02$ сек., а через 3 месяца после – $0,14 \pm 0,01$ сек. ($p < 0,01$). Длительность интервала PQ у пациентов с И-ЖЭС на фоне приема комбинации ААП I С класса + метопролол до начала терапии составила $0,14 \pm 0,02$ сек., а через 3 месяца после – $0,14 \pm 0,01$ сек. ($p > 0,05$). Длительность интервала PQ у пациентов с И-ЖЭС на фоне приема комбинации ААП I С класса + бисопролол до начала терапии составила $0,14 \pm 0,02$ сек., а через 3 месяца после – $0,15 \pm 0,02$ сек. ($p > 0,05$). Длительность интервала PQ у пациентов с И-ЖЭС на фоне приеме метопролола до начала терапии составила $0,12 \pm 0,01$ сек., а через 3 месяца после – $0,12 \pm 0,02$ сек. ($p > 0,05$). Длительность интервала PQ у пациентов с И-ЖЭС (табл. 1) на фоне приеме бисопролола до начала терапии составила $0,12 \pm 0,01$ сек., а через 3 месяца после – $0,13 \pm 0,01$ сек. ($p > 0,05$).

Таблица 1

Сравнение длительности скорректированного интервала PQ на фоне приема различной ААТ

Table 1

Comparison of the duration of the corrected PQ interval on the background of different AAT

Интервал PQ, сек.	M±σ (до начала терапии)	M±σ (3 месяца после начала терапии)	Значение p-value
Группа I C класса, сек.	0,13±0,02	0,14±0,01	p<0,01
Группа I C класса + метопролол, сек.	0,14±0,02	0,14±0,01	p>0,05
Группа I C класса + бисопролол, сек.	0,14±0,02	0,15±0,02	p>0,05
Группа метопролола, сек.	0,12±0,01	0,12±0,02	p>0,05
Группа бисопролола, сек.	0,12±0,01	0,13±0,01	p>0,05

В группе пациентов на фоне приема ААП I C класса длительность интервала PQ приросла у 3 пациентов ($\Delta PQ=40$ мсек.). В группе пациентов на фоне приема комбинации ААП I C класса + метопролол – увеличилась у 2 пациентов ($\Delta PQ=30$ мсек.), на фоне приема ААП I C класса + бисопролол – увеличилась у 3 пациентов ($\Delta PQ=30$ мсек.), на фоне приема метопролола прирост наблюдался у 2 пациентов ($\Delta PQ=40$ мсек), на фоне приема бисопролола – у 1 пациента ($\Delta PQ=40$ мсек.).

Длительность комплекса QRS у пациентов с И-ЖЭС на фоне приема ААП I C класса до начала терапии составила $0,09\pm 0,01$ сек., а через 3 месяца после – $0,09\pm 0,01$ сек. ($p>0,05$). Длительность комплекса QRS у пациентов с И-ЖЭС на фоне приема комбинации ААП I C класса + метопролол до начала терапии составила $0,1\pm 0,02$ сек., а через 3 месяца после – $0,09\pm 0,01$ сек. ($p>0,05$); на фоне приема комбинации ААП I C класса + бисопролол до начала терапии – $0,1\pm 0,02$ сек., а через 3 месяца после – $0,09\pm 0,02$ сек. ($p>0,05$). Длительность комплекса QRS у пациентов с И-ЖЭС на фоне приема монотерапии метопрололом до начала терапии составила $0,09\pm 0,02$ сек., а через 3 месяца после – $0,09\pm 0,01$ сек. ($p>0,05$). Длительность интервала QRS у пациентов с И-ЖЭС (табл. 2) на фоне приема монотерапии бисопрололом до начала терапии составила $0,1\pm 0,02$ сек., а через 3 месяца после – $0,09\pm 0,03$ сек. ($p>0,05$).

Длительность комплекса QRS на фоне приема ААП I C класса, комбинации ААП I C класса + метопролол и монотерапии метопрололом до начала и через 3 месяца после достоверно не отличалась ($p>0,05$). На фоне приема ААП I C класса прирост ширины комплекса QRS ($\Delta QRS\geq 0$) не наблюдался ни у одного из пациентов. В группе пациентов на фоне приема комбинации ААП I C класса + бисопролол – у 1 пациента,

Таблица 2

Сравнение длительности комплекса QRS на фоне приема различной ААТ

Table 2

Comparison of QRS complex duration on the background of different AAT

Интервал QRS, сек.	M±σ (до начала терапии)	M±σ (3 месяца после начала терапии)	Значение p-value
Группа I C класса, сек.	0,09±0,01	0,09±0,01	p>0,05
Группа I C класса + метопролол, сек.	0,1±0,02	0,09±0,01	p>0,05
Группа I C класса + бисопролол, сек.	0,1±0,02	0,09±0,02	p>0,05
Группа метопролола, сек.	0,09±0,02	0,09±0,01	p>0,05
Группа бисопролола, сек.	0,1±0,02	0,09±0,03	p>0,05

в группе монотерапии бисопрололом у 1 пациента было отмечено расширение комплекса QRS на 10 мсек. ($\Delta QRS=10$ мсек.).

Также был проведен расчет скорректированного интервала QTc с помощью формул Friderici и Sagie (Framingham) до начала ААТ и через 3 месяца после. Для пациентов с ЧСС ниже 60 и выше 100 ударов в минуту значение QTc было определено по формуле Sagie (Framingham), а для пациентов с ЧСС в диапазоне 60–100 ударов в минуту – по формуле Friderici (табл. 3).

Длительность интервала QTc на фоне приема ААП I C класса до начала терапии и через 3 месяца после достоверно не изменилась ($p>0,05$). Длительность интервала QTc на фоне приема комбинации ААП I C класса + бисопролол увеличилась у 2 пациентов, а на фоне приема монотерапии бисопрололом – у 1 пациента ($\Delta QTc=10$ мсек., $p<0,05$). В группе пациентов на фоне приема ААП I C класса длительность интервала QTc незначительно приросла у 2 пациентов ($\Delta QTc=20$ мсек.), на фоне приема комбинации ААП I C класса + метопролол – увеличилась у 1 пациента ($\Delta QTc=20$ мсек.), на фоне приема монотерапии метопрололом увеличилась у 1 пациента ($\Delta QTc=20$ мсек.).

По данным суточного мониторирования ЭКГ (табл. 4) до начала терапии ААП I C класса среднее количество ЖЭС за сутки составило 6184 [1259; 9112], а через 3 месяца после (табл. 4) – 614 [22; 122] ЖЭС/сут ($\Delta ЖЭС=90\%$; $p<0,01$).

До начала терапии комбинацией ААП I C класса + БАБ среднее количество ЖЭС за сутки составило 5287 [1235; 12134], а через 3 месяца после – 2486 [123; 1267] ЖЭС/сут ($\Delta ЖЭС=53,3\%$; $p<0,05$). В группе монотерапии БАБ до начала терапии среднее количество ЖЭС за сутки составило 3954 [1222; 3789], а через 3 месяца после – 2388 [123; 1789] ЖЭС/сут ($\Delta ЖЭС=39,6\%$; $p<0,05$).

Количество ЖЭС снизилось на 80% и более (рис. 1) на фоне приема ААП I C класса у 25 пациентов (83,3%), на фоне приема комбинации I C класса + БАБ – у 15 пациентов (50%), монотерапии БАБ – у 4 пациентов (26,6%). Различия между группами статистически значимы и достоверны ($p<0,05$).

Таблица 3
Сравнение длительности скорректированного интервала QT (QTc) на фоне приема различной ААТ
Table 3

Comparison of the duration of the corrected QT interval (QTc) on the background of different AATs

Интервал QTc	М±σ (до начала терапии)	М±σ (3 месяца после начала терапии)	Значение p-value
Группа I C класса, сек.	0,42±0,1	0,41±0,09	$p>0,05$
Группа I C класса + метопролол, сек.	0,43±0,15	0,41±0,11	$p<0,05$
Группа I C класса + бисопролол, сек.	0,43±0,13	0,42±0,12	$p<0,05$
Группа метопролола, сек.	0,43±0,11	0,41±0,19	$p<0,05$
Группа бисопролола, сек.	0,43±0,15	0,42±0,13	$p>0,05$

Таблица 4
Сравнение количества ЖЭС до начала терапии ААП I C класса и через 3 месяца после
Table 4

Comparison of the number of PVC's before I C class therapy and 3 months after

Количество ЖЭС до начала терапии	Количество ЖЭС через 3 месяца после начала
6184 [1259; 9112] ЖЭС/сут	614 [22; 122] ЖЭС/сут

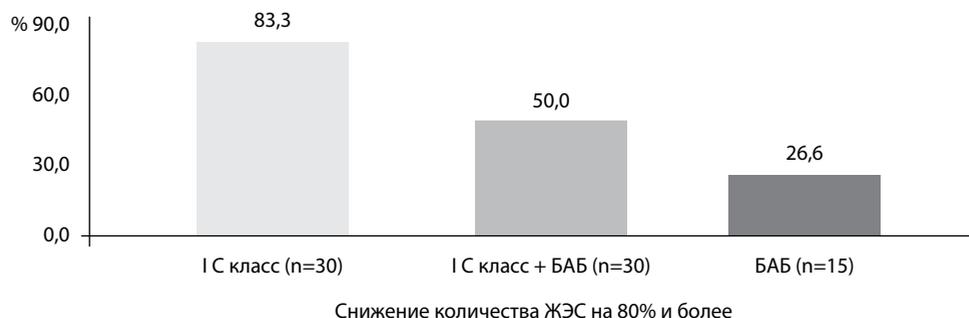


Рис.1. Эффективность ААТ по степени снижения количества ЖЭС через 3 месяца после начала
Fig. 1. Effectiveness of AAT according to the degree of reduction in the number of PVC's 3 months after the start

С помощью АСТА была проведена сравнительная оценка частоты встречаемости одышки в покое до (рис. 2) и через 3 месяца после на фоне приема ААП. Жалобы на одышку в покое отсутствовали у 80% пациентов, принимающих ААП I С класса, а также комбинацию ААП I С класса + БАБ; среди принимающих монотерапию БАБ – у 75% ($p>0,05$).

Через 3 месяца после начала ААТ (рис. 3) жалобы на одышку в покое отсутствовали у 90% пациентов, принимающих ААП I С класса, и у 86,6% на фоне приема комбинации ААП I С класса + БАБ; среди принимающих монотерапию БАБ – у 88,3% ($p<0,05$).

На фоне приема ААП I С класса жалобы на одышку в покое отсутствовали у 3 пациентов (Δ пациентов = 10%, $p<0,05$), на фоне приема комбинации ААП I С класса + БАБ – у 2 пациентов (Δ пациентов = 6,6%, $p<0,05$), а на фоне приема БАБ – у 2 пациентов (Δ пациентов = 13,3%, $p<0,05$).

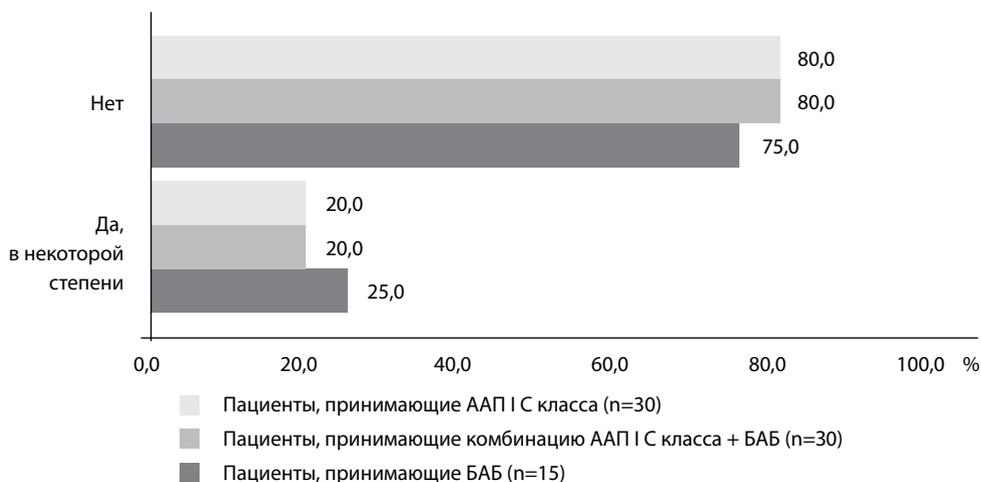


Рис. 2. Частота встречаемости одышки в покое у пациентов до начала ААТ
Fig. 2. Frequency of dyspnoea at rest in patients before the start of AAT

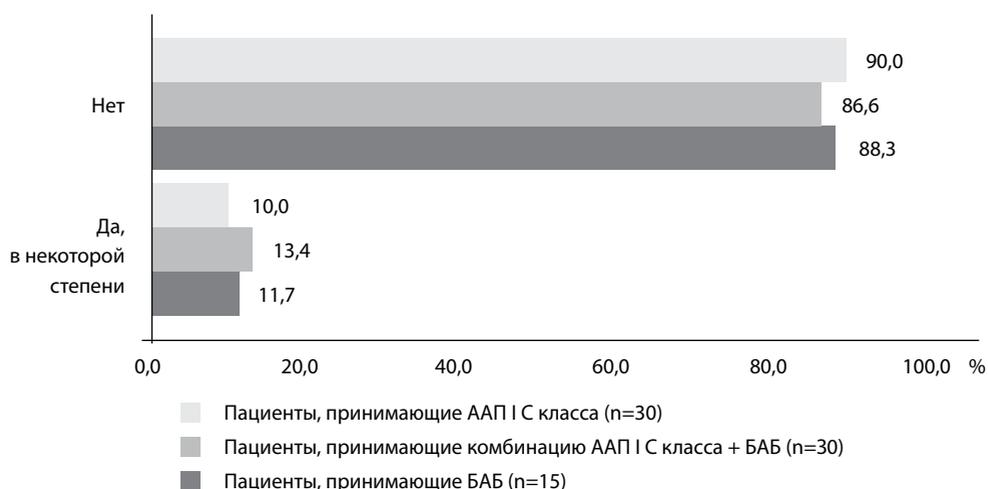


Рис. 3. Частота встречаемости одышки в покое у пациентов через 3 месяца после ААТ
Fig. 3. Frequency of dyspnoea at rest in patients 3 months after AAT

Также нами были проанализированы средние значения показателей шкал опросника SF-36 со стандартным отклонением в группах пациентов, принимающих различную ААТ (рис. 4).

Значимые и достоверные различия в результатах опросника SF-36 отсутствовали ($p > 0,05$).

Был проведен расчет суточной дозы этацизина на кг массы тела пациентов. Средняя суточная доза этацизина на кг массы тела составила $2,55 \pm 1,57$ мг/кг/сут. Также для определения нормальности распределения показателей в выборке нами был вычислен критерий Шапиро – Уилка с последующим установлением значимости

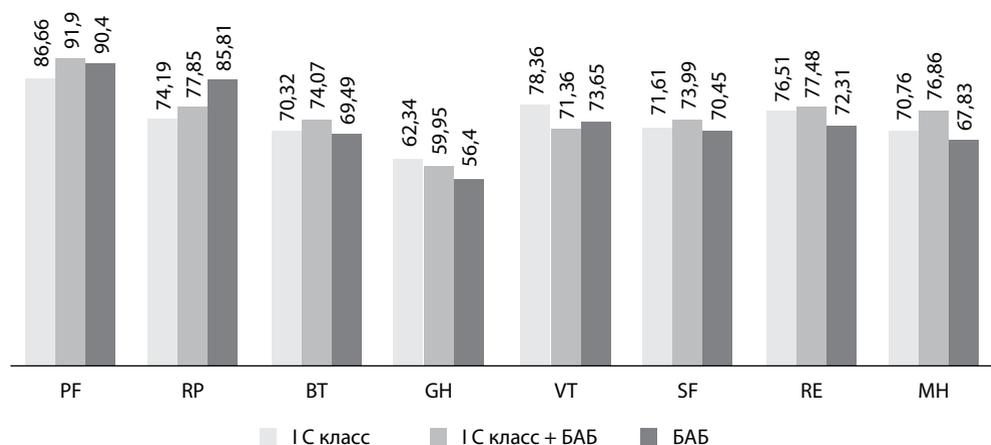


Рис. 4. Сравнение показателей опросника SF-36 в 3 группах пациентов
Fig. 4. Comparison of SF-36 questionnaire scores in 3 groups of patients

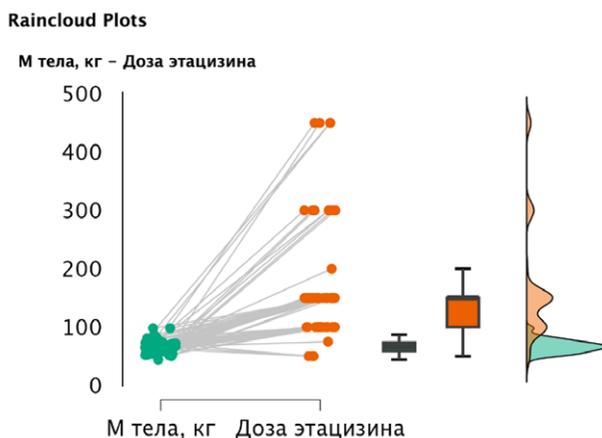


Рис. 4. Графическое сравнение (Raincloud Plot) зависимости массы тела пациентов от суточной дозы этацизина
Fig. 4. Graphical comparison (Raincloud Plot) of the dependence of patients' body weight on the daily dose of etacizine

результатов с помощью р-критерия. Критерий Шапиро – Уилка составил 0,816 и p -value $<0,001$, что свидетельствует о нормальности распределения показателей суточной дозы этацизина на массу тела пациентов в исследуемой выборке.

Для определения зависимости массы тела пациентов в исследуемой выборке от принимаемой суточной дозы этацизина был использован t -критерий Стьюдента ($t=-7,698$; $p<0,001$). Таким образом, большая терапевтическая дозировка этацизина чаще встречалась у пациентов с большей массой тела (рис. 4).

Средняя масса тела пациентов, принимающих монотерапию этацизином, составила $68,27\pm 12,05$ кг. Средняя суточная доза этацизина на кг массы тела в данной группе пациентов составила $2,62\pm 1,78$ мг/кг/сут. У 3 пациентов, у которых ранее наблюдалось увеличение длительности интервала PQ на 0,04 сек. ($\Delta PQ=40$ мсек.), средняя масса тела составила $65,66\pm 13,21$ кг, а средняя суточная доза этацизина на кг массы тела – $1,82\pm 0,99$ мг/кг/сут. У 2 пациентов, у которых наблюдалось увеличение длительности интервала QTc на 0,02 сек. ($\Delta QTc=20$ мсек.), средняя масса тела составила $67\pm 9,89$ кг, а средняя суточная доза этацизина на кг массы тела – $4,43\pm 4,34$ мг/кг/сут.

Средняя масса тела пациентов, принимающих комбинированную терапию этацизином и БАБ, составила $65,4\pm 10,17$ кг. Средняя суточная доза этацизина на кг массы тела в данной группе пациентов составила $2,48\pm 1,35$ мг/кг/сут. У 5 пациентов, у которых ранее отмечалось увеличение длительности интервала PQ на 0,04 сек. ($\Delta PQ=0,04$ сек.), средняя масса тела составила $79\pm 11,8$ кг, а средняя суточная доза этацизина на кг массы тела – $2,86\pm 1,91$ мг/кг/сут. У 1 пациента, у которого наблюдался прирост ширины комплекса QRS на 0,01 сек. ($\Delta QRS=10$ мсек.), масса тела была 74 кг, а суточная дозировка этацизина на кг массы тела – $2,03$ мг/кг/сут. У 3 пациентов, у которых наблюдалось увеличение длительности интервала QTc на 0,02 сек. ($\Delta QTc=20$ мсек.), средняя масса тела составила $69,3\pm 6,4$ кг, а средняя суточная доза этацизина на кг массы тела – $2,75\pm 1,84$ мг/кг/сут.

■ ВЫВОДЫ

1. ASTA является более чувствительным и специфичным опросником для молодых пациентов с И-ЖЭС, т. к. значимые различия в средних показателях результатов опросника SF-36 отсутствовали.
2. В исследуемой выборке молодых пациентов в возрасте от 21 года до 40 лет с И-ЖЭС на фоне приема ААП I C класса длина интервала PQ и комплекса QRS короче, чем у пациентов, принимающих комбинацию препаратов I C класса + БАБ и монотерапию БАБ соответственно. ААП I C класса не влияет на величину интервала QTc у молодых пациентов с идиопатической ЖЭС. Комбинация препаратов I C класса + БАБ и монотерапия БАБ достоверно увеличивали длительность интервала QTc. Исходя из полученных данных, стоит предположить, что комбинация ААП I C класса + метопролол и монотерапия метопрололом оказались более безопасными стратегиями в лечении И-ЖЭС у молодых пациентов, в сравнении с комбинацией ААП I C класса + бисопролол и монотерапией бисопрололом. Полученные результаты требуют должного изучения в связи с тем, что противоречат проводимым ранее исследованиям.
3. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ ААП I C класса более значительно снижал количество ЖЭС, чем комбинация препаратов I C класса + БАБ и монотерапия БАБ соответственно.
4. Позднее назначение эффективной ААТ достоверно замедляет возвращение к нормальному уровню жизни.
5. При назначении препаратов класса I C и мониторинговании побочных эффектов следует учитывать среднесуточную дозу препарата на 1 кг массы тела и максимальную разовую дозу препарата на 1 кг массы тела.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cheng H. Idiopathic premature ventricular contractions arising from the proximal right bundle branch. *Journal Electrocardiology*. 2021;48(7):698–706.
2. Kasai Y. Idiopathic premature ventricular contractions originating from the distal Purkinje fiber network of the right bundle branch. *Journal Arrhythmology*. 2022;7:56–65.
3. Goncharik D.B., Plaschinskaya L.I., Barsukevich V.C. Role of endocardial catheter ablation in the treatment of paroxysmal ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks*. 2021;5(2):1298–1306 (in Russian).
4. Birulya A.A., Mitkovskaya N.P. Possibilities of the method of enhanced external counterpulsation in the complex treatment of ventricular extrasystole. *BSMU in the vanguard of medical science and practice*. 2020;10:40–46 (in Russian).
5. Lavalle C., Trivigno S. Flecainide in ventricular arrhythmias: from old myths to new perspectives. *J. Clin. Med*. 2021;10(36):96–103.
6. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J*. 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
7. Lu Y.Y., Chen Y.C., Lin Y.K. Electrical and Structural Insights into Right Ventricular Outflow Tract Arrhythmogenesis. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(14):98–111. DOI: 10.3390/ijms241411795
8. Boukens B.J., Sylva M., de Gier-de Vries C. Reduced sodium channel function unmasks residual embryonic slow conduction in the adult right ventricular outflow tract. *Circ. Res*. 2013;13(3):137–141. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301565
9. Decher N., Ortiz-Bonnin B., Friedrich C. Sodium permeable and "hypersensitive" TREK-1 channels cause ventricular tachycardia. *EMBO Mol. Med*. 2017;9(1):403–414. DOI: 10.15252/emmm.201606690
10. Hamon D., Swid M.A., Rajendran P.S. Premature ventricular contraction diurnal profiles predict distinct clinical characteristics and beta-blocker responses. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2019;30(3):836–843.
11. Hwang J., Oh Y.S., Park H.S. Comparing the Efficacy of Carvedilol and Flecainide on the Treatment of Idiopathic Premature Ventricular Complexes from Ventricular Outflow Tract: A Multicenter, Randomized, Open-Label Pilot Study. *J. Clin. Med*. 2023;15(12):323–327. DOI: 10.3390/jcm12082887
12. Tang J.K.K., Andrade J.G., Hawkins N.M. Effectiveness of medical therapy for treatment of idiopathic frequent premature ventricular complexes. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2021;32(2):2246–2253. DOI: 10.1111/jce.15150
13. Ling Z., Liu Z., Su L. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: Prospective randomized study. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol*. 2014;7(3):237–243. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.000805



Пырочкин А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор имеет значение

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.03.2025

Принята: 24.04.2025

Контакты: morbid_ru@mail.ru

Резюме

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных лекарственных средств, контроль над уровнем артериального давления зачастую остается неудовлетворительным. В статье с позиций современных клинических рекомендаций по артериальной гипертензии рассматривается роль тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с хроническим повышением артериального давления. Особое внимание уделено сравнению фармакокинетических свойств и обширной доказательной базе эффективности индапамида, хлорталидона и гидрохлортиазида. Продемонстрированы не только их высокие антигипертензивные свойства, но и благоприятное влияние на органопroteкцию и прогноз. Подробно обсуждаются предпочтительные сценарии выбора двойных фиксированных комбинаций с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом, возможности в назначении тройной фиксированной комбинации (периндоприл, индапамид, амлодипин).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, фиксированные комбинации, индапамид, хлорталидон, периндоприл, амлодипин, гидрохлортиазид

Pyrochkin A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: Choice Matters

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.03.2025

Accepted: 24.04.2025

Contacts: morbid_ru@mail.ru

Abstract

Despite a wide range of antihypertensive drugs, blood pressure control often remains unsatisfactory.

The article examines the role of thiazide and thiazide-like diuretics in the treatment of patients with chronic high blood pressure from the perspective of current clinical



guidelines for arterial hypertension. Particular attention is paid to the comparison of pharmacokinetic properties and extensive evidence base for indapamide, chlorthalidone, and hydrochlorthiazide effectiveness. Both their high antihypertensive properties and favorable effects on organoprotection and prognosis are demonstrated. Preferred scenarios for choosing dual fixed combinations with the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril, and possibilities of prescribing a triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine are discussed in detail.

Keywords: arterial hypertension, diuretics, fixed combinations, indapamide, chlorthalidone, perindopril, amlodipine, hydrochlorothiazide

■ ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, определяющим общую смертность у женщин, и вторым после табакокурения у мужчин (2020 г.) [1]. В Республике Беларусь распространенность АГ составляет 24% среди женщин и 34% среди мужчин (2017 г.) [2]. При этом, по данным исследования STEPS (2020 г.), доля лиц с установленной АГ, принимающих с разной степенью эффективности лекарственные средства для коррекции повышенного артериального давления (АД), составляет всего 66% [4].

Этиология АГ остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов, тесно и независимо связанных с повышением АД: возраст, избыточная масса тела, наследственная предрасположенность, избыточное потребление натрия (>5 г/день), злоупотребление алкоголем и гиподинамия. Стойкое и длительное повышение АД обусловлено изменением соотношения трех гемодинамических показателей: повышением общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением сердечного выброса (минутного объема) и увеличением объема циркулирующей крови. Наиболее важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования эссенциальной АГ являются активация симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе повышение продукции минералокортикоидов (альдостерона и др.); нарушение мембранного транспорта катионов (натрия, кальция, калия); увеличение реабсорбции натрия в почках; дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина II, эндотелина) и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, оксида азота, простациклина и др.); структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа; нарушение микроциркуляции (снижение плотности капилляров); нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД; повышение жесткости крупных сосудов.

Согласно современным рекомендациям, эффективное снижение АД и сердечно-сосудистого риска продемонстрировали такие классы антигипертензивных лекарственных средств, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (ДБКК), поэтому именно они показаны в качестве базисной антигипертензивной стратегии. В этом

обзоре особое внимание будет уделено гидрохлортиазиду (ГХТ), хлорталидону (ХТД) и индапамиду (ИНД) – трем основным диуретикам, которые чаще всего используются для лечения АГ.

■ МЕСТО ДИУРЕТИКОВ В МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Лечению АГ посвящено большое количество международных документов. В рекомендациях ВОЗ по фармакологическому лечению гипертензии у взрослых 2021 г. тиазидные и тиазидоподобные диуретики указаны в качестве терапии первой линии наряду с другими классами препаратов первой линии [5]. В глобальных практических рекомендациях Международного общества гипертензии 2020 г. тиазидоподобные диуретики стоят предпочтительнее тиазидных диуретиков и рекомендуются в рамках 3-го этапа терапии после 1-го этапа (начало комбинированной терапии низкими дозами иАПФ/БРА и ДБКК) и 2-го этапа (максимизация доз обоих препаратов первой линии). Тиазидные диуретики рекомендуются, когда тиазидоподобные диуретики недоступны [6]. В клинических практических рекомендациях по ведению АГ Европейского общества гипертензии (ESH, 2023) большинству пациентов с АГ рекомендуется начинать терапию с комбинации двух препаратов. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РАС (ингибитор АПФ либо БРА) с ДБКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (IA) [7]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2024) по лечению повышенного АД и гипертензии также не указано предпочтений в назначении тех или иных диуретиков [8]. А в рекомендациях Национального института передового опыта в области здравоохранения и ухода Великобритании (NICE, 2019) «Гипертензия у взрослых: диагностика и лечение» сказано: «Если вы начинаете или меняете лечение диуретиками при гипертензии, предложите тиазидоподобный диуретик, например индапамид, вместо обычного тиазидного диуретика, такого как бендрофлуметиазид или ГХТ». Руководство по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого кровяного давления у взрослых Американского колледжа кардиологов (ACC, 2017) фокусируется на ХТД и считает его предпочтительным из-за длительного периода полувыведения и доказанного в исследованиях снижения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (IA) [9]. В научном заявлении Американской кардиологической ассоциации 2018 г. «Резистентная гипертензия: выявление, оценка и лечение» сказано, что после оптимизации образа жизни и соблюдения режима лечения тиазидные диуретики следует заменить на тиазидоподобные в оптимальной дозировке в качестве первого шага в лечении резистентной АГ [10]. Канадские рекомендации по профилактике, диагностике, оценке риска и лечению гипертензии у взрослых и детей 2020 г. гласят, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики считаются терапией первой линии для лечения гипертензии (среди других классов, включая иАПФ/БРА и ДБКК); тиазидоподобные диуретики предпочтительнее обычных тиазидов [11]. В рекомендациях по профилактике и лечению гипертензии – отчете Ревизионного комитета Китайской Народной Республики 2018 г. тиазидные и тиазидоподобные диуретики одинаково рекомендуются для лечения АГ в моно- и комбинированной терапии [12]. В рекомендациях Корейского общества гипертензии по лечению гипертензии: «Часть II – диагностика и лечение гипертензии» 2018 г. говорится, что тиазидные или тиазидоподобные диуретики можно использовать в качестве препаратов первой линии с предпочтением ХТД или

ИНД в комбинированной терапии (IIa B). Тиазидоподобные диуретики, такие как ХТД и ИНД, более эффективны, чем ГХТ [13]. А в рекомендациях Японского общества гипертензии по лечению гипертензии (JSH 2019) тиазидные и тиазидоподобные диуретики одинаково рекомендуются для лечения АГ в моно- и комбинированной терапии (среди других классов, включая иАПФ/БРА и ДБКК) [14].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что мнение экспертного сообщества во всем мире по выбору диуретиков для лечения АГ разнится, в отличие от препаратов других основных классов антигипертензивных средств.

■ КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ [15]

Диуретики – одни из самых первых лекарственных средств, которые стали использоваться в клинической практике для лечения отечного синдрома и АГ.

1958 г. – хлортиазид стал первым доступным тиазидным диуретиком.

1959 г. – ГХТ одобрен для использования.

1960 г. – ХТД одобрен для использования.

1965 г. – ГХТ / триамтерен комбо одобрен для использования.

1969 г. – ИНД одобрен для использования.

1986 г. – ГХТ / эналаприл комбо одобрен для использования.

В 90-е годы прошлого века были проведены самые первые значимые рандомизированные клинические исследования (РКИ) с ХТД (MRFIT, SHEP) и ГХТ (MRC, MIDAS).

В 2000-е годы продолжила накапливаться доказательная база и проводились РКИ: ALLHAT (ХТД); ANBR-2, ACCOMPLISH (ГХТ), PROGRESS (2001), ADVANCE (2007), HYVET (2008) – крупнейшие РКИ с ИНД.

Интерес к диуретикам и их оптимальному выбору сохраняется и в настоящее время. В 2022 г. опубликованы результаты сравнения эффективности и безопасности ХТД и ГХТ (Diuretic Comparison Project NCT02185417). Продолжается набор участников в РКИ Evaluating Diuretics in Normal Care – EVIDENCE; ISRCTN46635087 – сравнение ИНД с бендрофлуметиазидом.

■ СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИУРЕТИКОВ

По своим фармакологическим и фармакокинетическим свойствам молекулы диуретиков существенно различаются (табл. 1).

ХТД обладает сверхдлительным периодом полувыведения до 60 часов и продолжительностью действия до 72 часов. ГХТ при однократном приеме действует в среднем до 8–12 часов, что не гарантирует 24-часовую защиту от повышенного АД. ИНД является «золотой серединой» и действует от 24 до 36 часов. Плейотропными свойствами обладают только тиазидоподобные диуретики (табл. 2).

Первоначально ИНД разрабатывался как блокатор «медленных» кальциевых каналов, благодаря чему он способен повышать эластичность стенок артерий и снижать общее периферическое сопротивление, то есть обладает прямым вазодилатирующим свойством. Лишь позже было отмечено его салуретическое и умеренное диуретическое свойство. Двойной механизм действия является очевидным преимуществом.

Таблица 1
Сравнение фармакологических свойств диуретиков [15]
Table 1
Comparison of pharmacological properties of diuretics [15]

	Гидрохлортиазид	Хлорталидон	Индапамид
Период полувыведения	Бифазный (2–15 часов, в среднем 6 часов)	40–60 часов	14–24 часа, в среднем 18 часов
Объем распределения, л/кг	2–4	3–13	25
Продолжительность действия	12–14 часов	24–72 часа	24–36 часов
Биодоступность	70%	65%	100%
Метаболизм	50–70% выведения почками	50–74% выведения почками в неизмененном виде	Печенью (экстенсивно), 70% почками
Обычные дозировки, мг	12,5–50	12,5–25	1,25–2,5
Плейотропные свойства	Нет	Да	Да

Таблица 2
Плейотропные свойства диуретиков [15]
Table 2
Pleiotropic properties of diuretics [15]

Характеристики	Предполагаемые преимущества	Молекула, степень
Ингибирование карбоангидразы	Эндотелиальная и гладкомышечная релаксация; уменьшение гипертрофии вследствие ишемии тканей	ХТД (+++) ИНД (++) ГХТ (+)
Увеличение выработки простагландинов E2 и F2α в почках	Увеличение почечного кровотока	ХТД (+) ИНД (+)
Снижение агрегации тромбоцитов	Снижение риска инсульта	ХТД (+) ИНД (+)
Ингибирование экспрессии RhoA и Rhoкиназы	Коррекция дисфункции эндотелия, снижение воспаления	ХТД (+) ИНД (+)
Снижение транскрипции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) C и трансформирующего фактора роста (TGF) β3	Снижение ангиогенеза; увеличение проницаемости сосудов, уменьшение сердечной недостаточности	ХТД (+)
Снижение оксидативного стресса	Улучшение функции эндотелия, вазомоторного тонуса	ИНД (+)
Антагонизм кальциевых каналов	Независимое от диуреза снижение АД	ИНД (+)

■ ВЛИЯНИЕ ДИУРЕТИКОВ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. обеспечивает снижение риска смертности от всех причин на 13%, основных сердечно-сосудистых событий – на 20%, развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 17%, инсульта – на 27%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 28% [3].

К сожалению, исследований прямого сравнения антигипертензивной активности ХТД и ИНД не проводилось. Мы можем только косвенно судить об этом на основании сравнения с активностью ГХТ. Метаанализ 14 РКИ с участием 883 пациентов показал, что ИНД более эффективен в снижении систолического АД, чем ГХТ (–5,1 мм рт. ст., 95% ДИ –8,7–1,6; p=004), и ХТД более эффективен, чем ГХТ (–3,6 мм рт. ст., 95% ДИ –7,3–0,0; p=0,052) [16].



Метаанализ 80 РКИ по сравнению эффективности 16 современных антигипертензивных препаратов различных классов (ГХТ, ИНД замедленного высвобождения (SR), атенолол, амлодипин, лерканидипин, манидипин, эналаприл, рамиприл, трандолаприл, кандесартан, ирбесартан, лосартан, ольмесартан, телмисартан, валсартан и алискерен) с участием 10 818 пациентов показал, что средневзвешенное снижение систолического АД за 8–12 недель было наиболее выражено при приеме диуретиков, в частности ИНД SR 1,5 мг/сут (среднее изменение от исходного уровня –22,2 мм рт. ст.), и это обеспечило дополнительное снижение АД на 8 мм рт. ст., нежели у любого из других оцениваемых препаратов (в любой рассматриваемой дозировке) [17]. В крупнейшем РКИ ALLHAT в группе 15 255 пациентов, принимавших ХТД в качестве первого антигипертензивного препарата в течение 1 года, среднее изменение систолического АД от исходного уровня составило –10,1 мм рт. ст. [18].

Таким образом, ИНД SR, по-видимому, обеспечивает наиболее эффективное снижение систолического АД, самого сложного параметра для контроля.

■ ВЛИЯНИЕ ДИУРЕТИКОВ НА ПРОГНОЗ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

В исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP, 1979 г.) с участием 10 940 пациентов с АГ за 5 лет наблюдения было достигнуто значительное снижение смертности на 17% в сравнении с обычной практикой в группе пациентов, принимавших ХТД. При этом суточная доза диуретика составила 25–100 мг. 17% пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов, 8,3% имели сексуальные расстройства [19].

В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT, 1981 г.) сравнили 12 866 пациентов, которые принимали обычную антигипертензивную терапию, ГХТ или ХТД. В группе ГХТ смертность была на 16%, а частота ИБС на 44% выше по сравнению со стандартной терапией. А в группе ХТД смертность оказалась на 41%, а частота ИБС на 58% ниже, чем в группе стандартной терапии. Кроме того, в группе получавших хлорталидон нефатальные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда (ИМ) встречались достоверно реже, чем в группе ГХТ ($p=0,0017$ и $p=0,0001$ соответственно). Когда пациентов перевели с ГХТ на ХТД, было отмечено достоверное снижение риска ИБС на 28% ($p<0,04$) [20].

В исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP, 1991 г.) участвовало 4736 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ. За 4,5 года наблюдения в группе ХТД в качестве первого шага отмечалось снижение частоты инсульта на 36% без значимого влияния на нефатальный ИМ и коронарную смерть. При этом суточная доза диуретика составила 25–50 мг. У 3,8% развилась гипокалиемия, а у 6,5% был диагностирован сахарный диабет (СД) [21].

В конце 2002 г. были опубликованы результаты исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [18]. Основной целью РКИ являлось выяснение эффективности по снижению фатальных исходов ИБС и нефатальных ИМ у пациентов с АГ с высоким сердечно-сосудистым риском при лечении ДБКК (амлодипин), иАПФ (лизиноприл) или альфа-адреноблокатором (доксазозин) при сравнении каждого из этих препаратов с диуретиком (ХТД) в суточной дозе 12,5–25 мг. В исследование было включено 33 357 пациентов. В качестве первичной конечной точки анализировали все случаи смерти от ИБС, нефатальные ИМ. В качестве основных вторичных точек анализировали все

случаи летальности, фатальные и нефатальные инсульты, комбинации различных форм ИБС (впервые возникшая стенокардия, коронарная реваскуляризация, госпитализации по поводу стенокардии), комбинации различных вариантов ССЗ: комбинации всех форм ИБС, инсультов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), заболевания периферических артерий. Важно отметить, что, согласно протоколу исследования, при неэффективности основного препарата к лечению добавляли атенолол, а также резерпин, клонидин и гидралазин. Основными итогами исследования ALLHAT можно считать следующие. Диуретики, ДБКК и иАПФ одинаково эффективны в предотвращении летальных исходов от ИБС и нефатальных ИМ, а также общего числа летальных исходов у пациентов с АГ. Диуретики в сравнении с ДБКК лучше предотвращают развитие ХСН и одинаково эффективны в предотвращении развития острого коронарного синдрома. Диуретики в сравнении с иАПФ лучше снижают АД, предотвращают инсульты и ХСН у представителей негроидной расы, а также лучше снижают АД и риск развития ХСН у пожилых. Диуретики в сравнении с иАПФ вызывают большее количество метаболических сдвигов: 1 из 8 пациентов нуждался в добавках калия, отмечено 43% повышение риска СД. Использование альфа-адреноблокаторов в сравнении с диуретиками и иАПФ приводит к развитию большего числа сердечно-сосудистых осложнений, особенно ХСН. Результаты РКИ не могут быть полностью экстраполированы на популяцию Республики Беларусь, поскольку в ее структуру не входят представители негроидной расы, которые составили 35% участников ALLHAT.

Во всех исследованиях, в которых были получены значимые результаты с ГХТ, его доза была 50 мг или он назначался 2 раза в сутки, в то время как в рутинной клинической практике максимальная терапевтическая доза составляет 25 мг. При 24-часовом мониторинге ГХТ снижает систолическое АД только на 7,5 мм рт. ст. и ДАД на 4,6 мм рт. ст. Кроме того, препарат не контролирует АД в самые опасные ночные и предутренние часы. На сегодняшний день для ГХТ мало данных по влиянию на прогноз, частоту сердечно-сосудистых событий и инсультов. Исследования, в которых доказано влияние диуретиков на прогноз, проведены в основном с ХТД или ИНД.

В РКИ с участием 6083 пожилых пациентов с АГ сравнивалась терапия ГХТ в дозе 12,5–25 мг в сут. с иАПФ. В группе иАПФ риск развития всех сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин оказался ниже на 11%, а риск развития ИМ – на 32% [22].

В исследовании ACCOMPLISH (2008 г.) приняло участие 11 506 пациентов с АГ высокого риска. Тестировалась эффективность комбинированной терапии иАПФ (беназаприл) с ДБКК (амлодипин) и ГХТ в суточной дозе 12,5–25 мг. Риск суммарной смертности от сердечно-сосудистых причин и сердечно-сосудистых событий в группе беназаприл + амлодипин оказался на 20% ниже, чем в группе беназаприл + ГХТ, в основном за счет фатальных и нефатальных ИМ и реваскуляризации [23].

В 2020 г. были опубликованы результаты когортного наблюдательного исследования Large-Scale Evidence Generation and Evaluation in a Network of Databases (LEGEND) [24]. Проанализированы результаты лечения АГ на основе ХТД и ГХТ с 2001 по 2018 г. по 730 225 пациентам из 3 крупных баз данных (61,6% – женщины). По кардиальным конечным точкам: ИМ, смерть от всех причин, сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистая смертность, внезапная сердечная смерть, нестабильная стенокардия, брадикардия, ХСН – у ХТД не оказалось преимуществ перед ГХТ.



В группе ГХТ было меньше аритмий и синкопальных состояний (ОР 1,19; 95% ДИ 1,07–1,33). При анализе вторичных эффектов (острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, электролитные нарушения) терапия ГХТ оказалась безопаснее ХТД. В группе ХТД отмечено повышение риска развития гипокалиемии (ОР 2,72; 95% ДИ 2,38–3,12), гипонатриемии (ОР 1,31; 95% ДИ 1,16–1,47); острой почечной недостаточности (ОР 1,37; 95% ДИ 1,15–1,63), СД 2-го типа (ОР 1,21; 95% ДИ 1,12–1,30).

Полученные результаты неожиданно отличались от всех ранее опубликованных, поэтому встал вопрос о необходимости проведения полноценного РКИ. В 2022 г. опубликованы результаты исследования «ХТД против ГХТ при гипертензии – сердечно-сосудистых событиях» с участием 13 523 пациентов, средний возраст 72 года, которые получали ГХТ в суточной дозе 25 или 50 мг и рандомизированно продолжили терапию ГХТ или перешли на ХТД в суточной дозе 12,5 или 25 мг. Композитная первичная конечная точка включала нефатальный ИМ, инсульт, ХСН, приведшую к госпитализации, срочную коронарную реваскуляризацию при нестабильной стенокардии и смерть, не связанную с онкологией. Также оценивалась безопасность. За 5 лет наблюдения после рандомизации не наблюдалось различий между группами в возникновении любого из компонентов первичной конечной точки. Частота гипокалиемии была выше в группе ХТД, чем в группе ГХТ (6,0% против 4,4%, $p < 0,001$), то же самое отмечено для уровня калиемии $< 3,1$ ммоль/л (5,0% против 3,6%, $p < 0,001$) и госпитализации по причине гипокалиемии (1,5% и 1,1% соответственно, $p < 0,001$) [25].

Идентичное по дизайну исследование Evaluating Diuretics in Normal Care (EVIDENCE, ISRCTN (46635087)) в настоящее время проводится в Шотландии. В РКИ включено на уровне врачей первичной медицинской помощи более 12 700 пациентов с АГ. В ходе рандомизации 1 : 1 бендрофлуметиазид 2,5 мг и 5 мг или ИНД (SR) 1,5 мг были заменены на ИНД 2,5 мг, а ИНД 2,5 мг, 1,25 мг и 1,5 мг ИНД (SR) или бендрофлуметиазид 5 мг были заменены на бендрофлуметиазид 2,5 мг. Первичная конечная точка включает фатальный или нефатальный ИМ, коронарную реваскуляризацию, фатальный или нефатальный инсульт, фатальную или нефатальную ХСН и сосудистую смерть. Также будут оцениваться смертность от всех причин, метаболические осложнения (гипокалиемия и гипонатриемия), новые случаи СД [26]. По мнению экспертов, результаты позволят ответить на вопрос о наличии либо отсутствии преимуществ ИНД над тиазидными диуретиками.

Доказательная база ИНД гораздо современнее, чем ХТД и ГХТ.

В исследовании PROGRESS (2001 г.) приняло участие 6105 пациентов с АГ, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Пациенты принимали предшествующую терапию и плацебо или активную терапию иАПФ периндоприлом \pm ИНД. За 4 года наблюдения в группе активного лечения достигнуто снижение риска инсульта (первичная конечная точка) на 28% (95% ДИ 17–38, $p < 0,0001$). Комбинированная терапия с ИНД привела к снижению риска инсульта на 43% (95% ДИ 30–54, $p < 0,0001$). Также отмечено снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 26% (95% ДИ 16–34, $p < 0,0001$) [27].

В 2008 г. опубликованы результаты исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), участниками которого были 3845 пациентов с АГ старше 80 лет, принимавших либо ИНД (SR) 1,5 мг, либо плацебо. Периндоприл (2 или 4 мг) или плацебо добавлялись при необходимости для достижения целевого АД 150/80 мм рт. ст.

Первичной конечной точкой был фатальный или нефатальный инсульт. В анализе «intention-to-treat» активное лечение было связано с 30%-м снижением частоты фатальных или нефатальных инсультов (95% ДИ -1-51; $p=0,06$), 39%-м снижением частоты смерти от инсульта (95% ДИ 1-62; $p=0,05$), 21%-м снижением частоты смерти от любой причины (95% ДИ 4-35; $p=0,02$), 23%-м снижением частоты смерти от сердечно-сосудистых причин (95% ДИ -1-40; $p=0,06$) и 64%-м снижением частоты ХСН (95% ДИ 42-78; $p<0,001$). В группе активного лечения было зарегистрировано меньше серьезных нежелательных явлений (358 против 448 в группе плацебо; $p=0,001$). По рекомендации независимого Комитета по мониторингу результатов исследование было прекращено досрочно, т. к. в группе активного лечения выявили достоверное снижение риска инсультов и общей смертности. Дополнительное исследование HYVET-COG (cognitive function assessment) показало, что снижение высокого АД способно ослабить или замедлить развитие деменции. Исследование HYVET было признано важнейшим клиническим исследованием 2008 г. в рейтинге Общества клинических исследований и Американской ассоциации сердца [28].

Диуретики могут оказывать неблагоприятное дозозависимое влияние на уровень гликемии. Длительная терапия этими препаратами увеличивает риск развития СД [18, 24]. Известны механизмы, приводящие к ухудшению углеводного обмена на фоне лечения диуретиками. Тиазиды, в частности, стимулируют секрецию ренина, и, следовательно, их назначение приводит к повышению концентрации ангиотензина II, что может ухудшать кровоток в скелетной мускулатуре. Кроме того, гипокалиемия, вызванная применением диуретиков, может нарушать секрецию инсулина поджелудочной железой. Сочетанное применение диуретиков в небольших дозах и иАПФ также может уменьшить риск развития СД. Вместе с тем ИНД практически не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы и калия, следовательно, вероятность развития СД на фоне использования этого препарата, особенно в комбинации с ингибитором АПФ, минимальна.

Тем интереснее кажутся результаты исследования ADVANCE (2007 г.), посвященного влиянию фиксированной комбинации периндоприла и ИНД на макро- и микрососудистые исходы у пациентов с АГ и СД 2-го типа [29]. 11 140 участников были рандомизированы для лечения фиксированной комбинацией периндоприла и ИНД или плацебо в дополнение к текущей терапии. Композитная первичная конечная точка включала смерть от ССЗ, нефатальный инсульт или нефатальный ИМ, а также новое или ухудшающееся почечное или диабетическое заболевание глаз. Через 4,3 года наблюдения относительный риск крупного макрососудистого или микрососудистого события снизился на 9% (ОР 0,91, 95% ДИ 0,83-1,00, $p=0,04$). Относительный риск смерти от ССЗ снизился на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,68-0,98, $p=0,03$), а риск смерти от всех причин – на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75-0,98, $p=0,03$).

Важно отметить, что дозы ИНД, назначаемые в исследованиях PATS, PROGRESS, HYVET, ADVANCE, соответствуют используемым в реальной клинической практике в настоящее время (1,25-2,5 мг в сут.).

Результаты метаанализа 2015 г. по влиянию различных антигипертензивных лекарственных средств на исходы при АГ позволили рассчитать среднее число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (NNT). Для того чтобы предотвратить 1 смерть от всех причин на 1000 пациентов за 5 лет, необходимо пролечить ХТД 82 пациента, ИНД – 37, ГХТ – 95 человек.

Для предотвращения сердечно-сосудистой смерти необходимо пролечить 96, 55 и 59 пациентов соответственно, а для предотвращения инсульта – 40, 29 и 46. Таким образом, ИНД превосходит другие диуретики в снижении абсолютного риска [30].

■ ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

В рекомендациях ESC по лечению повышенного АД и гипертензии 2024 г. предложен следующий алгоритм ступенчатой антигипертензивной терапии [8]. Большинству пациентов следует начинать лечение с комбинации 2 лекарственных средств, предпочтительно в форме 1 таблетки (фиксированные комбинации, ФК).

Преимущества ФК заключаются во влиянии на различные механизмы патогенеза АГ, нейтрализации противодействующих механизмов (более выраженное снижение АД в сравнении с монотерапией, даже в максимальной дозе), повышении приверженности пациента лечению, уменьшении числа и степени проявлений побочных эффектов, уменьшении числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, даже при АГ I степени, а также исключении возможности назначения нерациональных комбинаций. У пациентов, принимающих ФК лекарственных средств, в сравнении со свободными комбинациями, реже случаются неблагоприятные сердечно-сосудистые события: острые коронарные синдромы, ИМ, транзиторные ишемические атаки, инсульты, ХСН, смертельные исходы и необходимость в проведении реваскуляризации.

ФК, доступные в Республике Беларусь на январь 2025 г., представлены в табл. 3. Для стартовой терапии АГ и для перевода со свободных комбинаций может быть использована двухкомпонентная фиксированная комбинация индапамид/периндоприл, представленная оригинальным препаратом Нолипрел®А («Сервье», Франция). Широкий спектр дозировок Нолипрел®А 0,625/2,5 мг, Нолипрел®А форте 1,25/5 мг и Нолипрел®А Би-форте 2,5/10 мг позволяет врачу персонализировать терапию АГ для каждого пациента в соответствии с клинической ситуацией и обеспечивает повышение ее эффективности [33].

Несмотря на большое число двухкомпонентных препаратов, контроль АД во многих случаях остается сложной задачей. Если АД не контролируется комбинацией двух лекарственных средств в низких дозах, то в отличие от предыдущих гайдлайнов,

Таблица 3
ФК, доступные в Республике Беларусь
Table 3
SPCs available in the Republic of Belarus

иАПФ и ДБКК Лизиноприл + амлодипин Периндоприл + амлодипин Рамиприл + амлодипин	БРА и ДБКК Валсартан + амлодипин Лозартан + амлодипин Телмисартан + амлодипин	иАПФ + ДБКК + диуретик Периндоприл + амлодипин + ИНД
иАПФ и диуретик Эналаприл + ГХТ Лизиноприл + ГХТ Рамиприл + ГХТ Периндоприл + ИНД	БРА и диуретик Валсартан + ГХТ Лозартан + ГХТ Телмисартан + ГХТ Кандесартан + ГХТ Азилсартан + ХТД	БРА + ДБКК + диуретик Валсартан + амлодипин + ГХТ
В-блокатор и иАПФ Бисопролол + периндоприл	В-блокатор и ДБКК Бисопролол + амлодипин	В-блокатор и диуретик Атенолол + ХТД

рекомендуется не титровать дозу двойной терапии до максимально переносимой, а использовать низкодозовую комбинацию из трех лекарств, обычно иАПФ или БРА с БКК и диуретиком, желательна в виде ФК.

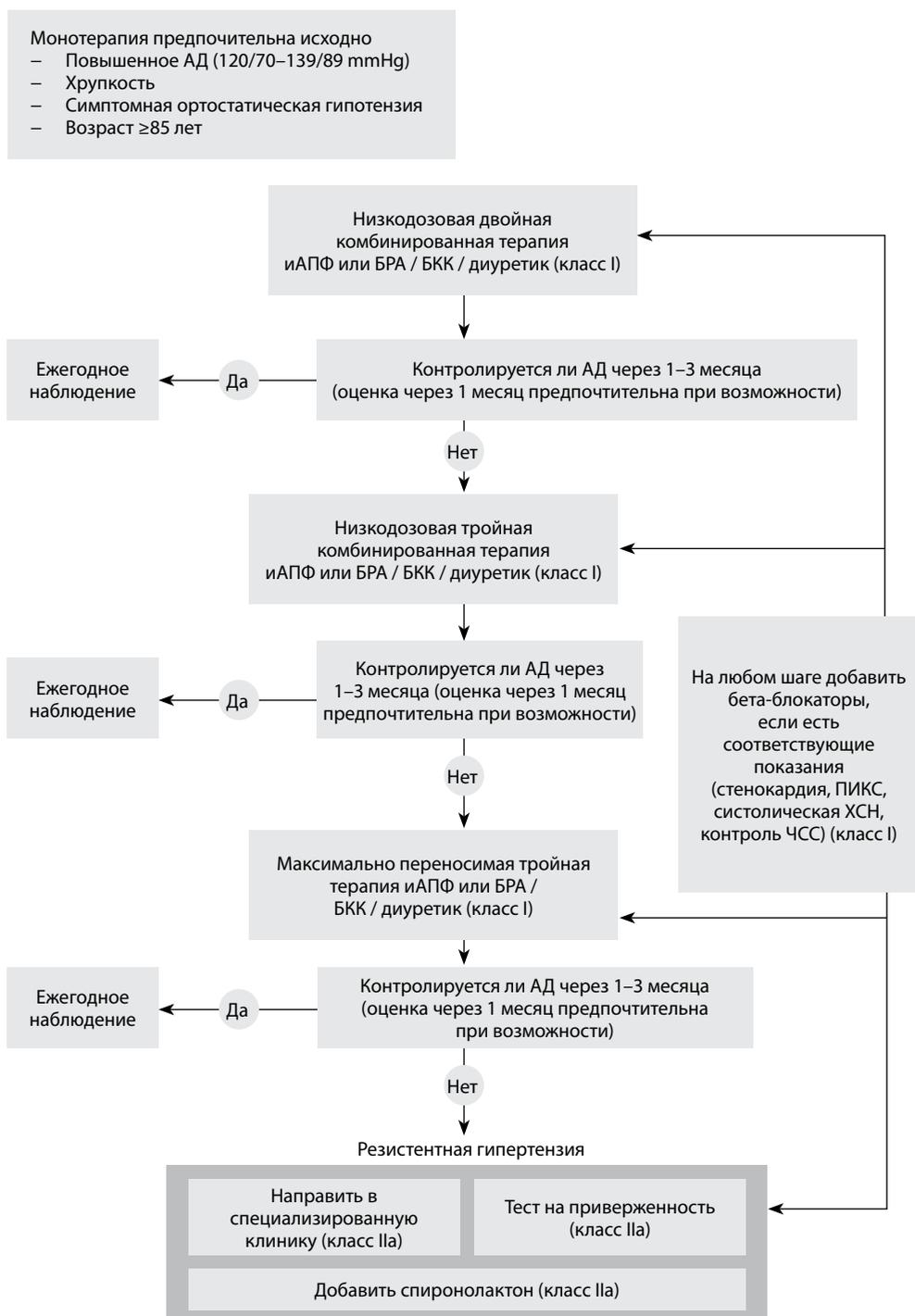
■ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЦЕНАРИИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ПЕРИНДОПРИЛА И ИНДАПАМИДА

1. Назначение ФК периндоприла с ИНД позволяет увеличить суточную экскрецию натрия с мочой и более эффективно контролировать АД у пациентов, злоупотребляющих солью или с солечувствительной АГ.
2. Симптомы задержки жидкости проявляются у женщин, склонных к полноте, в период перименопаузы. Часто в попытке улучшить внешний вид такие пациентки прибегают к использованию форсированного диуреза с помощью петлевых диуретиков, принимая их 1 раз в неделю. В этот момент происходит резкая гиперактивация РААС, а также повышение вязкости крови с развитием склонности к тромбообразованию, что может быть опасным, особенно при сопутствующем применении гормональной заместительной терапии. Хроническое поступление низких доз ИНД в составе ФК может уменьшить симптомы задержки жидкости без рикошетной активации РААС.
3. ФК периндоприла с ИНД целесообразна пациентам с АГ и ХСН с проявлениями задержки жидкости в организме (отеки, одышка). В исследовании HYPVET частота ХСН снизилась на 64%. В научном заявлении Ассоциации сердечной недостаточности, Европейской ассоциации сердечного ритма, ESC и ESH 2023 г. «Фенотипы пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса для принятия терапевтических решений» АГ признана основной причиной развития ХСН и именно ИНД рекомендован для лечения [31].
4. Периндоприл с ИНД показан также пожилым людям, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку (PROGRESS, HYPVET), а также при непереносимости ДБКК в анамнезе.
5. ФК периндоприла с ИНД целесообразна пациентам с АГ и СД 2-го типа для профилактики микрососудистых и макрососудистых осложнений (ADVANCE).

■ МЕСТО ТРОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Большинство пациентов с неконтролируемым АД продолжают получать 2-компонентную терапию в то время, когда они нуждаются в дополнительном препарате для достижения адекватного контроля АД. Исходя из современных рекомендаций, можно сделать вывод о том, что необходимость в назначении ФК из трех антигипертензивных лекарственных средств существует минимум у 25–30% пациентов с АГ.

В настоящее время на рынке представлено не так много средств, содержащих три препарата в одной таблетке для фармакотерапии АГ, в связи с чем особый интерес приобретает оригинальная ФК в составе препарата Триплиksam® («Сервье», Франция), представляющая собой комбинацию трех антигипертензивных компонентов: амлодипина, ИНД и периндоприла. Важным преимуществом является то, что препарат имеет 3 варианта с разным сочетанием дозировок амлодипина, ИНД и периндоприла: 5/1,25/5 мг; 5/2,5/10 мг; 10/2,5/10 мг [34]. Каждый из этих компонентов сам



Алгоритм ступенчатой антигипертензивной терапии [8]
Algorithm of stepwise antihypertensive therapy [8]

по себе является хорошо изученным средством, имеющим большой опыт использования в клинической практике и доказавшим способность влиять и на состояние органов, поражение которых ассоциировано с АГ, и на прогноз у разных категорий пациентов. В исследовании ADVANCE CCB в сравнении с ADVANCE тройная терапия привела к дополнительному снижению общей смертности с 14% до 28% [32]. И периндоприл, и амлодипин, и ИНД являются препаратами с длительным периодом действия (остаточная блокада тканевого АПФ через 24 ч. после приема периндоприла составляет >80%, период полувыведения амлодипина ~54 ч.), что, с одной стороны, обуславливает назначение ФК 1 раз/сут, с другой – обеспечивает некоторый «коридор» во времени приема без потери антигипертензивного и органопротективного эффекта. Эффективность ФК протестирована в большом количестве исследований реальной клинической практики: PETRA, TRIO, KOVAL, AZAEVA, TRICOLOR, DOKAZATELSTVO, MAZZA, TSIOUFIS, POPESCU, LARINA, NETCHESOVA (на базе РНПЦ «Кардиология»), WIDECKA, PRECIOUS, ARUN, PRETERAX, THACKER, SHELEST и др.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИНД – тиазидоподобный диуретик с оптимальными фармакокинетическими свойствами и двойным механизмом действия.

Применение ИНД в составе ФК с периндоприлом и/или амлодипином имеет качественную современную доказательную базу и явные преимущества, согласно требованиям медицины, основанной на доказательствах.

За рубежом доступны другие фиксированные комбинации на основе ИНД: рамиприл + ИНД, валсартан + ИНД, делаприл + ИНД, что свидетельствует о признании достоинств данной молекулы со стороны экспертного сообщества и фарминдустрии.

Наличие полной панели лекарственных форм периндоприла, ИНД, двойных и тройных ФК в различных дозировках позволяет проводить удобный пошаговый подбор антигипертензивной терапии большинству пациентов с АГ.

Упрощение терапевтических схем за счет использования ФК на основе ИНД позволяет выбирать наиболее оптимальные решения в самых различных клинических ситуациях, особенно при сочетании АГ с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХСН, хронической болезнью почек, СД и целом ряде других коморбидных состояний, что имеет важное значение для широкого использования их врачами амбулаторного звена.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murray C.J.L., Aravkin A.Y., Zheng P., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M., Abdollahpour I. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30752-2
2. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Burns R., Rayner M., Townsend N. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels. 2017. Available at: <https://ehnhheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
3. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01225-8
4. *STEPS: Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus, 2020*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/nccd/nccd-surveillance/data-reporting/belarus/belarus_steps_report_2020_ru.pdf?sfvrsn=d89690ac_1&download=true (in Russian)
5. *Guideline for the Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults*. World Health Organization: Geneva; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6.

7. Mancia G., 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. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens.* 2024;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621
8. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., Brouwers S., Canavan M.D., Ceconi C., Christodorescu R.M., Daskalopoulou S.S., Ferro C.J., Gerds E., Hanssen H., Harris J., Lauder L., McManus R.J., Molloy G.J., Rahimi K., Regitz-Zagrosek V., Rossi G.P., Sandset E.C., Scheenaerts B., Staessen J.A., Uchmanowicz I., Volterrani M., Touyz R.M.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
9. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(19).
10. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R., Egan B.M., Flack J.M., Gidding S.S., Judd E., Lackland D.T., Laffer C.L., Newton-Cheh C., Smith S.M., Taler S.J., Textor S.C., Turan T.N., White W.B.; American Heart Association Professional/ Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):53–90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084
11. Doreen M Rabi, Kerry A McBrien. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Canadian Journal of Cardiology.* 2020;36(5):596–624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086
12. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension – A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2019;16:182–241.
13. Lee et al. 2018 Korean Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension: part II – diagnosis and treatment of hypertension. *Clinical Hypertension.* 2019;25:20.
14. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertension Research.* 2019;42:1235–1481. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0284-9>
15. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *Am J Hypertens.* 2022;35(Issue 7):573–586.
16. Roush G.C., Ernst M.E., Kostis J.B., Tandon S., Sica D.A. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015;65(5):1041–6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021. Epub 2015 Mar 2.
17. Baguet J.P., Legallier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig.* 2007;27(11):735–53. doi: 10.2165/00044011-200727110-00001
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981–97.
19. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-Year Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA.* 1979;242:2562–2571.
20. Neaton J.D., Grimm Jr R.H., Collins G., Thomas W., Soliman E.Z. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Hypertension.* 2011;11(58):1001–1007.
21. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255–64.
22. Wing L.M. et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348(7):583–92.
23. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V., Hester A., Gupte J., Gatlin M., Velazquez E.J.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–28.
24. Hripscak G., Suchard M.A., She S., Chen R., You S.C., Pratt N., Schuemie M.J. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Internal Medicine.* 2020;180(4). doi: 10.1001/jamainternmed.2019.7454
25. Ishani A. et al.; Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2022;387(26):2401–2410.
26. Flynn A., Rogers A., McConnachie L. et al. Evaluating Diuretics in Normal Care (EVIDENCE): a feasibility report of a pilot cluster randomised trial of prescribing policy in primary care to compare the effectiveness of thiazide-type diuretics in hypertension. *Pilot Feasibility Stud.* 2022;8:62.
27. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033–41.
28. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., Stoyanovsky V., Antikainen R.L., Nikitin Y., Anderson C., Belhani A., Forette F., Rajkumar C., Thijs L., Banya W., Bulpitt C.J.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887–98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369. Epub 2008 Mar 31.
29. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Woodward M., Billot L., Harrap S., Poulter N., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D.E., Hamet P., Heller S., Liu L.S., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C.Y., Rodgers A., Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829–40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
30. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211.
31. Anker S.D. et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(7):936–955.
32. Chalmers J., Arima H., Woodward M., Mancia G., Poulter N., Hiraoka Y., Zoungas S., Patel A., Williams B., Harrap S. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014;63(2):259–64.
33. *General characteristics of the drug Noliprel[®] A, Noliprel[®] A Forte, Noliprel[®] A Bi-Forte.* (in Russian)
34. *General characteristic of the drug Triplixam[®].* (in Russian)



Патеюк И.В. ✉, Лобашова В.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Практика применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Патеюк И.В.; редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Лобашова В.Л.

Подана: 01.04.2025

Принята: 21.04.2025

Контакты: pat-iv@mail.ru

Резюме

Несмотря на накопленный опыт и имеющиеся клинические рекомендации, значительная часть пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа не достигают целевых уровней артериального давления и показателей липидного обмена и глюкозы. Основными препятствиями для достижения контроля факторов риска являются: низкая приверженность пациентов к лечению, врачебная инертность, проблема полипрагмазии. Для решения этих проблем была предложена концепция комбинированных препаратов с фиксированными дозировками. В статье приведен обзор данных литературы, посвященный практическим аспектам применения в амбулаторной практике комбинированных препаратов с фиксированными дозировками для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены характеристики основных фиксированных комбинаций и «полипилл» (политаблеток), их место в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, рассмотрены возможные барьеры применения и пути их преодоления. Рассматриваются особенности назначения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками для лечения пациентов с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: политаблетка, фиксированные комбинации, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, статины, вилдаглиптин

Patsiyuk I. ✉, Labashova V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Practice of Using Fixed-dose Combination Drugs in the Prevention of Cardiovascular Diseases: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept, editing, material collection, processing, text writing – Patsiyuk I.; editing, material collection, processing, text writing – Labashova V.

Submitted: 01.04.2025

Accepted: 21.04.2025

Contacts: pat-iv@mail.ru

Abstract

Despite the experience gained and available clinical recommendations, a significant part of patients with arterial hypertension, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus do not achieve the target levels of blood pressure, nor lipid metabolism and glucose indices. The main barriers for risk factor management are low patient adherence to treatment, medical inertness, and polygragmasia. To overcome these challenges, the concept of fixed-dose combination drugs was proposed. The article provides a literature review of practical aspects of applying fixed-dose combination drugs for cardiovascular disease prevention in outpatient practice. Characteristics of the main "fixed combinations" and "polypills" (polytablets), their place in both primary and secondary prevention of cardiovascular diseases, as well as possible barriers to their use and ways to overcome them are given. The features of prescribing fixed-dose combination drugs for treating patients with arterial hypertension, dyslipidemia, and type 2 diabetes mellitus are considered.

Keywords: polypill, fixed-dose combination, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, statin, vildagliptin

■ ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, от хронических неинфекционных заболеваний в мире ежегодно умирают более 40 млн человек, из них около 15 млн умирают в возрасте от 30 до 69 лет. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смертности – от них умирают около 18 млн человек ежегодно [1]. Увеличению риска ССЗ способствуют 7 ключевых факторов риска (ФР): нерациональное питание, курение, ожирение (избыточная масса тела), низкая физическая активность, неконтролируемое артериальное давление (АД), повышенный уровень холестерина (ХС) и глюкозы крови [2]. Ведущим в мире управляемым (модифицируемым) метаболическим ФР является повышенное АД (19% всех смертей в мире). Примечательным является факт: практически каждый из ФР связан по меньшей мере с двумя основными хроническими неинфекционными заболеваниями и, в свою очередь, каждое из ведущих заболеваний связано с двумя или более ФР [3]. По данным проведенного в Республике Беларусь общенационального исследования распространенности основных ФР неинфекционных заболеваний среди населения в возрасте 18–69 лет

(STEPS-исследование) выявлено, что более 40% респондентов имеют три и более ФР и их количество пропорционально увеличивается с возрастом (доля лиц с тремя и более ФР в возрасте 45–69 лет составила 61,9% среди мужчин и 50,4% среди женщин). При этом доля лиц в возрасте 40–69 лет с 10-летним риском развития болезней системы кровообращения более 30% или с их наличием составляет 18,2% [4]. Хронические неинфекционные заболевания и ФР часто сочетаются и взаимодействуют, взаимно усиливая друг друга. Так, сахарный диабет (СД) является не только самостоятельным хроническим заболеванием, которое служит причиной около 1,5 млн смертей ежегодно, но и ФР развития серьезных, жизнеугрожающих ССЗ [1, 3].

Нивелирование основных ФР ССЗ обладает доказанным превентивным эффектом. В реальной клинической практике у большей части пациентов с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, СД 2-го типа не достигаются целевые уровни артериального давления (АД) и показателей липидного обмена. Эффективность проводимых лечебных и профилактических мероприятий определяется приверженностью пациентов к рекомендациям лекарственного и немедикаментозного характера. На современном этапе целесообразно расширить проблему приверженности, включив в ее контекст приверженность врачей к клиническим рекомендациям и терапевтическую инертность. Классическими причинами врачебной инертности являются переоценка успеха проводимого лечения, использование различных предлогов отсутствия изменений в проводимой терапии (в том числе полипрагмазии) и отсутствие должных навыков (например, использование нерациональных лекарственных комбинаций). Для решения проблем низкой приверженности пациентов к лечению и полипрагмазии как основных причин, препятствующих достижению целей лечения, была предложена концепция комбинированных препаратов с фиксированными дозировками. В повседневной практике широко применяются два термина: «фиксированная комбинация» (ФК) и «полипилл» (политаблетка) (ПТ) [5]. Термин «фиксированная комбинация» широко используется в кардиологии и эндокринологии и насчитывает порядка семи вариантов синонимичных понятий. Термин ПТ применяется с 2003 года, определение неоднократно пересматривалось, и, согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), подразумевает комбинацию в одной таблетке препаратов с доказанной способностью предотвращать развитие заболевания [5–7]. Различия и возможности ФК и ПТ определяются основными целями их применения. Так, целевая популяция для назначения ФК имеет определенное заболевание – например, АГ. Цели применения ФК: повышение эффективности лечения и улучшение приверженности, снижение риска развития побочных эффектов, уменьшение стоимости [8].

Отличительной особенностью ПТ является комбинация в одной таблетке лекарственных препаратов с разнонаправленными ведущими фармакодинамическими эффектами и зарегистрированными показаниями, применяемая для одновременной коррекции нескольких ФР или лечения сразу нескольких заболеваний (многоцелевое действие). Например, снижение АД и снижение уровня липидов (лечение у пациента АГ и дислипидемии). Основные цели назначения ПТ: снижение сердечно-сосудистого риска; одномоментная коррекция сразу нескольких ФР – улучшение контроля АД и снижение уровня атерогенных липидов; замедление прогрессирования атеросклероза и сердечной недостаточности; улучшение приверженности; снижение риска развития побочных эффектов; уменьшение стоимости лечения [8].

■ ФК и ПТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Для лечения пациентов с АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов с доказанным, по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), эффектом снижения АД, положительным влиянием на снижение смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные), бета-адреноблокаторы (ББ). Всем пациентам с АГ рекомендована комбинированная терапия основными классами АГП с преимущественным назначением в фиксированных дозах. Все пять основных классов препаратов могут комбинироваться друг с другом, за исключением иАПФ и БРА (их сочетанное применение не оказывает дополнительного благоприятного эффекта и увеличивает частоту нежелательных явлений). При выборе терапии для пациентов с АГ целесообразно отдавать предпочтение комбинациям иАПФ (или БРА) с БКК и (или) тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. Эти комбинации обеспечивают блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что является важной терапевтической стратегией для многих категорий пациентов; основаны на взаимодополняющем действии препаратов; снижают вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками; доступны в одной таблетке в широком диапазоне доз, что облегчает и упрощает лечение, позволяет использовать гибкие режимы и титровать дозу [9, 10].

Основные ФК и ПТ, зарегистрированные в настоящее время для лечения АГ и дислипидемии в Республике Беларусь, представлены в табл. 1–3.

Таблица 1
Двойные антигипертензивные ФК, зарегистрированные в Республике Беларусь
Table 1
Dual antihypertensive fixed-dose combination registered in the Republic of Belarus

Лекарственные препараты	Амлодипин	Индапамид	Гидрохлортиазид	Хлорталидон	Периндоприл
иАПФ					
Лизиноприл	+		+		
Периндоприл	+	+			
Рамиприл	+		+		
БРА					
Лозартан	+		+		
Валсартан	+		+		
Кандесартан			+		
Телмисартан	+		+		
Азилсартана медоксомил				+	
ББ					
Бисопролол	+				+
Небиволол			+		
Атенолол				+	

Таблица 2
Тройные антигипертензивные ФК, зарегистрированные в Республике Беларусь
Table 2
Triple antihypertensive fixed-dose combination registered in the Republic of Belarus

Лекарственные препараты	БКК	Диуретик
иАПФ		
Периндоприл	Амлодипин	Индапамид
БРА		
Валсартан	Амлодипин	Гидрохлортиазид

Таблица 3
ПТ, зарегистрированные в Республике Беларусь
Table 3
Polypills registered in the Republic of Belarus

Лекарственные препараты	Антигипертензивный	Статин	Антитромботический
иАПФ			
Лизиноприл	Амлодипин	Розувастатин	
Периндоприл	Амлодипин	Розувастатин	
Периндоприл	Индапамид	Розувастатин	
Рамиприл		Аторвастатин	Аспирин

Следует отметить, что на настоящий момент четыре класса антигипертензивных препаратов (иАПФ, БРА, БКК, тиазидные и тиазидоподобные диуретики) признаны всеми мировыми экспертами препаратами стартовой терапии АГ. Что касается применения ББ – единого мнения нет. Комбинации с ББ следует использовать при наличии специальных показаний к их назначению (например, у пациентов со стенокардией, перенесших инфаркт миокарда, имеющих хроническую сердечную недостаточность, а также в качестве альтернативы у молодых женщин с АГ, планирующих беременность). Согласно рекомендациям по лечению АГ предпочтительной стратегией является комбинация двух препаратов, снижающих АД, в одной таблетке, при необходимости – интенсификация лечения назначением трех препаратов также в одной таблетке. Целевые уровни АД, которых необходимо достичь для эффективного снижения риска, определены для большинства пациентов как менее 140/90 мм рт. ст., при хорошей переносимости как менее 130/80 мм рт. ст.; но не ниже 120/70 мм рт. ст. В 2024 г. экспертами Европейского общества кардиологов в обновленных рекомендациях «Руководство по лечению повышенного артериального давления и гипертензии» предложено для снижения риска ССЗ снижение систолического АД у большинства взрослых до уровня 120–129 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости. В тех случаях, когда антигипертензивная терапия плохо переносится и достижение систолического АД 120–129 мм рт. ст. невозможно, рекомендуется нацеливаться на уровень, который «настолько низок, насколько это возможно». Систолическое АД <140 мм рт. ст. рекомендуется для пациентов с симптоматической ортостатической гипотензией до лечения и/или в возрасте ≥85 лет, с выраженной или умеренной старческой астенией или с прогнозируемой продолжительностью жизни <3 лет [9].

Дислипидемия (ДЛП) – распространенное состояние, которое выявляется у четырех из пяти пациентов с АГ. При вторичной профилактике у пациентов очень



высокого риска рекомендовано снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,4$ ммоль/л. Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуется снижение уровня ХС-ЛПНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня с достижением целевых значений $< 1,8$ ммоль/л. Пациентам умеренного риска может быть рассмотрено снижение ХС-ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л. Лицам с низким риском можно рекомендовать целевой уровень ХС-ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л. К средствам для лечения ДЛП относятся статины, эзетимиб, фибраты, алирокумаб, эволокумаб, инклисиран и другие. Всем пациентам с ДЛП рекомендовано назначение высокоэффективной статина до максимально переносимой дозы с целью достижения целевого уровня ХС-ЛПНП. Статины являются одним из наиболее эффективных и изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Результаты многочисленных РКИ свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин. Метаанализ 19 РКИ с различными статинами показал, что при снижении уровня ХС-ЛПНП на $1,0$ ммоль/л наблюдалось снижение смертности от всех причин на 14% , частоты сердечно-сосудистых событий на 27% , нефатальных и фатальных коронарных осложнений на 27% , инсульта на 22% . Клинический эффект в большей степени зависит от степени снижения ХС-ЛПНП: максимальное его снижение на $50\text{--}55\%$ возможно при применении высоких доз розувастатина и аторвастатина, использование которых целесообразно в настоящее время для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина целевой уровень ХС-ЛПНП не достигнут, рекомендован переход на комбинацию статина с эзетимибом. Эзетимиб может быть использован в качестве средства второй линии в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня при их назначении в максимальных дозах, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению [11, 12].

Оптимальная терапевтическая стратегия у каждого пациента с АГ должна учитывать индивидуальный сердечно-сосудистый риск, наличие коморбидности и сопутствующих заболеваний, приверженность к лечению и согласовываться с целями первичной или вторичной профилактики [13]. Выбор должен основываться на результатах РКИ, в которых получены доказательства эффективности, безопасности и переносимости доступных ФК и ПТ. В случае, когда контроль АД не может обеспечить адекватного снижения сердечно-сосудистого риска, пациент может получить дополнительную пользу от назначения липидснижающей терапии – при использовании ПТ [8].

Практический подход к лечению АГ и дислипидемии с использованием ФК и ПТ должен учитывать характеристики (фенотип) пациента (табл. 4) [13].

По данным клинических исследований, приверженность к лечению и достижение целевых уровней АД и липидов оставляют желать лучшего. В Республике Беларусь, по данным общенационального исследования распространенности основных ФР неинфекционных заболеваний среди населения, выявлена низкая приверженность к лечению АГ: менее 50% пациентов принимают антигипертензивные лекарственные средства. Достижение целевого уровня АД отмечено только у $9,5\%$ пациентов из тех, кто принимает антигипертензивное лечение. По результатам STEPS-исследования

Таблица 4
Упрощенный алгоритм применения ФК и ПТ у пациентов с АГ с учетом фенотипа пациента (адаптировано из [13])
Table 4
Simplified approach to hypertension (and dyslipidemia) treatment using single-pill fixed-dose combination, according to patient phenotype [13]

Клиническая ситуация	Предпочтительный вариант ФК/ПТ
АГ (большинство пациентов)	Двухкомпонентная антигипертензивная ФК
АГ с неэффективностью антигипертензивной монотерапии	Двухкомпонентная антигипертензивная ФК
АГ с неэффективностью двухкомпонентной антигипертензивной терапии	Трехкомпонентная антигипертензивная ФК
АГ + дислипидемия / высокий риск ССЗ	ПТ (включает липидснижающий препарат)
Сахарный диабет 2-го типа	ПТ (предпочтение нефропротективным препаратам – иАПФ/БРА. При наличии в ней диуретиков тиазидоподобные предпочтительнее)
ИБС	ПТ (иАПФ, ББ и БКК, статины (аспирин))
Хроническая болезнь почек	ПТ (блокаторы РААС с БКК или диуретиком, при уровне СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м ² предпочтительны тиазидные или тиазидоподобные диуретики; при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² назначаются петлевые диуретики)
Инсульт / когнитивные нарушения	ПТ (блокаторы РААС, БКК при наличии диуретиков – тиазидоподобные предпочтительнее)

73% лиц с дислипидемией не принимают специальное лечение. Среди препятствий для достижения поставленных целевых значений АД и липидов эксперты выделяют невыполнение клинических рекомендаций, низкую приверженность к назначенным режимам фармакотерапии, высокую стоимость лечения [4].

В этой связи особенно актуальны положительные аспекты применения ФК и ПТ: повышение контроля ФР; упрощение схем лекарственной терапии; облегчение выполнения клинических рекомендаций; повышение приверженности пациентов к лечению; снижение стоимости лечения. Результаты основных исследований ПТ при вторичной профилактике (SECURE, IMPACT, NEPTUNO-study и др.) выявили, что ее применение приводит к дополнительному снижению систолического и диастолического АД >7 мм рт. ст. и $3,5$ мм рт. ст. соответственно и снижению уровня ХС-ЛПНП $>0,8$ ммоль/л по сравнению с обычным режимом лечения. Вторичная профилактика направлена на предотвращение прогрессирования уже имеющегося ССЗ, снижение риска развития осложнений и смертности [14–16]. В РКИ по вторичной профилактике изучалась эффективность ПТ в отношении развития конечных точек – сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации. Статины позволяют снизить относительный риск общей смертности приблизительно на 40%, сердечно-сосудистой смертности на 45%, инфаркта миокарда на 50%, инсульта на 45%; назначение иАПФ позволит снизить риск сердечно-сосудистой смертности на 25%, нефатального инфаркта миокарда на 20%, инсульта – на 30%; использование аспирина – снизить риск коронарных событий и инсульта на 20%. Важным результатом применения ПТ при вторичной профилактике является существенное повышение приверженности к лечению [15–17]. По данным метаанализа (Chowdhury R., Khan H., Heydon E.), низкая приверженность к статинам повышает риск общей смертности на 45%, антигипертензивным препаратам –



на 29%. Основной причиной низкой приверженности отмечалась сложная схема лекарственной терапии. Применение ПТ способствовало повышению приверженности при вторичной профилактике с 24% до 75% [18]. Если позитивное влияние ФК и ПТ на уровень АД и ХС-ЛПНП не подвергалось сомнению, опасения вызывала недостаточная их эффективность для первичной профилактики и доказательная база по влиянию на жесткие конечные точки. Однако в нескольких крупных РКИ (International Polycap Study-3 (TIPS-3), Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3) и PolyIran) были получены положительные результаты [19–21]. Применение ПТ у лиц старше 55 лет, имеющих хотя бы один ФР, подтвердило значительное снижение числа сердечно-сосудистых событий. В метаанализе 15 крупных исследований N. Wald и M. Low продемонстрировали эффективность стратегии ПТ у лиц старше 55 лет и возможность снижения сердечно-сосудистой заболеваемости на 80% [22]. С практической точки зрения применение стратегии ПТ при первичной профилактике у практически здоровых бессимптомных лиц для воздействия на ФР представляется труднореализуемым и экономически затратным, требует высокой мотивации как со стороны врача, так и пациента. Данные метаанализа 24 исследований продемонстрировали ее экономическую обоснованность, улучшение качества жизни и приверженности к лечению по сравнению с раздельным использованием компонентов. В составе ФК и ПТ используются препараты с доказанными в РКИ положительными влияниями на конечные точки, прогноз заболевания и снижение риска развития осложнений. К преимуществам ФК и ПТ можно отнести тот факт, что в одной лекарственной форме подобрана комбинация лекарств с учетом особенностей их фармакодинамики и взаимодействия между собой [8, 23].

В Российской Федерации была проведена открытая многоцентровая несравнимая программа «Триумвират», целью которой стала оценка влияния комбинированной терапии, включающей антигипертензивные препараты амлодипин и лизиноприл с препаратом липидснижающего действия розувастатином, не только на уровень АД и липидов, но и на сердечно-сосудистый риск у пациентов с ранее не контролируемой АГ. В ходе исследования также проводилась оценка приверженности к терапии, фиксировались нежелательные явления. Назначение комбинированной терапии привело не только к улучшению контроля уровня АД, липидных показателей, но и к значительному снижению сердечно-сосудистого риска в течение короткого периода времени (3 месяца). При включении в программу 21% пациентов относились к группе низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а 79% – к группе высокого и очень высокого риска. Через 3 месяца лечения наблюдалось значительное снижение сердечно-сосудистого риска: уменьшилась доля пациентов с высоким и очень высоким риском за счет перехода в группу низкого и среднего риска (33% пациентов оказались с низким или средним риском); процент приверженных к лечению пациентов увеличился в два раза и составил 64%, процент не приверженных к лечению пациентов уменьшился с 54% до 14%. Таким образом, использование фиксированной комбинации может значительно повысить эффективность лечения пациентов с АГ и дислипидемией. Полученные в программе «Триумвират» данные согласуются с результатами крупномасштабных клинических исследований: лизиноприл и амлодипин не только влияют на уровень АД, но и снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Розувастатин обладает самым сильным липидснижающим действием среди статинов с доказанной

эффективностью и безопасностью. Следует отметить, терапия хорошо переносилась и продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и отсутствие клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови. Также в ходе исследования не было отмечено отрицательного влияния на углеводный обмен. Результаты программы «Триумвират» свидетельствуют, что Эквамер, объединяющий препараты с доказанными эффектами в дозах, оптимальных для применения, приведет к увеличению приверженности пациентов к липидснижающей терапии [24].

Несмотря на несомненные положительные аспекты применения ФК и ПТ существуют барьеры и возражения против их более широкого внедрения в практику. Так, дискуссии вызывал аргумент о возможности использования ФК и ПТ только в качестве замены у пациентов с ранее подобранными монокомпонентными препаратами [8]. Однако в 2016 году экспертами Европейского общества кардиологов в рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний было констатировано, что ФК и ПТ могут рассматриваться как вариант лечения в рамках многофакторной стратегии профилактики ССЗ [11]. Врачебная инертность в отношении широкого использования ФК и ПТ может быть обусловлена недооценкой специалистами значимости медикаментозного компонента при первичной профилактике, сформировавшимся предубеждением о невозможности индивидуального подхода к пациенту. Тогда как доступность ФК и ПТ с разными дозами лекарственных средств обеспечивает персонализированный подход к лечению (возможность увеличивать дозу одного препарата, не изменяя дозу другого) и сохраняет простой режим лечения с приемом одной таблетки в случае прогрессирования заболевания и необходимости приема нескольких лекарственных препаратов, увеличивая приверженность к терапии и контроль АД и других ФР.

Согласованная позиция применения комбинированных препаратов с фиксированными дозировками (КПФД) в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний представлена в 2024 году экспертами Российского кардиологического общества, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российской ассоциации эндокринологов, Ассоциации клинических фармакологов, Евразийской ассоциации терапевтов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Согласно принятому меморандуму приоритетную возможность использования ФК/ПТ следует рассматривать: у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском; у лиц с многососудистым поражением и атеросклерозом; для сокращения количества таблеток при приеме большого количества препаратов на протяжении продолжительного времени (не менее 1 месяца) и достижении желаемого терапевтического эффекта от них; при низкой приверженности к лечению; у пациентов пожилого и старческого возраста; у пациентов молодого и среднего возраста, ведущих активный образ жизни; у пациентов, мотивированных на прием ФК и ПТ. Имеющиеся в настоящее время ФК и ПТ с различными дозами компонентов позволяют индивидуально и гибко подходить к их назначению и применению исходя из уровня повышения АД и липидов и их целевых значений (рис. 1) [8].

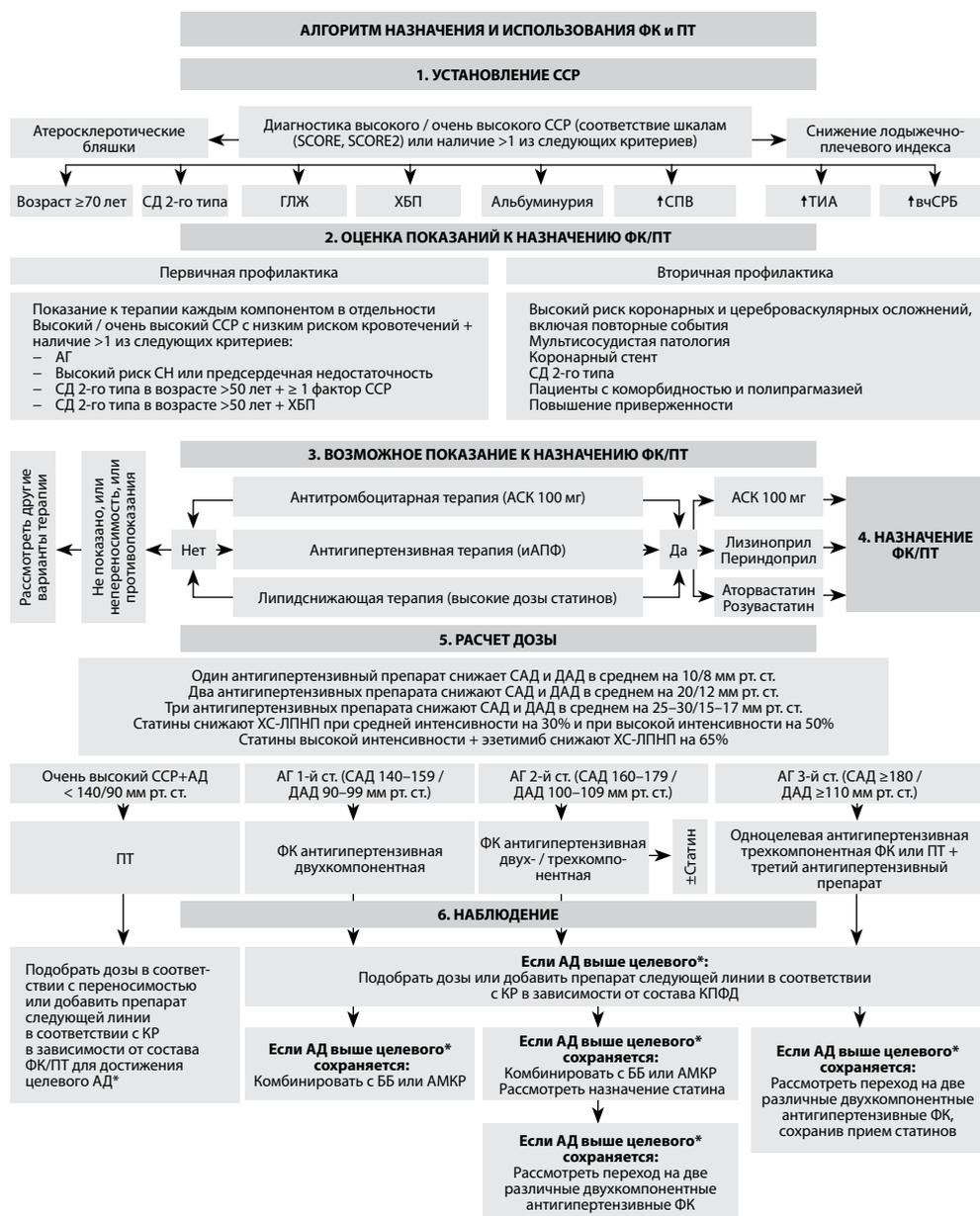


Рис. 1. Алгоритм назначения и использования комбинированных препаратов с фиксированными дозировками [8]

Примечания: * большинству рекомендуется в качестве целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст., при условии хорошей переносимости – до целевого уровня 130/80 мм рт. ст. или ниже. АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АСК – ацетилсалициловая кислота, vчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДАД – диастолическое артериальное давление, КР – клинические рекомендации, САД – систолическое артериальное давление, СН – сердечная недостаточность, СПВ – скорость пульсовой волны, ССР – сердечно-сосудистый риск, ТИА – транзиторные ишемические атаки, ХБП – хроническая болезнь почек.

Fig. 1. Algorithm for prescribing and using fixed-dose combination drugs [8]

■ ФК И ПТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Для устранения симптомов заболевания и улучшения прогноза при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) пациенту потребуется комбинированная терапия. Кроме того, при лечении пациентов необходимо принимать во внимание разнообразие формы течения заболевания, в основе которых лежат различные патофизиологические механизмы, а также высокий уровень коморбидности, что, в свою очередь, актуализирует вопросы повышения приверженности к лечению, которая находится в прямой зависимости от количества суточных доз [25, 26]. Ожидаемая эффективность отдельных вмешательств в зависимости от уровня приверженности к лекарственной терапии представлена в табл. 5: наиболее эффективным вмешательством при любом уровне приверженности будет прием одного лекарственного средства 1 раз в день (одной суточной дозы). В реальной клинической практике долгосрочная приверженность к лечению при хронических заболеваниях низкая, в большинстве случаев не превышает 50%, при этом с течением времени она прогрессивно снижается, что для пациентов с ИБС является дополнительным фактором, ухудшающим прогноз [26]. Данные клинических исследований демонстрируют, что приверженность к медикаментозному лечению выше у пациентов, которые получают ПТ по сравнению с обычным лечением, в то время как побочные эффекты остаются схожими в сравниваемых группах [27, 28]. Применение ФК и ПТ в лечении пациентов со стабильной ИБС может способствовать достижению целевых значений показателей, обозначаемых клиническими рекомендациями.

Алгоритм назначения и использования ФК и ПТ в отдельных клинических ситуациях при ИБС представлен в меморандуме экспертов Российского кардиологического общества (рис. 2) [8].

Таблица 5
Эффективность отдельных вмешательств в зависимости от уровня приверженности к лекарственной терапии

Table 5
Effectiveness of interventions depending on the level of adherence to drug therapy

Вмешательство	Уровень приверженности		
	Высокий	Средний	Низкий
Прием одного лекарственного средства 1 раз в день	+	+	+/-
Прием одного лекарственного средства 2 раза в день	+	+/-	-
Прием одного лекарственного средства 3 раза в день	+	-	-
Раздельный прием двух лекарственных средств 1 раз в день	+	+/-	-
Раздельный прием двух лекарственных средств 2 раза в день	+	+/-	-
Раздельный прием двух лекарственных средств 3 раза в день	+	-	-
Раздельный прием трех или более лекарственных средств 1 раз в день	+	-	-
Раздельный прием трех или более лекарственных средств 2 раза в день	+	-	-
Раздельный прием трех или более лекарственных средств 3 раза в день	+/-	-	-

Примечания: «+» – вмешательство будет выполнено полностью, либо вмешательство скорее будет выполнено полностью, чем выполнено частично или не выполнено; «+/-» – вмешательство будет выполнено скорее частично, чем полностью, либо вмешательство скорее будет выполнено частично, чем не выполнено; «-» – вмешательство скорее будет не выполнено частично или полностью, либо вмешательство будет не выполнено.

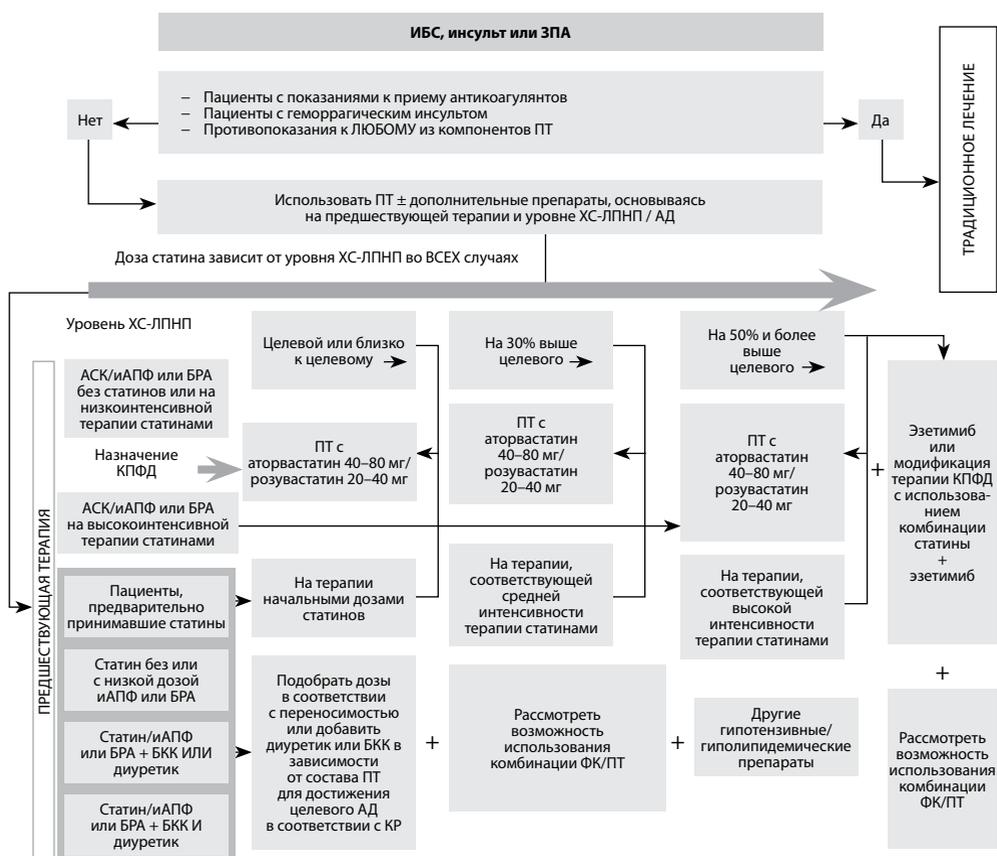


Рис. 2. Алгоритм назначения и использования ФК и ПТ при ИБС [8]

Примечания: АСК – ацетилсалициловая кислота, ЗПА – заболевания периферических артерий, КР – клинические рекомендации.

Fig. 2. Algorithm for prescribing and using fixed-dose combination and polypharmacy in ischemic heart disease [8]

■ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГИПЕРГЛИКЕМИИ. ФК И ПТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СД 2-ГО ТИПА

В связи с неуклонным ростом распространенности сахарного диабета 2-го типа поиск оптимальных подходов к лечению остается актуальной задачей медицинского сообщества [29]. В Республике Беларусь на 01.01.2024 под медицинским наблюдением находилось 379 510 пациентов с сахарным диабетом, из них 356 396 – с СД 2-го типа. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что эффективный контроль заболевания может предотвратить развитие осложнений. Ежегодно эксперты Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) публикуют стандарты оказания медицинской помощи при сахарном диабете,

включающие алгоритмы фармакологической коррекции гипергликемии. Основные тенденции рекомендаций сводятся к тому, что в последние годы акценты сделаны на профилактику СД, определение целевых показателей контроля и выбор сахароснижающей терапии, не только обеспечивающей эффективность снижения гликемии, но и способствующей достижению различных терапевтических целей. В последнем консенсусе Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) особое внимание уделено пациентоориентированному подходу [30]. Это означает, что терапия должна быть максимально индивидуализирована: учитывать цели лечения, коморбидную патологию, доступность, индивидуальные особенности и предпочтения пациента. Согласно рекомендациям выбор целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и риска тяжелой гипогликемии (табл. 6, рис. 3) [31, 32].

Известно, что СД сопряжен с развитием коморбидных состояний, ухудшающих прогноз и увеличивающих риск полипрагмазии. Необходимость приема большого количества лекарств снижает комплаентность пациентов, а в силу прогрессирующего характера течения СД со временем гликемический контроль ускользает. И если до недавних пор основным подходом в управлении сахарным диабетом 2-го типа было поэтапное усиление интенсивности схемы лечения, то с появлением новых терапевтических опций возникла возможность упростить лечение без потери терапевтического эффекта.

Оптимальным вариантом представляется многокомпонентная сахароснижающая терапия, одновременно воздействующая на разные звенья гипергликемии. Так, для фиксированных комбинаций характерен синергизм действия за счет влияния сразу на несколько звеньев гипергликемии. В настоящее время известны 12 патогенетических звеньев СД 2-го типа, которые развиваются комплексно и одновременно.

Таблица 6
Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по уровню HbA1c: рекомендации экспертов Российской Федерации, 2023 [31]

Table 6
Algorithm for individualized choice of therapy goals based on HbA1c level: recommendation of the experts of Russian Federation, 2023 [31]

Клинические характеристики / риски	Категории пациентов		Пожилой возраст / старческий возраст			
	Молодой возраст	Средний возраст / пожилой возраст	Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемии и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

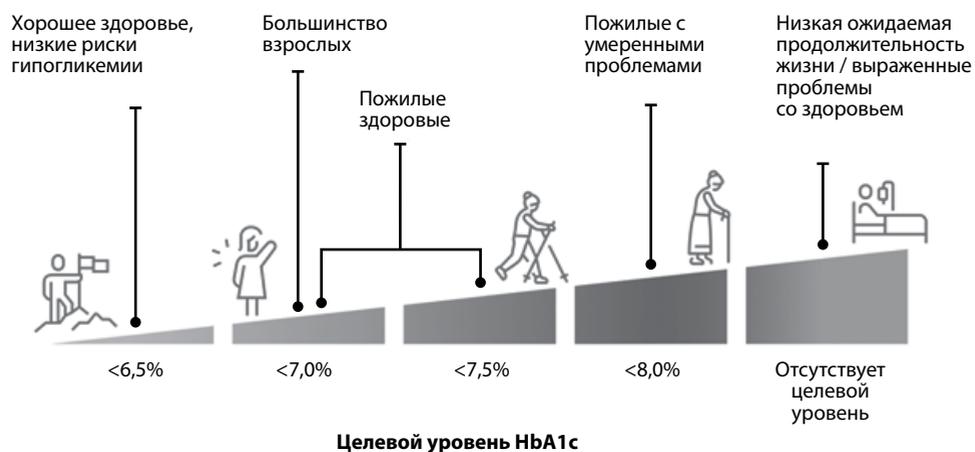


Рис. 3. Индивидуализированные гликемические цели: рекомендации Американской диабетической ассоциации 2025 [32]
Fig. 3. Individualized glycemic goals: recommendation of the American Diabetic Association [32]

В такой ситуации назначение нескольких лекарственных компонентов в одной таблетке приближает терапию к патогенетически детерминированной. Ранняя комбинированная терапия может обеспечить более продолжительный эффект без повышения риска развития нежелательных явлений.

При этом выбор пероральных сахароснижающих препаратов производится в зависимости от доминирующей клинической проблемы [30, 33]. У взрослых с СД 2-го типа и установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или высоким риском его развития, сердечной недостаточностью и/или хронической болезнью почек предложены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) и/или агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1), обладающие доказанными кардионепротективными свойствами.

Как было отмечено ранее, даже в ситуации впервые выявленного СД уже можно столкнуться с проблемой полипрагмазии, что также обуславливает актуальность и целесообразность назначения комбинированной терапии уже на старте лечения. Понимание данного обстоятельства нашло отражение в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД Российской Федерации, где выбор терапии базируется на отличии исходного показателя HbA1c от индивидуального целевого уровня (рис. 4) [31]. Так, если исходный показатель HbA1c превышает индивидуальный целевой уровень более чем на 1%, то рекомендовано использовать комбинацию препаратов, осуществляя мониторинг эффективности каждые 3–6 месяцев.

Метформин является эффективным, безопасным и доступным препаратом для коррекции гипергликемии, в связи с чем именно он занимает первую позицию среди всех назначаемых препаратов.

У пациентов пожилого возраста, помимо метформина, предпочтение имеют препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), обладающие

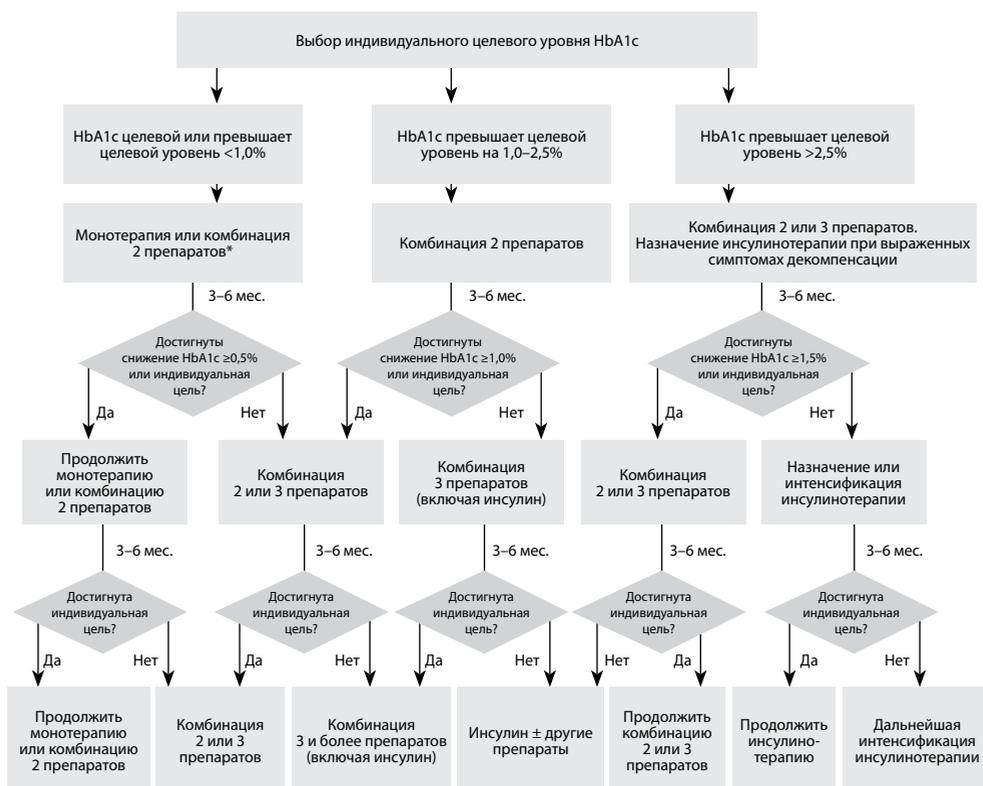


Рис. 4. Рекомендуемый темп интенсификации лечения СД 2-го типа в зависимости от уровня HbA1c в дебюте [31]

Fig. 4. Recommended algorithm of initial treatment and its intensification in patients with type 2 diabetes mellitus according to baseline HbA1c level [31]

наиболее благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемии и возможности применения при любой стадии ХБП [34].

Впервые в ноябре 2009 г. на конгрессе IDF (Международной диабетической федерации) Ассоциация американских клинических эндокринологов (ААСЕ) представила консенсус по терапии СД 2-го типа, в котором ингибиторы ДПП-4 наряду с метформином, тиазолидиндионами и ингибиторами α-глюкозидаз были отнесены к препаратам первого ряда и рекомендованы в качестве монотерапии при инициации лечения пациентов с уровнем HbA1c 6,5–7,5%. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и аналоги глюкагоноподобного пептида-1 было рекомендовано использовать и в целях интенсификации терапии у пациентов с уровнем HbA1c более 7,5% как компонент комбинированной терапии с другими сахароснижающими препаратами, включая инсулин [35].

С лекарственными средствами данной группы был проведен ряд исследований по оценке их сердечно-сосудистой безопасности – TECOS, EXAMINE, SAVOR-TIMI 53 [36]. Дополнительным преимуществом иДПП-4 является их потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток.



Проведена серия исследований, в которых убедительно доказана целесообразность комбинированной терапии вилдаглиптином и метформинном. Выбор такой комбинации обусловлен комплементарным механизмом действия: метформин снижает продукцию глюкозы печенью, всасывание глюкозы в кишечнике, снижает инсулинорезистентность, иДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4, благодаря чему замедляется разрушение глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида, что приводит к стимуляции глюкозозависимой секреции инсулина и ингибированию высвобождения глюкагона, пролонгируется взаимодействие этих гормонов со специфическими рецепторами и действие на уровне органов-мишеней [37].

Впервые 12-недельная эффективность комбинации вилдаглиптина и метформина оценивалась в исследовании Ahren и соавт. в 2004 г. У пациентов с относительно низким исходным уровнем HbA1c 7,6%, получавших лечение метформинном в среднесуточной дозе 1,8 грамма на протяжении 28 месяцев, добавление вилдаглиптина 50 мг снизило средний уровень HbA1c на 1,1% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$). Процент пациентов, достигших целевого уровня HbA1c $< 7\%$ в конце исследования, составил 41,7% при приеме комбинации вилдаглиптина и метформина и 10,7% при приеме метформина [38].

VERIFY – первое долгосрочное исследование эффективности ранней комбинированной терапии вилдаглиптином и метформинном у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа. Данное исследование продемонстрировало преимущества комбинированной терапии вилдаглиптином с метформинном по сравнению со стандартной поэтапной интенсификацией лечения у 2001 пациента (254 исследовательских центра, 34 страны) с уровнем HbA1c 6,5–7,5% и отсутствием сахароснижающей терапии в анамнезе. В динамике оценивали уровень глюкозы в плазме натощак, HbA1c, функцию β -клеток, инсулинорезистентность, липидный спектр, СКФ, частоту нежелательных явлений [39].

После рандомизации 1-я группа пациентов получала комбинированную терапию (вилдаглиптин + метформин), во 2-й группе лечение интенсифицировалось последовательно (метформин, при потере контроля – добавление вилдаглиптина).

Первичной конечной точкой было выбрано время до первой потери контроля (HbA1c более 7%) на исходной терапии, вторичной конечной точкой – время до второй потери контроля (HbA1c более 7%) на комбинированной терапии. Длительность наблюдения составила пять лет.

Интересна и выборка пациентов исследования: это пациенты с впервые установленным диагнозом, низкими показателями гликемии, без сердечно-сосудистых событий в анамнезе и с минимальными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [40]. Наблюдения Khunti и соавт. 81 573 пациентов с СД 2-го типа показывают, что существует большая задержка в интенсификации терапии у пациентов с СД, несмотря на неоптимальный контроль гликемии, и что значительная доля пациентов находится в декомпенсации в течение нескольких лет до момента, когда возникает вопрос об интенсификации лечения. У пациентов с HbA1c $< 7,0$, $< 7,5$ или $< 8,0\%$ (< 53 , < 58 или < 64 ммоль/моль) среднее время до интенсификации лечения составляло 2,9, 1,9 или 1,6 года соответственно среди пациентов, получающих один пероральный сахароснижающий препарат, и $> 7,2$, $> 7,2$ и $> 6,9$ года соответственно среди получавших два [41]. Результатом является тот факт, что на протяжении многих

лет у пациентов существует неконтролируемая глюкокотоксичность, которая создает «феномен метаболической памяти», пациенты неоправданно подвергаются повышенному риску развития осложнений СД. Правильная стратегия лечения, ранняя интенсификация терапии с самого дебюта заболевания может стать фундаментом дальнейшего благополучия.

Исследование VERIFY показало преимущества стратегии ранней комбинированной терапии комбинацией «вилдаглиптин плюс метформин» для поддержания длительного устойчивого уровня гликемии в течение более 5 лет в сравнении со стратегией поэтапной интенсификации монотерапии метформином. Зафиксировано значимое снижение относительного риска неудачи терапии 0,5 (0,45–0,58), $p < 0,0001$ в группе интенсивного контроля. Гликемический контроль на фоне комбинированной терапии удерживался на два года дольше, чем в группе монотерапии.

В 1-й группе утрата контроля зафиксирована у 429 (43,6%) пациентов через 61 месяц, во 2-й группе контроль над HbA1c был утерян у 614 (62,1%) пациентов, а первичная конечная точка была достигнута через 36 месяцев. Относительный риск наступления второй неудачи терапии также был на 26% ниже в группе пациентов, получающих фиксированную комбинацию.

Крайне важно для клинической практики, что иДПП-4 обладают глюкозозависимым механизмом действия, а значит, их прием ассоциирован с низким риском гипогликемии. Это является неоспоримым преимуществом для лиц пожилого возраста, пациентов с высоким риском гипогликемии и хронической болезнью почек. В нескольких клинических исследованиях были непосредственно изучены безопасность и эффективность иДПП-4 у пожилых пациентов с СД 2-го типа с участием лиц старше 75 лет с различными сопутствующими заболеваниями [42]. Исследования показали, что вилдаглиптин вызывает клинически значимое, дозозависимое снижение HbA1c у пациентов с СД 2-го типа, которые ранее недостаточно контролировались монотерапией метформином независимо от исходного гликемического контроля. Степень снижения этого показателя составляла от 0,6% при исходном уровне HbA1c $\leq 8\%$ до 1,9% при уровне HbA1c $> 10\%$ [35].

Раннее назначение комбинированной терапии в исследовании VERIFY также привело к улучшению функции β -клеток, оба подхода продемонстрировали сопоставимую безопасность. В 1-й группе, получавшей комбинацию препаратов, к концу первого периода исследования наблюдалось увеличение функции β -клетки, в группе, получавшей только метформин, функция β -клетки, наоборот, снижалась. Межгрупповая разница составила 19,23% ($p < 0,001$). Оценка безопасности показала, что в группе вилдаглиптина с метформином наблюдалась тенденция к снижению на 29% частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,71 [0,42–1,19]) [40].

Результаты исследования VERIFY предоставили большое количество информации для обсуждения вопросов ранней интенсификации лечения, клинических преимуществ такого подхода и возможного пересмотра стратегии лечения пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2-го типа. Комбинация вилдаглиптина и метформина на старте лечения СД 2-го типа с уровнем HbA1c 6,5–7,5% обеспечивала более быстрое и эффективное достижение гликемического контроля по сравнению с монотерапией метформином без увеличения риска гипогликемии, набора массы тела и развития сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование дает и клиническое обоснование назначения комбинированной



терапии сразу после постановки диагноза СД 2-го типа, даже если исходный уровень HbA1c не превышает целевой для реализации патофизиологической синергии действия двух компонентов терапии [40].

Еще одним аргументом в пользу назначения комбинированной терапии является использование меньших доз препаратов: их эффект суммируется, а риск развития побочных реакций снижается. Так, в случае назначения монотерапии метформином возможно развитие побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, и они носят дозозависимый характер. А значит, при комбинации доза метформина может быть снижена до переносимой, при этом второй компонент сахароснижающей терапии обеспечит в сумме желаемый терапевтический эффект. В двойном слепом исследовании, выполненном Bosi E. с соавт. (2007), при сочетанном назначении вилдаглиптина и метформина побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались реже, чем на фоне монотерапии метформином [43].

Важно, чтобы составляющие комбинации обладали не только взаимодополняющим механизмом действия, но и сочетались по фармакокинетическому профилю. Метформин всасывается в основном из тонкого кишечника, его биодоступность составляет 60%; период полувыведения из плазмы составляет 1,5–5 часов. Препарат не подвергается значительному метаболизму, 90% выводится в неизменном виде с мочой в течение 12 часов. Вилдаглиптин при приеме внутрь натощак быстро всасывается, а его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,75–2,5 часа после приема, при этом прием пищи не оказывает влияния на степень абсорбции и площадь под кривой «концентрация – время». Период полувыведения составляет около 3 часов, независимо от дозы. Около 85% лекарственного средства выводится почками и 15% через кишечник. В связи с чем одним из основных преимуществ вилдаглиптина является доказанная возможность применения у пациентов с СД 2-го типа пожилого возраста, с сопутствующим умеренным нарушением функции почек [44].

На основе рационального выбора препаратов с учетом синергизма их свойств комбинация лекарственных средств дает возможность оптимизировать и терапию пациентов с сахарным диабетом, позволяя уменьшить терапевтическую дозу и частоту побочных эффектов, повысить приверженность пациентов к лечению и предотвратить прогрессирование заболевания. Ввиду низкого потенциала межлекарственных взаимодействий, хорошего профиля безопасности, эффективности и плейотропных эффектов фиксированная комбинация ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина и метформина может быть хорошим стартом схемы лечения пациентов с СД 2-го типа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными препятствиями для достижения контроля факторов риска у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (АГ, ДЛП, стабильной ИБС и СД 2-го типа) являются: низкая приверженность пациентов к лечению, врачебная инертность, проблема полипрагмазии. Для решения этих проблем была предложена концепция комбинированных препаратов с фиксированными дозировками. К преимуществам использования ФК и ПТ можно отнести: повышение контроля ФР и достижение основных целевых показателей; облегчение выполнения клинических рекомендаций; упрощение схем лекарственной терапии; повышение приверженности пациентов к лечению; снижение стоимости лечения. Использование наиболее эффективных с клинической точки зрения сочетаний с рациональным

фармакодинамическим действием и доказанной в РКИ эффективностью определяет положительный прогноз заболевания и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Комбинированная терапия, включающая назначение антигипертензивных препаратов амлодипина и лизиноприла с препаратом липидснижающего действия розувастатином, продемонстрировала в клинических исследованиях не только эффективность в отношении достижения целевых значений АД и липидов, но и положительное влияние на сердечно-сосудистый риск и приверженность к лечению у пациентов с ранее неконтролируемой АГ. Использование фиксированных комбинаций сахароснижающих лекарственных средств позволяет оптимизировать терапию пациентов с СД 2-го типа, предотвратить прогрессирование осложнений и повысить приверженность к лечению за счет более быстрого достижения индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина и уменьшения частоты побочных эффектов используемых препаратов.

По результатам согласованной позиции большинства медицинских профессиональных сообществ приоритетную возможность использования ФК и ПТ следует рассматривать: у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском; у лиц с многососудистым поражением и атеросклерозом; для сокращения количества таблеток при приеме большого количества препаратов на протяжении продолжительного времени (не менее 1 месяца) и достижении желаемого терапевтического эффекта от них; при низкой приверженности к лечению; у пациентов пожилого и старческого возраста; у пациентов молодого и среднего возраста, ведущих активный образ жизни; у пациентов, мотивированных на прием ФК и ПТ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO. *Noncommunicable Diseases: Mortality*. 2019 Available at: https://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/
2. WHO. *Noncommunicable Diseases: Key Facts*. 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Drapkina O., Kontsevaya A., Kalinina A. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (in Russian). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
4. *Prevalence of risk factor for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus STEPS 2016*. WHO, Regional Office for Europe. Minsk: 2017. 249 p. (in Russian)
5. Webster R., Castellano J.M., Onuma O.K. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet*. 2017;389(10073):1066–74. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30558-5
6. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326(7404):1419. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419
7. World Health Organization. *Secondary prevention of noncommunicable disease in low and middle income countries through community based and health service interventions*. WHO – Wellcome Trust Meeting report Geneva: World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42567>
8. Arutyunov G., Drapkina O., Kobalava Zh. The concept of fixed-dose combination drugs in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Position paper of the Russian Society of Cardiology, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Russian Association of Endocrinologists, the Association of Clinical Pharmacologists, the Eurasian Association of Internal Medicine, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6074. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6074
9. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018.
10. Pavlova O., Mitkovskaya N. (ed.) *Arterial hypertension: clinical guidelines*. Minsk: Professional Editions, 2023. 68 p. (in Russian)
11. Mach F., Baigent C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
12. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., 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):3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
13. Patsiyuk I. Statins in the Treatment of Patients with Dyslipidemia: General Principles and Drug Selection Algorithm. *Prescription*. 2024;27(2):166–179. (in Russian). doi: 10.34883/PI.2024.27.2.003
14. Sarzani R., Laureti G., Gezzi A., et al. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221102754. doi: 10.1177/20406223221102754

15. Rao S., Jamal Siddiqi T., Khan M.S., et al. Association of polypill therapy with cardiovascular outcomes, mortality, and adherence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022;73:48–55. doi: 10.1016/j.pcad.2022.01.005
16. Hennawi H.A., Ashraf M.T., Zohaib M., et al. Polypill Therapy in Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(8):101735. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101735
17. Yasmin F., Aamir M., Ullah W., et al. Efficacy of polypill therapy for secondary prevention of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC.* 2023;81 (8_Supplement):1840. doi: 10.1016/S0735-1097(23)02284-2
18. Rivera A., Campos B., Ceolin S., et al. Polypill-based strategy vs. usual care for secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(16):1828–37. doi: 10.1093/eurjpc/zwad245
19. Chowdhury R., Khan H., Heydon E., et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2940–8. doi: 10.1093/eurheartj/eh295
20. Yusuf S., Joseph P., Dans A., et al.; International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):216–28. doi: 10.1056/NEJMoa2028220
21. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2032–43. doi: 10.1056/NEJMoa1600177
22. Roshandel G., Khoshnia M., Poustchi H., et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2019;394(10199):672–83. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31791-X
23. Kandil O.A., Motawea K.R., Aboelenin M.M., Shah J. Polypills for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 14;9:880054. doi: 10.3389/fcvm.2022.880054
24. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326(7404):1419. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419
25. Karpov Yu., Ljalina S. Study TRIUMVIRATE: Reducing the risk of cardiovascular events in hypertensive patients using triple combination antihypertensive and lipid-lowering drugs. *Kardiologija.* 2015;9:10–5. (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2015.9.10-15
26. Christiaan Vrints, Felicitia Andreotti, Konstantinos C. Koskinas et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2024;45(Issue 36)21:3415–3537.
27. Drapkina O., Livzan M., Martynov A. et al. The first Russian Expert Consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2018;13(1.2):259–71. (in Russian). doi: 10.14300/mnnc.2018.13039
28. Castellano J.M., Pocock S.J., Bhatt D.L., et al.; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med.* 2022;387(11):967–77. doi: 10.1056/NEJMoa2208275
29. Shestakova M., Vagapova G., Vikulova O., Galstyan G., Demidova T., Dudinskaya E., Kiseleva T., Mkrtyumyan A., Petunina N., Tkacheva O., Fadeev V., Khalimov Y., Shestakova E. National Council of Experts: the place of DPP-4 inhibitors in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2023;26(6):619–625. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13110>
30. Melanie J. Davies, Vanita R. Aroda, Billy S. Collins, Robert A. Gabbay, Jennifer Green, Nisa M. Maruthur, Sylvia E. Rosas, Stefano Del Prato, Chantal Mathieu, Geltrude Mingrone, Peter Rossing, Tsvetalina Tankova, Apostolos Tsapas, John B. Buse; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–2786.
31. Dedov I., Shestakova M., Mayorov A., Mokrysheva N., Andreeva E., Bezlepina O., Peterkova V., Artemova E., Bardiyugov P., Beshlieva D., Bondarenko O., Burumkulova F., Vikulova O., Volevodz N., Galstyan G., Gomova I., Grigoryan O., Dzhemilova Z., Ibragimova L., Kalashnikov V., Kononenko I., Kuraeva T., Laptov D., Lipatov D., Melnikova O., Mikhina M., Michurova M., Motovilina O., Nikonova T., Rozhivanov R., Smirnova O., Starostina E., Surkova E., Sukhareva O., Tiselko A., Tokmakova A., Shamkhalova M., Shestakova E., Jarek-Martynova I., Yaroslavceva M. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by Dedov I., Shestakova M., Mayorov A. 11th Edition. *Diabetes mellitus.* 2023;26(25):1–157. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
32. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes – 2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Supplement_1):6–13.
33. Lobashova V., Kachan A., Pichugina A., Pateyuk I. Modern approaches to cardiovascular risk stratification in patients with diabetes mellitus. *Emergency cardiology and cardiovascular risks.* 2024;8(2):2273–2281.
34. Biryukova E. Type 2 diabetes mellitus in elderly patients treated with endocrinologists in clinical practice. *Diabetes mellitus.* 2019;22(6):582–591. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/DM10315>
35. Khalimov Yu. Vildagliptin and its role in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2010;13(3):92–96. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5495>
36. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(14):1327–35.
37. Kobalava Zh., Yeshniyazov N., Medovchshikov V., Khasanova E. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologija.* 2019;59(4):76–87. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10253>
38. Ahren B., Gomis R., Standl E., et al. Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2874–80. doi: 10.2337/diacare.27.12.2874
39. Del Prato S., Foley J.E., Kothny W., Kozlovski P., Stumvoll M., Paldanius P.M., Matthews D.R. Study to determine the durability of glycaemic control with early treatment with a vildagliptin-metformin combination regimen vs. standard-of-care metformin monotherapy—the VERIFY trial: a randomized double-blind trial. *Diabet Med.* 2014;31(10):1178–84. doi: 10.1111/dme.12508. Epub 2014 Jul 17.
40. Shestakova M., Antsiferov M., Ametov A., Galstyan G., Demidova T., Zilov A., Markova T., Petunina N., Chernikova N., Shamkhalova M. What are new opportunities for clinical practice the VERIFY study opens and which values for native diabetes patients? Joint conclusion on the advisory board results. November 6, 2019. *Diabetes mellitus.* 2020;23(1):106–110. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.14341/DM12404>
41. Indovina F., Falchetta P., Del Prato S. Type 2 Diabetes Mellitus. From the start – combination therapy. *Diabetes mellitus.* 2018;21(5):386–394.
42. Umezawa S., Kubota A., Maeda H., Kanamor A. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ASSET-K study. *BMC Endocr Disord.* 2015;15:34.
43. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care.* 2007;30(4):890–5. doi: 10.2337/dc06-1732. Epub 2007 Feb 2.
44. Sorokina Yu., Lovtsova L., Bogdarina A., Yashanova M., Shcherbatyuk T. Sinergizm in combined use of oral antihyperglycemic drugs. *STM.* 2014;6(3):85–89. (in Russian)



Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Пациент с гипертриглицеридемией: чем может помочь поликлиника и аптека?

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.03.2025

Принята: 21.04.2025

Контакты: golubev2000@yahoo.com

Резюме

В данном научно-практическом обзоре, ориентированном на потребности амбулаторной медицинской и фармацевтической помощи, приведены современные научные данные о биологической роли омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в поддержании сердечно-сосудистого здоровья. Кратко представлено современное понимание проатерогенных эффектов повышенного уровня триглицеридов в крови, охарактеризована клинико-прогностическая значимость гипертриглицеридемии, приведены подходы к ее выявлению, оценке и контролю в амбулаторной практике. Обсуждены механизмы кардио- и вазопротекторного действия омега-3 ПНЖК. Дана сравнительная характеристика препаратов омега-3 ПНЖК на современном фармацевтическом рынке Республики Беларусь и предложена их классификация на основе содержания биологически активных веществ. Обоснована необходимость ранней нутритивной поддержки сердечно-сосудистого здоровья у лиц с гипертриглицеридемией с применением высокодозных препаратов омега-3 ПНЖК. Предложен оптимизированный алгоритм ведения таких лиц с обоснованием места современных антигипертриглицеридемических лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, сердечно-сосудистая профилактика, амбулаторная практика, фармацевтическая помощь

Sergey A. Golubev
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Hypertriglyceridemic Patients: How Can Outpatient Clinics and Pharmacies Do to Help Them?

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.03.2025

Accepted: 21.04.2025

Contacts: golubev2000@yahoo.com

Abstract

This scientific and practical review, focused on the needs of outpatient medical and pharmaceutical care, summarizes current scientific evidence on biological role of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in maintaining cardiovascular health. A current understanding of proatherogenic effects of elevated blood triglyceride levels is briefly presented, the clinical and prognostic significance of hypertriglyceridemia is described, and approaches for its determination, assessment, and control in outpatient practice are outlined. Mechanisms of cardio- and vasoprotective action of omega-3 PUFA are discussed. A comparative characteristic of omega-3 PUFA preparations on the modern pharmaceutical market of the Republic of Belarus is given, and their classification based on biologically active substances content is proposed. The need for early nutritional support of cardiovascular health in individuals with hypertriglyceridemia by using high-dose omega-3 PUFA preparations is substantiated. An optimized algorithm for managing such individuals is proposed with justification of the place of modern antihypertriglyceridemic drugs and biologically active food supplements.

Keywords: omega-3 polyunsaturated fatty acids, triglycerides, hypertriglyceridemia, cardiovascular prevention, outpatient practice, pharmaceutical care

■ ВВЕДЕНИЕ

Примерно у 15–20% пациентов, посещающих медицинские и аптечные учреждения, имеет место гипертриглицеридемия – повышение уровня триглицеридов в сыворотке крови, причем эти отклонения от нормы зачастую выявляются случайно [1]. Учитывая рост распространенности сахарного диабета, метаболического синдрома и ожирения, можно полагать, что распространенность гипертриглицеридемии также увеличивается. Долгое время повышение уровня триглицеридов (ТГ) находилось в тени других нарушений липидного обмена, прежде всего повышения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и не являлось приоритетным при проведении диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. В настоящее время ситуация изменилась, гипертриглицеридемия признана значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых и иных осложнений, что требует разработки и реализации на практике алгоритмов ее выявления и коррекции в условиях реальной амбулаторной практики.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С указанных выше позиций представить практикующему врачу и провизору обзор актуальной научной информации по клинико-прогностической значимости гипертриглицеридемии, практическим аспектам ее диагностики и коррекции с учетом возможностей поликлинической практики и реалий фармацевтического рынка.

■ ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Гипертриглицеридемия тесно связана с наличием ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета. Например, до 50% пациентов с диабетом 2-го типа имеют сопутствующую гипертриглицеридемию [2]. Считается, что в ее основе лежит генетическая предрасположенность в сочетании с факторами образа жизни. Взаимосвязи врожденных и приобретенных факторов варьируют от полигенной предрасположенности, приводящей к гипертриглицеридемии только при наличии значительного избыточного веса и/или чрезмерного потребления алкоголя, до очень редких серьезных мутаций (например, липопротеинлипазы и аполипопротеинов A5, CII и CIII), клиническим проявлением которых уже в детском возрасте становится крайне тяжелая гипертриглицеридемия даже при отсутствии дополнительных внешних факторов (например, синдром семейной хиломикронемии, опосредованной дефектом фермента липопротеинлипазы) [3, 4].

Деление дислипидемий (гиперлипидемий) на первичную и вторичную формы восходит к 60-м годам прошлого века, прежде всего к классическим работам американского ученого Д. Фредриксона, предложившего классификацию фенотипов нарушений липидного обмена [5]. Первичная, или семейная, гиперлипидемия характеризуется выраженными, генетически обусловленными нарушениями липидного обмена, что ведет к ускоренному развитию атеросклероза и его осложнений уже в раннем возрасте. Для вторичных (приобретенных) гиперлипидемий, вызванных прежде всего образом жизни и/или наличием определенных заболеваний, присущи легкие и умеренные нарушения, при этом их распространенность в популяции намного выше, что и объясняет их высокую клинико-прогностическую значимость. Повторно заметим, однако, что для того, чтобы у пациентов развилась явная гипертриглицеридемия в результате таких вторичных причин, обычно требуется наличие базовой генетической предрасположенности.

Гипертриглицеридемию также подразделяют на первичную (генетически обусловленную, семейную) форму и вторичные (приобретенные) варианты (табл. 1). Среди последних, по нашему мнению, следует отдельно рассматривать повышение уровня ТГ, опосредованное ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, ввиду общности патогенеза и широкой распространенности данных состояний. Следует помнить и о других заболеваниях, проявлением которых (отнюдь не единственным) может быть повышение уровня ТГ. В любом случае практический смысл выделения вторичных гипертриглицеридемий состоит в том, что первоочередной задачей становится выявление и адекватное лечение заболеваний и патологических состояний, а также возможная коррекция лекарственных назначений, обуславливающих нарушение липидного обмена.

Таблица 1

Основные причины развития вторичной гипертриглицеридемии

Table 1

Main causes of secondary hypertriglyceridemia

– Избыточный вес / ожирение
– Метаболический синдром
– Сахарный диабет
– Увеличенное потребление алкоголя
– Чрезмерное потребление калорий (в виде жиров или быстро усваиваемых углеводов)
– Гипотиреоз
– Заболевания почек (особенно нефротический синдром)
– Парапротеинемии
– Системная красная волчанка
– Нервная анорексия
– Гликогенозы
– Сепсис
– Беременность
– Лекарственные препараты: стероиды, эстрогены, анаболики, тамоксифен, тиазиды, бета-блокаторы, циклофосфамид, циклоспорин, ингибиторы протеазы, секвестранты желчных кислот, клозапин, атипичные антипсихотики, антидепрессанты и др.

■ КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

С клинической точки зрения гипертриглицеридемия имеет значение по двум причинам. Во-первых, пациенты с гипертриглицеридемией подвержены более высокому риску атеросклероза и его осложнений с причинно-следственной, дозозависимой ассоциацией для концентраций ТГ вплоть до 1000 мг/дл (11,4 ммоль/л) [6]. При еще более высоких уровнях ТГ дальнейшего увеличения уже явно повышенного риска атеросклероза не отмечается. Повышенный риск отражает тот факт, что липопротеины, богатые ТГ, содержат аполиipoprotein В (апоВ); на основании имеющихся в настоящее время доказательств все липопротеины, содержащие апоВ, оказывают выраженное атерогенное воздействие [7]. Поскольку при уровне ТГ >10 ммоль/л в первую очередь увеличивается нагрузка ТГ, но не количество липопротеинов, атерогенность далее не увеличивается [3]. Из-за своего размера липопротеины, очень богатые ТГ, теряют способность проникать в субэндотелиальное пространство и оказывать атерогенное воздействие.

Большинство пациентов с гипертриглицеридемией также имеют более низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), и долгое время предполагалось, что повышенный риск атеросклероза связан именно с пониженным уровнем ЛПВП-холестерина [8]. Однако теперь ясно, что повышенный сердечно-сосудистый риск опосредован повышенными уровнями апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ТГ [3, 9], поскольку такие липопротеины содержат не только ТГ и апоВ, но и различные количества холестерина (остаточного, или ремнантного, холестерина, также известного как холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП)), а концентрация последнего также связана с атеросклерозом [9].

Во-вторых, у пациентов с очень высоким уровнем ТГ (приблизительно 10 ммоль/л и более) может развиваться острый панкреатит, опосредованный выраженной хиломикронемией. Эпидемиологические данные показывают, что риск панкреатита увеличивается даже при более низких уровнях ТГ, хоть и менее выражен в абсолютных

цифрах [1]. Имеется консенсус в отношении положения, что уровни ТГ выше 10 ммоль/л значительно увеличивают вероятность панкреатита [3]. Этот риск особенно высок у пациентов с синдромом семейной хиломикронемии.

■ СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫЯВЛЕНИЮ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Долгое время считалось, что необходимо измерять уровень ТГ в крови натощак. Этот подход отражает тот факт, что постпрандиальные уровни ТГ сильно колеблются, что затрудняет их интерпретацию. Однако последние данные показали, что постпрандиальные липопротеины также оказывают атерогенное воздействие и, таким образом, их использование для оценки риска является перспективным [10, 11]. К сожалению, в настоящее время не существует установленного «теста на толерантность к жиру» (по аналогии с тестом на толерантность к глюкозе), который позволил бы стандартизировать оценку постпрандиального ответа ТГ. Тем не менее известно, что уровни ТГ обычно достигают пика через 4–6 ч после приема жирной пищи. У метаболически здоровых людей уровень ТГ редко поднимается выше 400 мг/дл (4,6 ммоль/л) даже после приема пищи, богатой жирами [12].

При оказании первичной медицинской помощи измерение уровня липидов не натощак считается достаточным для первоначального скрининга. Однако следует учитывать, что суточные колебания уровня ТГ более выражены, чем для холестерина ЛПНП. В случае получения данных об уровне ТГ в пробе крови, взятой не натощак, следует обращать внимание на уровень ТГ, превышающий 5 ммоль/л, что диктует необходимость исключения гипертриглицеридемии натощак [13].

Кроме того, долгое время отсутствовала возможность измерять уровень ЛПНП-холестерина напрямую; вместо этого для его оценки использовалась и продолжает использоваться формула Фридвальда с применением значений общего холестерина, холестерина ЛПВП и ТГ [14]. Предпосылкой для использования этого уравнения является забор крови натощак. Отметим, что в настоящее время возможно и прямое измерение холестерина ЛПНП, на что целесообразно обращать внимание при оценке данных той или иной лаборатории.

Помимо общего холестерина, ТГ, ЛПВП- и ЛПНП-холестерина, полный липидный профиль должен включать рассчитанную концентрацию не-ЛПВП-холестерина (общий холестерин минус ЛПВП-холестерин). Помимо уровня ТГ, у пациентов с гипертриглицеридемией обычно повышен общий холестерин, снижен ЛПВП-холестерин при различных уровнях ЛПНП-холестерина. Увеличение общего холестерина в ситуациях, когда уровень холестерина ЛПНП не повышен, объясняется тем, что все липопротеины, богатые ТГ, также содержат холестерин, что вносит вклад в повышение уровня общего холестерина. Показатель «не-ЛПВП-холестерин» учитывает количество холестерина, связанного с липопротеинами, богатыми ТГ (ЛПОНП-холестерин). Преимущество расчета этого показателя заключается в том, что концентрацию всех атерогенных липопротеинов можно оценить по одной величине. Уровень не-ЛПВП-холестерина более тесно коррелирует с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, чем уровень ТГ, поскольку он также включает ЛПНП-холестерин. Более того, как уже отмечалось, атерогенность увеличивается с ростом уровня ТГ только в том случае, если присутствует больше атерогенных липопротеинов, а не тогда, когда существующие липопротеины нагружены дополнительными ТГ [9, 15].

Таблица 2

Консенсусные определения нормо- и гипертриглицеридемии Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) [16]

Table 2

European Atherosclerosis Society (EAS) Consensus Panel for definitions of normo- and hypertriglyceridemia [16]

Категория	Уровень триглицеридов, ммоль/л (мг/дл)
Оптимальный уровень	<1,2 (< ~100)
Пограничный уровень	1,2–1,7 (100–150)
Умеренное повышение	1,7–5,7 (150–500)
Тяжелое повышение	5,7–10,0 (500–880)
Экстремальное повышение	>10 (>880)

Прочие исследования (концентрация апоВ, фенотип аполипопротеина Е, генетическое тестирование и др.) следует резервировать для особых ситуаций (подозрение на первичную гипертриглицеридемию, оценка новых подходов к лечению), поскольку в целом их результаты не влияют на принятие клинических решений в широкой клинической практике.

■ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ

Степень выраженности гипертриглицеридемии широко варьирует в популяции, и на сегодняшний день единая классификация этого состояния не установлена. Еще больше усложняют ситуацию часто наблюдаемые индивидуальные колебания уровня ТГ. В табл. 2 приведены новые дифференцированные определения нормо- и гипертриглицеридемии, предложенные Европейским обществом по изучению атеросклероза (EAS) в 2021 г. [16].

Большинство лиц с отклонениями от нормальных величин (80–90%) имеют умеренно повышенные уровни ТГ [1]. В очень редких случаях выявляются запредельно высокие (экстремальные) уровни ТГ, что требует углубленного генетического обследования на предмет выявления причин первичной (наследственной) гипертриглицеридемии.

При интерпретации концентраций ТГ следует помнить, что приведенные в табл. 2 пороговые значения относятся к уровням ТГ натощак. Уровни циркулирующих ТГ после еды могут колебаться как по величине, так и по продолжительности повышения, пороговые значения для постпрандиального периода пока не установлены.

■ ЦЕЛИ И ПРИОРИТЕТЫ В УПРАВЛЕНИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ

Всякий раз, когда у пациента диагностируется факт и определяется степень выраженности гипертриглицеридемии, следующим шагом является выяснение ее причин (см. выше).

Целью коррекции гипертриглицеридемии, как и любого другого нарушения липидного обмена, становится снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, а также панкреатита. Поэтому европейские медицинские общества определили целевые уровни липидов в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском (табл. 3) [17]. Для пациентов с гипертриглицеридемией применимы те же стандартные целевые уровни холестерина ЛПНП, что и для лиц без гипертриглицеридемии.

Таблица 3

Мишени и цели коррекции гипертриглицеридемии согласно рекомендациям Европейских обществ по кардиологии и изучению атеросклероза (ESC/EAS 2019 г.) [17]

Table 3

Targets and goals for hypertriglyceridemia correction according to the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society (ESC/EAS 2019) [17]

Сердечно-сосудистый риск*	Первичные цели		Степень рекомендации / уровень доказательств	Вторичные цели		
	ЛПНП-холестерин			Не-ЛПВП-холестерин		апоВ
	мг/дл	ммоль/л		мг/дл	ммоль/л	мг/дл
Низкий	<116	<3,0	IIb/A			
Умеренный	<100	<2,6	IIa/A	<130	<3,4	<100
Высокий	<70	<1,8	I/A	<100	<2,6	<80
Очень высокий	<55	<1,4	I/A	<85	<2,2	<65

Примечание: *определение сердечно-сосудистого риска на основе клинических параметров и оценки риска Европейского общества кардиологов (10-летний риск фатального сердечно-сосудистого заболевания); например, «очень высокий риск» при наличии атеросклеротического заболевания или «высокий риск» при сахарном диабете без признаков поражения органов-мишеней.

Холестерин не-ЛПВП и апоВ представляют собой вторичные цели снижения липидов, поскольку соответствующие доказательства из рандомизированных клинических исследований слабее, чем для холестерина ЛПНП. Это связано с тем, что дизайн и статистический анализ большинства крупных исследований режимов снижения липидов был сосредоточен на холестерине ЛПНП.

Тем не менее не следует забывать об этих вторичных целях лечения, в качестве которых в широкой практике выступают целевые уровни не-ЛПВП-холестерина, отраженные в современных европейских рекомендациях по лечению дислипидемий (табл. 3) [17]. Как следует из приведенных цифр, у пациентов без гипертриглицеридемии уровень холестерина не-ЛПВП не должен превышать уровень холестерина ЛПНП более чем на 0,8 ммоль/л.

■ СОВРЕМЕННЫЙ АРСЕНАЛ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ: ПРИОРИТЕТЫ И ВОЗМОЖНОСТИ

В табл. 4 приведены основные виды вмешательств при дислипидемии и отражен их потенциал влияния на уровень ТГ в крови. Поскольку имеются убедительные доказательства того, что снижение уровня холестерина ЛПНП является мощным фактором улучшения сердечно-сосудистого прогноза, первым шагом в лечении пациентов с гипертриглицеридемией становится попытка достижения целевого уровня холестерина ЛПНП [18]. Для этого следует использовать одобренные стратегии с учетом их доступности: изменение образа жизни, применение лекарственных препаратов – статинов, эзетимиба, ингибиторов PCSK9, принимая во внимание общий сердечно-сосудистый риск [19–21]. Хотя вышеупомянутые препараты оказывают слабое влияние на уровень ТГ, они имеют первоочередные показания для снижения общего сердечно-сосудистого риска (см. предыдущий раздел). Однако по мере развертывания схемы лечения статинами, при необходимости с присоединением эзетимиба, у пациентов с гипертриглицеридемией особое значение необходимо придавать немедикаментозным мерам по коррекции образа жизни,

Таблица 4
Возможности лечебно-профилактических вмешательств по снижению повышенного уровня триглицеридов (адаптировано из: [1])
Table 4
Opportunities of therapeutic and preventive interventions to reduce elevated triglyceride levels (adapted from: [1])

Вмешательство	Степень снижения уровня триглицеридов
Изменение образа жизни	Переменная; до 70%
Снижение массы тела	Переменная; до 70%
Контроль за уровнем глюкозы в крови (при сахарном диабете)	Переменная; до 70%
Назначение омега-3 жирных кислот (в качестве компонента диеты, биологически активной добавки к пище или лекарственного препарата)	Переменная – в зависимости от суточной дозы; 30–50%
Назначение фибратов	30–50%
Назначение статинов	10–20%
Назначение эзетимиба	5–10%
Назначение ингибиторов PCSK9*	10–20%

Примечание: * PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9.

включая питание. Это позволит достичь лучшего результата в контроле за уровнем ТГ, когда будет достигнут целевой уровень холестерина ЛПНП согласно клиническим рекомендациям.

■ КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Изменения образа жизни имеют первостепенное значение при лечении пациентов с гипертриглицеридемией [22–25]. Важно учитывать то, что метаболический ответ на изменения образа жизни значительно отличается у разных людей, даже при высокой приверженности рекомендуемым мероприятиям.

Диета является ключевым компонентом управления гипертриглицеридемией. Первоочередными мерами становятся отказ от алкоголя и значительное сокращение потребления быстро метаболизируемых углеводов, особенно напитков, содержащих сахар. Кроме того, следует ограничить потребление животных жиров. Не менее важным является увеличение физической активности до 2,5–5 часов в неделю, аэробных упражнений средней интенсивности [26]. У пациентов с избыточным весом цель заключается в его снижении, а у пациентов с сахарным диабетом – в достижении хорошего контроля за уровнем сахара в крови.

Предлагая ограничения в диете, нужно учитывать тот факт, что питание современного человека сталкивается с новыми вызовами в связи с цивилизационными изменениями. Снижение двигательной активности и уменьшение соответствующих энергозатрат привели к необходимости ограничения общего калоража диеты вплоть до 1800–2100 ккал/сутки. При таком рационе адекватное потребление многих нутриентов с пищей не может быть обеспечено; с другой стороны, увеличение общего объема потребления пищи и калоража диеты повышает риск ожирения, гипертриглицеридемии и связанных с ними серьезных клинических проблем. Дефицит нутриентов

ведет к снижению адаптивных возможностей организма, что может проявляться клинически в различные периоды жизни, в том числе в тяжелых случаях в виде развития разного рода заболеваний [27]. Таким образом, диета как профилактическое мероприятие должна содержать и элементы обогащения эссенциальными (не синтезирующимися в организме человека) компонентами, в том числе за счет замещения вредных ингредиентов. Так, риск ишемической болезни сердца (ИБС) снижается при изокалорийной замене насыщенных жиров в рационе полиненасыщенными жирами (-25%), мононенасыщенными жирами (-15%) и в меньшей степени углеводами из цельного зерна (-9%) [28].

Среди полиненасыщенных жиров наибольшее биологическое значение придают омега-3 жирным кислотам. Они представляют собой семейство полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), характеризующихся наличием конечной двойной связи, которая расположена на расстоянии 3 атомов углерода от терминальной метильной группы (омега, или хвостовой части). Среди омега-3 ПНЖК выделяют альфа-линоленовую кислоту, не синтезирующуюся в организме человека и поступающую в него с растительной пищей (льняное семя и масло, соевое масло, рапсовое масло, грецкие орехи и др.), а также наиболее изученные и биологически значимые длинноцепочечные омега-3 ПНЖК – эйкозапентаеновую кислоту (ЭПК, или EPA) и докозагексаеновую кислоту (ДГК, или DHA). Хотя названные омега-3 ПНЖК теоретически могут превращаться друг друга в человеческом организме, интенсивность этих биохимических процессов является низкой и не восполняет потребность в поступлении ЭПК и ДГК извне [29]. Наиболее важным диетическим источником ЭПК и ДГК является жирная морская рыба (например, лосось, тунец, сельдь, сардины, скумбрия), обеспечивающая приблизительно 1,5–3,0 г этих жирных кислот на порцию для взрослого человека [30]. Имеющиеся данные о пищевых привычках свидетельствуют о том, что типичное потребление альфа-линоленовой кислоты среди взрослых в западных странах составляет от 0,5 до 2 г в день, в то время как среднее потребление длинноцепочечных омега-3 ПНЖК (т. е. ЭПК и ДГК) в странах Северной и Восточной Европы, Северной Америки и Австралии обычно не превышает 0,1–0,2 г в день. Популяции, где жирную рыбу потребляют более регулярно и в больших количествах, чем в большинстве западных популяций (например, жители Японии, Скандинавии, коренное население Гренландии, Северной Канады и Аляски, население других регионов, не полностью адаптированное к западным пищевым привычкам), в среднем больше потребляют длинноцепочечные омега-3 ПНЖК, что коррелирует с лучшими показателями сердечно-сосудистого здоровья в этих популяциях [30]. Потребление ЭПК и ДГК тесно связано с уровнями этих жирных кислот в крови, которые могут быть определены в эпидемиологических исследованиях [31].

Полезная модификация широкого спектра факторов риска, вероятно, объясняет защитный эффект длинноцепочечных омега-3 ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Это включает прежде всего влияние на концентрацию триглицеридов в крови, а также артериальное давление, склонность к тромбозу, сердечную функцию, сосудистую функцию и процессы воспаления [30]. Что касается модуляции концентрации липидов в крови, имеются неопровержимые доказательства того, что как ЭПК, так и ДГК вызывают снижение уровня ТГ, по-видимому, с немного более сильным воздействием для ДГК [32, 33]. Что касается воспаления, продемонстрировано, что как ЭПК, так и ДГК снижают концентрацию протромботических и



провоспалительных эйкозаноидов в крови (например, тромбксана В2 и лейкотриена В4) [34], С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли альфа [35, 36]. В дополнение к противовоспалительным эффектам, ЭПК и ДГК, по-видимому, играют антиоксидантную роль и регулируют антиоксидантные сигнальные пути [37]. Отмечено снижение агрегации тромбоцитов при приеме длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, причем более выраженное при исходных нарушениях, а также значительное улучшение функции эндотелия сосудов за счет увеличения дилатации, опосредованной потоком крови [38–40]. ЭПК и ДГК несколько снижают систолическое и диастолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений [41, 42]. В целом имеются веские доказательства того, что как ЭПК, так и ДГК благотворно влияют на ряд факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и это, скорее всего, объясняет снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них при увеличении содержания этих биологически активных веществ в организме человека.

Признание полезных свойств длинноцепочечных омега-3 ПНЖК привело к разработке различными государственными, неправительственными и профессиональными организациями рекомендаций по употреблению рыбы, а точнее, по потреблению ЭПК и ДГК [30]. Так, Научный консультативный комитет по питанию / Комитет по токсичности Великобритании установил диетические рекомендации для взрослых в общей популяции, согласно которым им следует потреблять не менее 2 порций рыбы в неделю, по крайней мере одна из которых должна быть жирной, что считается эквивалентным 450 мг ЭПК + ДГК в день. Международное общество по изучению жирных кислот и липидов установило целевой показатель в 500–650 мг ЭПК + ДГК в день для общей популяции. Аналогичным образом Французское агентство по продовольствию, охране окружающей среды, гигиене труда и технике безопасности установило норму потребления 400–500 мг ЭПК + ДГК в день и не менее 100–120 мг ДГК в день. Наконец, Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций рекомендует суточную норму потребления не менее 250 мг ЭПК + ДГК. Следует понимать, что приведенные рекомендации носят усредненный характер для общей популяции и отражают минимально необходимый уровень потребления.

■ МЕСТО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ, СОДЕРЖАЩИХ ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, В УПРАВЛЕНИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ПРОГНОЗОМ

Для эффективного решения проблемы дефицита эссенциальных макро- и микронутриентов в организме целесообразно обогащать диету биологически активными добавками. Лекарственные препараты, по определению, для этих целей не предназначены. Поэтому все экономически развитые страны мира идут по пути производства и рационального использования биологически активных добавок к пище [27]. Это в полной мере относится к обсуждаемой в данном сообщении проблеме повышения потребления жизненно важных омега-3 ПНЖК.

Учитывая явные преимущества для здоровья длинноцепочечных омега-3 ПНЖК [30], необходимо определить и реализовать стратегии по увеличению их

потребления. В этом контексте не только увеличение потребления морепродуктов, но и использование пищевых добавок, содержащих ЭПК и ДГК, должно играть свою роль как средство нутритивной поддержки сердечно-сосудистого здоровья организма, прежде всего у лиц с гипертриглицеридемией и другими сердечно-сосудистыми факторами риска.

Типичное содержание ЭПК и ДГК в пищевых добавках и лекарственных препаратах показано в табл. 5. К таким добавкам относятся рыбный подкожный жир, рыбий печеночный жир, масло криля и масла некоторых водорослей. Фармацевтическая промышленность постоянно совершенствует производственные процессы с целью повышения концентрации и чистоты активных ингредиентов; такие концентрированные фармацевтические препараты длинноцепочечных омега-3 ПНЖК могут иметь регуляторный статус биологически активной добавки к пище или лекарственного препарата (примеры последних на мировом фармацевтическом рынке приведены в табл. 5).

Морепродукты являются основным источником масла, используемого для производства препаратов длинноцепочечных омега-3, что представляет собой две проблемы. Первая – это стабильность источника, прежде всего его устойчивость к окислению; вторая – возможное содержание токсичных веществ, которые могут накапливаться через пищевую цепь «водоросли – планктон – рыба» из-за загрязнения среды обитания [43]. В целом современные производственные процессы, происходящие при извлечении, очистке и обработке масел, способны удалять токсичные вещества [44].

Важно отметить, что различные фармацевтические препараты обеспечивают разное количество ЭПК и ДГК в разных соотношениях и разных химических формах (табл. 5). В типичной стандартной добавке рыбьего жира ЭПК и ДГК составляют около 30% от присутствующих жирных кислот. Таким образом, капсула «обычного» рыбьего жира весом 1 г обеспечивает около 0,3 г ЭПК + ДГК, причем большинство стандартных рыбьих жиров содержит ЭПК и ДГК в соотношении 1,5 к 1. Однако, поскольку абсолютные и относительные количества ЭПК и ДГК отличаются в зависимости от рыбы, они могут варьироваться и в зависимости от используемого рыбьего жира. В настоящее время разработаны и доступны более концентрированные препараты; эти концентраты рыбьего жира могут обеспечивать 0,45–0,65 г ЭПК + ДГК и более на грамм масла. Также доступны различные химические формы длинноцепочечных омега-3 ПНЖК. В большинстве рыбьих жиров жирные кислоты присутствуют в форме ТГ. Однако теперь можно получить добавки, в которых длинноцепочечные омега-3 жирные кислоты частично присутствуют в виде фосфолипидов, например масло криля. Кроме того, доступны препараты этилового эфира и свободных жирных кислот, например высококонцентрированные лекарственные препараты. Остается неясным, имеет ли химическая форма какое-либо существенное клинико-фармакологическое значение. Обработка в процессе производства может использоваться как для стандартизации концентраций ЭПК и ДГК в фармацевтических препаратах, так и для контроля за соотношением этих жирных кислот, что может быть выгодно, в зависимости от предполагаемого использования добавки. Полагают, что более высокое содержание ЭПК по отношению к ДГК в первую очередь направлено на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний, а препараты с более высоким содержанием ДГК в основном предназначены для определенных групп населения,

Таблица 5
Типичное содержание омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в фармацевтических препаратах [30]
Table 5
Typical content of omega-3 polyunsaturated fatty acids in pharmaceutical preparations [30]

Тип	Типичное содержание (мг) ЭПК + ДГК на грамм масла	Комментарии
Биологически активная добавка к пище		
Рыбий жир	200	Обычно больше ЭПК, чем ДГК, в основном в форме триглицеридов
Стандартный рыбий жир	300	Обычно больше ЭПК, чем ДГК, в основном в форме триглицеридов
Концентрат рыбьего жира	450–600	Обычно больше ЭПК, чем ДГК, в основном в форме триглицеридов
Масло тунца	460	Больше ДГК, чем ЭПК, в основном в форме триглицеридов
Масло криля	205	Обычно больше ЭПК, чем ДГК, часть в форме фосфолипидов
Масло водорослей	400	В основном ДГК
Льняное масло	0	Содержит альфа-линоленовую кислоту, а не ЭПК или ДГК
Лекарственный препарат		
Омакор*/Ловаза*	460+380	В форме этиловых эфиров
Эпанова*	550+200	В форме свободных жирных кислот
Васцепа*	900+0	В форме этилового эфира ЭПК

Примечание: * в Республике Беларусь не зарегистрировано / отсутствует на фармацевтическом рынке.

таких как беременные и кормящие женщины, младенцы, и конкретных целей, например поддержания здоровья нервной системы [30].

■ СПЕЦИАЛЬНОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИИ: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Фармакотерапию, снижающую уровень ТГ, следует начинать только после изменения образа жизни, включая обсуждаемые выше аспекты коррекции диеты, и достижения контроля за диабетом. В целом только небольшая часть пациентов с гипертриглицеридемией (примерно 10%) нуждается в специфическом медикаментозном лечении для снижения уровня ТГ [1].

После достижения целевого уровня холестерина ЛПНП и с учетом общего сердечно-сосудистого риска следует принять решение о необходимости специальной фармакотерапии для достижения целевого уровня холестерина не-ЛПВП (вторичная цель). Это решение в первую очередь основывается на степени гипертриглицеридемии и абсолютном риске. Медикаментозное лечение всегда нужно рассматривать, если, несмотря на коррекцию питания и иных компонентов образа жизни, а также эффективное (в отношении холестерина ЛПНП) применение гиполипидемических средств первого выбора, уровень ТГ натошак превышает 4,7 ммоль/л [1]. При этом исходят из предположения, что еще более высокие уровни (иногда >10 ммоль/л) будут иметь место периодически (например, после обильного приема пищи или при употреблении алкоголя).

Фибраты известны своей способностью выраженно снижать уровень ТГ [45]. Некоторые исследования «достатиновой эры» показали, что лечение фибратами (гемфиброзилом) также приводило к снижению сердечно-сосудистого риска [46]. С тех пор гемфиброзил был выведен с рынка в связи с проблемами безопасности при его сочетании со статинами и другими лекарственными средствами. Клинические исследования, оценивавшие фибраты в сочетании со статинами, не обнаружили дополнительных преимуществ [47]. Окончательную негативную точку в этом вопросе поставили результаты клинического исследования PROMINENT, в котором у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, легкой и умеренной гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина ЛПВП и ЛПНП частота сердечно-сосудистых событий не была ниже среди тех, кто получал пемафибрат, чем среди тех, кто получал плацебо, хотя пемафибрат снижал уровни ТГ, холестерина ЛПОНП, остаточного холестерина и аполипопротеина CIII [48]. Таким образом, применение фибратов следует резервировать для пациентов с очень высоким уровнем ТГ в надежде на коррекцию риска панкреатита, для чего необходимо оценить индивидуальный ответ на их применение. Строгие клинические исследования, подтверждающие снижение риска развития панкреатита при лечении фибратами, отсутствуют, а представления об их пользе связаны с коррекцией тяжелой гипертриглицеридемии. Поэтому примерно через 4–6 недель применения фибрата (на локальном фармацевтическом рынке представлен исключительно фенофибрат) при строгом соблюдении рекомендованного образа жизни и ранее отработанной схемы фармакотерапии следует повторно оценить параметры липидограммы. Если при повторной оценке не обнаружено клинически значимого эффекта (снижение ТГ >30%), прием фибрата необходимо прекратить [1].

Напротив, недавнее исследование REDUCE-IT показало, что при применении очень большой дозы (4 г в сутки) лекарственного препарата, содержащего исключительно ЭПК в форме этилового эфира, частота сердечно-сосудистых событий значительно снизилась [49]. В этом исследовании, включавшем 8179 пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, получавших лечение статинами, было достигнуто относительное снижение риска на 25% и абсолютное снижение риска на 4,8% (число пациентов, которых необходимо было пролечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (NNT), составило 21 в течение 4,9 года). Остается неясным, за счет какого механизма был достигнут этот положительный эффект и была ли разница между результатами этого исследования и результатами других работ по оценке эффектов препаратов омега-3 жирных кислот обусловлена выбором другой популяции пациентов, введением большей дозы, использованием минерального масла в качестве компаратора или использованием определенной омега-3 жирной кислоты. На фоне неудачи фибратов данное исследование явилось драйвером возрождения интереса к препаратам омега-3 ПНЖК как средствам выбора для улучшения сердечно-сосудистого прогноза у пациентов, у которых маркером риска выступает остаточная гипертриглицеридемия. Интересно отметить, что в этом исследовании пациенты получили пользу от лечения, независимо от исходных уровней ТГ, что наводит на мысль о реализации множественных полезных влияний длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, в отличие от фибратов, на различные факторы риска, что обсуждалось выше.



■ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, В УПРАВЛЕНИИ ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ: ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Хотя имеются убедительные эпидемиологические и клинические данные о пользе введения в рацион омега-3 ПНЖК, интервенционные клинические исследования с активным назначением различных препаратов данного класса приводили к различным результатам. Объем данной публикации не позволяет представить детальный анализ этих многочисленных работ. Заметим только, что в последние 15 лет их результаты стали более гетерогенными. Причины несоответствий в результатах рандомизированных контролируемых исследований могут быть связаны с дозой используемых препаратов омега-3 ПНЖК, их точным составом и формулой; числом исследуемых, продолжительностью наблюдения и частотой событий в изучаемой популяции; фоновым потреблением изучаемых веществ с пищей и индивидуальными различиями в их биодоступности. Инструментом решения этих проблем с целью прояснения ситуации, как известно, является проведение систематического обзора клинических исследований с выполнением метаанализа данных. Причем первоочередного внимания заслуживают работы, включающие наиболее полный перечень исследований (пригодных по качеству) и одновременно адресно рассматривающие активные вмешательства по назначению препаратов омега-3 ПНЖК с учетом их дозы.

Такой метаанализ, выполненный Бернаскони и соавт., включал только те клинические исследования, в которых вмешательством было добавление ЭПК и/или ДГК от 0,4 до 5,5 г/день (средняя доза составила 1221 мг/день), а не диетические рекомендации [50]. Результаты не показали связи между добавками и снижением общего риска сердечно-сосудистых событий, но продемонстрировали статистически значимое снижение риска инфаркта миокарда (13%), фатального инфаркта миокарда (35%), частоты проявлений ИБС (10%) и смертности от ИБС (9%) (рис. 1). При этом было отмечено, что защитные влияния на риск ИБС и инфаркта миокарда значительно увеличивались с дозировкой. Метарегрессионный анализ продемонстрировал, что увеличение потребления ЭПК + ДГК на 1 г/день было связано со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 5,8%. Касательно инфаркта миокарда, снижение риска также зависело от дозы, и каждый дополнительный 1 г/день омега-3 ПНЖК был связан со значимым снижением риска на 9%. Этот анализ не обнаружил статистически значимого преимущества приема только ЭПК по сравнению с ЭПК + ДГК или значимой связи между годом публикации исследования и общим влиянием ЭПК и/или ДГК на сердечно-сосудистые исходы.

Ризос и соавт. опубликовали новый метаанализ 17 рандомизированных клинических исследований по дополнительному приему длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, который был специально спланирован для отдельной оценки влияний определенных доз (≤ 1 , 2 , ≥ 3 капсул по 1 г/день) в течение определенного периода (≥ 1 года) [51]. При приеме 2 капсул в день было обнаружено статистически значимое снижение сердечной смерти, в то время как для приема ≥ 3 капсул в день наблюдалось значимое снижение сердечной смерти, внезапной смерти и инсульта. Не было выявлено никакой связи с каким-либо исходом сердечно-сосудистых заболеваний для доз менее 2 капсул в день (рис. 2).

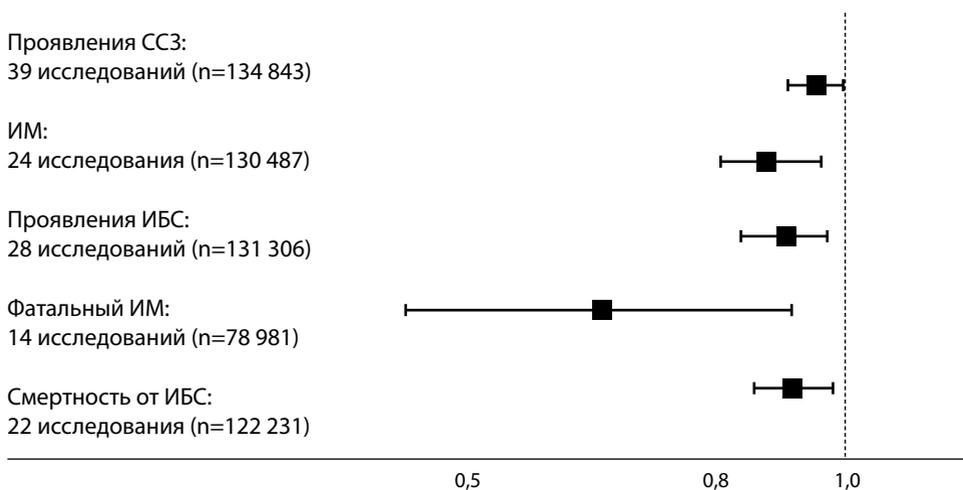


Рис. 1. Графическое представление метаанализа рандомизированных контролируемых исследований длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и сердечно-сосудистых исходов [50]

Fig. 1. Graphical representation of a meta-analysis of randomized controlled trials of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular outcomes [50]

Примечания: на рисунке показана объединенная оценка относительного риска и 95% доверительный интервал, а также количество исследований и объединенное количество участников. ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Важно отметить благоприятный профиль безопасности препаратов омега-3 ПНЖК, что делает соотношение польза/риск при их применении еще более привлекательным. Среди возможных нежелательных реакций отмечают диспепсические нарушения, связанные прежде всего со вкусовыми и иными органолептическими характеристиками рыбьего жира, что подтверждает тот факт, что современные капсулированные препараты хорошо переносятся. Высказывавшиеся теоретические опасения о провокации кровотечений вследствие антитромботического действия ЭПК и ДГК не находят клинического подтверждения [30]. Однако одна проблема, которая стала очевидной из клинических исследований длинноцепочечных омега-3 ПНЖК, заключается в небольшом, но статистически значимом увеличении риска фибрилляции предсердий (ФП), особенно когда данные препараты используются в больших дозах. Риск был отмечен в нескольких рандомизированных исследованиях и был подтвержден результатами метаанализов [30]. Этот эффект следует учитывать, хотя исследователи REDUCE-IT, сообщая о повышенном риске ФП, также сообщили о снижении риска ряда тяжелых сердечно-сосудистых исходов. Механизм, посредством которого большие дозы длинноцепочечных омега-3 ПНЖК увеличивают риск ФП, необходимо уточнить, чтобы выявить контингенты пациентов с повышенным риском и определить меры по его коррекции. Известно, что основной клинический риск ФП связан с провокацией ишемического тромбоэмболического инсульта. Однако обобщение данных 29 когортных исследований свидетельствует о том, что более высокие уровни омега-3 ПНЖК в организме связаны с

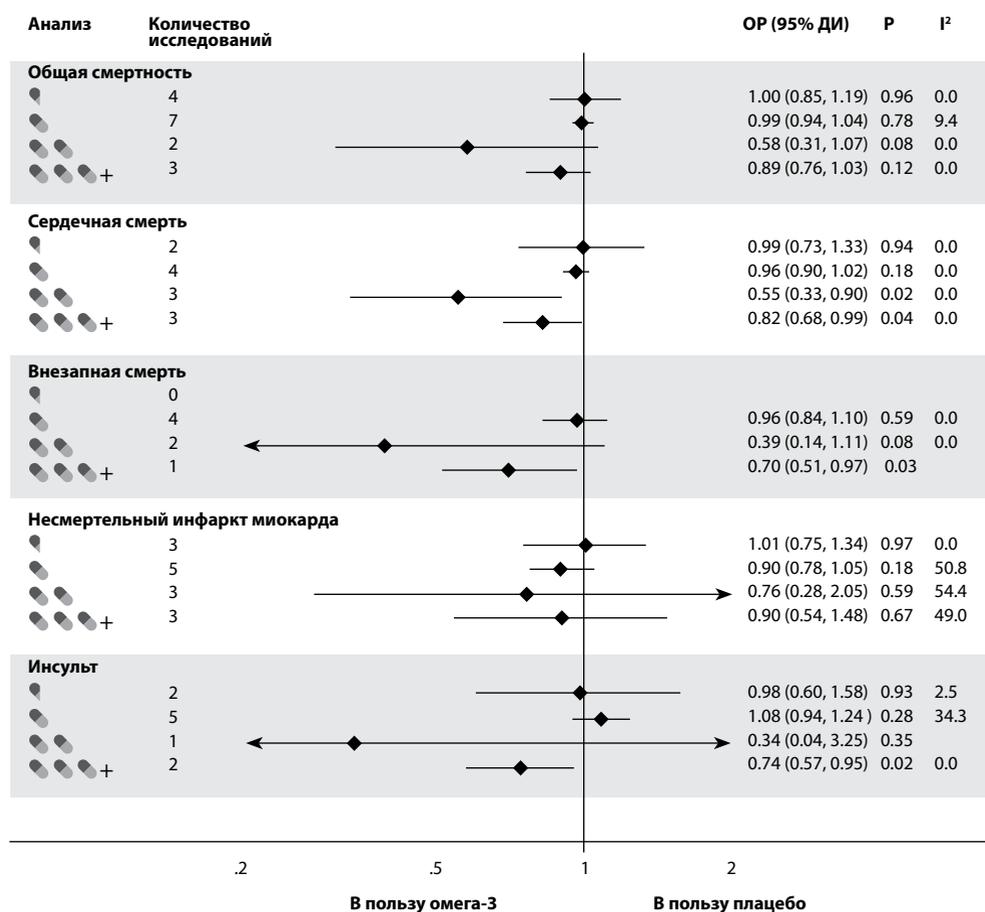


Рис. 2. Взаимосвязь дозы омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и влияния на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (по результатам метаанализа: [51])

Примечания: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; I² – степень гетерогенности.

Fig. 2. Correlation between doses of omega-3 polyunsaturated fatty acids and effects on cardiovascular morbidity and mortality (based on the meta-analysis results: [51])

более низким риском ишемического инсульта и не имеют связи с геморрагическим инсультом. Эти ассоциации не зависели ни от исходного анамнеза ФП, ни от наличия сердечно-сосудистых заболеваний [52].

■ ПРАКТИКО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КЛАССИФИКАЦИИ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОМЕГА-3 ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В табл. 6 приведены примеры препаратов, содержащих омега-3 ПНЖК и наиболее широко представленных на локальном фармацевтическом рынке. Все они имеют регуляторный статус биологически активных добавок к пище и существенно отличаются по содержанию ЭПК и ДГК в единице дозирования (капсуле). Поэтому

с учетом вышеизложенного мы полагаем целесообразным разделять современные препараты омега-3 жирных кислот на 2 группы (поколения) в зависимости от концентрации действующих веществ: 1) препараты с низким содержанием ЭПК и ДГК в капсуле (300–600 мг); 2) препараты с высоким содержанием ЭПК и ДГК в капсуле (от 800 мг). Очевидно, что в целях коррекции уровня ТГ и влияния на сердечно-сосудистое здоровье предпочтение следует отдавать препаратам второго поколения (высокодозным, или высококонцентрированным). Таким критериям в полной мере отвечает недавно появившийся на фармацевтическом рынке и в клинической практике препарат Триглицор, содержащий в 1 капсуле 470 мг ЭПК и 380 ДГК. Триглицор как высокодозный препарат омега-3 ПНЖК позволяет эффективно и удобно ввести в организм достаточное количество действующих веществ (1–2 г/сутки), необходимое, по современным представлениям, для коррекции липидного метаболизма и поддержания сердечно-сосудистого здоровья.

■ ВОЗМОЖНЫЙ АЛГОРИТМ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТУ С ГИПЕРТРИГЛИЦЕРИДЕМИЕЙ

На основе вышеизложенного возможно предложить актуальный рабочий алгоритм выявления и коррекции гипертриглицеридемии в амбулаторных условиях с учетом современных данных доказательной медицины и реалий локального фармацевтического рынка (рис. 3). На момент подготовки настоящей статьи лекарственные препараты омега-3 ПНЖК отсутствовали на фармацевтическом рынке Республики Беларусь. Все это делает насущно необходимым понимание возможностей и использование на практике нутритивной поддержки пациентов с гипертриглицеридемией, генез которой связан с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, путем введения в рацион биологически активной добавки к пище, содержащей омега-3 жирные кислоты, в суточной дозе не менее 2 г. Эти немедикаментозные воздействия возможно и целесообразно осуществлять непосредственно после выявления гипертриглицеридемии на фоне коррекции диеты и образа жизни,

Таблица 6
Обзор локального фармацевтического рынка препаратов*, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Table 6
Overview of the local pharmaceutical market of preparations* containing omega-3 polyunsaturated fatty acids

Содержание в 1 капсуле	Триглицор	Омега-3 980	Омега Макс	Филингуд Омега-3	Омега-3 Форте	Доппельгерц Актив Омега-3 концентрат	Рыбий жир Фьорд Омега-3	Омега-3 Профи
ЭПК, мг	470	700	360	350	330	300	300	180
ДГК, мг	380	280	240	250	220	200	200	120
ЭПК + ДГК, мг	850	980	600	600	550	500	500	300
Соотношение ЭПК:ДГК	4:3	7:3	1,5:1	1,4:1	1,5:1	1,5:1	1,5:1	1,5:1
Витамин Е, мг	12	3,3	2	5	10	14	–	10

Примечания: *перечень не является исчерпывающим. ЭПК – эйкозопентаеновая кислота; ДГК – докозагексаеновая кислота.

Пациент с гипертриглицеридемией

- I. Выявите причины вторичной гипертриглицеридемии и приступите к их лечению¹
- II. Внедрите изменения в образ жизни пациента:
 - a) Повышение двигательной активности
 - b) Коррекция диеты:
 - исключение алкоголя, сахаросодержащих напитков
 - ограничение животных жиров
 - включение в диету препаратов омега-3 жирных кислот 2 г/сутки
- III. Определите целевой уровень холестерина ЛПНП и достигните его²
- IV. Определите целевой уровень холестерина не-ЛПВП и достигните его²

Исходно триглицериды <10 ммоль/л³

Исходно триглицериды ≥10 ммоль/л³

Основная цель – снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний

Требуется долгосрочный контроль уровня не-ЛПВП-холестерина с учетом общего риска сердечно-сосудистых осложнений, для чего:

- рассмотрите пути дальнейшего снижения уровня ЛПНП-холестерина⁴
- используйте высокодозные лекарственные препараты омега-3 жирных кислот⁵

Основная цель – профилактика панкреатита

Требуется интенсивное снижение уровня триглицеридов:

- рассмотрите возможность использования фибратов и/или высокодозных препаратов омега-3 жирных кислот⁵
- проконсультируйтесь у специалиста по диагностике и лечению нарушений липидного обмена

В динамике триглицериды <10 ммоль/л³

Рис. 3. Возможный алгоритм оказания медицинской и фармацевтической помощи пациенту с гипертриглицеридемией в амбулаторной практике (по: [1] с изменениями и дополнениями)
Fig. 3. Possible algorithm for providing medical and pharmaceutical care to hypertriglyceridemic patients in outpatient practice (according to: [1], with modifications and additions)

Примечания: следует учитывать, что цели «снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний» и «профилактика панкреатита» невозможно четко разделить. Общий риск обусловлен сердечно-сосудистыми осложнениями и может быть оценен с использованием шкалы риска ESC [17]. EAS – Европейское общество по изучению атеросклероза; ESC – Европейское общество кардиологов; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

¹ В табл. 2 приведен обзор вторичных причин.

² Целевые уровни ЛПНП согласно ESC и EAS приведены в табл. 3.

³ Данный верхний пороговый уровень определен ориентировочно.

⁴ При дальнейшем снижении уровня холестерина ЛПНП уровень холестерина не-ЛПВП также может снижаться.

⁵ В Республике Беларусь не зарегистрированы.

не дожидаясь развития эффектов лекарственных препаратов, направленных на коррекцию холестерина ЛПНП (статинов и эзетимиба). С другой стороны, актуальная информация о доказательной базе фибратов локализует их роль как средства коррекции выраженной гипертриглицеридемии в целях профилактики панкреатита.

Пациентов с осложненной гипертриглицеридемией, например при рецидивирующих эпизодах панкреатита, с крайне высоким уровнем ТГ, резистентным к мероприятиям в условиях обычной амбулаторной практики, следует направлять в специализированные кардиологические центры, способные провести развернутую лабораторную диагностику, генетическое тестирование и использовать при необходимости новые подходы к лечению.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parhofer KG, Laufs U. The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116:825–32.
2. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med.* 2011;28:1343–51.
3. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:655–66.
4. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, et al. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atherosclerosis Supplements.* 2017;23:1–7.
5. Frederickson DS, Lee RS. A system for phenotyping hyperlipidemia. *Circulation.* 1965;31:321–7.
6. Pedersen SB, Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1834–42.
7. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *JAMA.* 2019;321:364–73.
8. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009;302(18):1993–2000.
9. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;6:427–36.
10. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA.* 2007;298:299–308.
11. Tushuizen ME, Diamant M, Heine RJ. Postprandial dysmetabolism and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Postgrad Med J.* 2005;81:1–6.
12. Parhofer KG, Barrett PH, Schwandt P. Atorvastatin improves postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4224–30.
13. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J.* 2016;37:1944–58.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499–502.
15. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;307:1302–9.
16. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2021;42:4791–4806.
17. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188.
18. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459–72.
19. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
22. Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: metaanalysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319:1523–8.
23. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2012;13:1048–66.
24. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, DelMar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD003817.
25. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2016;17:1001–11.
26. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for americans. *JAMA.* 2018;320:2020–8.
27. Tutelyan V, Onishchenko G, Gurevich K, Pogozheva A. (2023) *Healthy nutrition: the role of dietary supplements.* Moscow: GEOTAR-Media. (In Russian)

28. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
29. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n–3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1467S–76S.
30. Djuricic I, Calder PC. Pros and cons of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular health. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2023;63:383–406.
31. Browning LM, Walker CG, Mander AP, et al. Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids into lipid pools when given as supplements providing doses equivalent to typical intakes of oily fish. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:748–58.
32. Harris W. Omega-3 long-chain PUFA and triglyceride lowering: minimum effective intakes. *Eur Heart J*. 2001;Suppl. 3:D59–61.
33. Innes JK, Calder PC. The differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on cardiometabolic risk factors: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2018;19:532.
34. Jiang J, Li K, Wang F, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on major eicosanoids: a systematic review and meta-analysis from 18 randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2016;11:e0147351.
35. AbuMweis S, Jew S, Tayyem R, Agraib L. Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31:67–84.
36. Li K, Huang T, Zheng J, et al. Effect of marine-derived n-3 polyunsaturated fatty acids on C-reactive protein, interleukin 6 and tumor necrosis factor α : a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014;9:e88103.
37. Oppedisano F, Macri R, Gliozzi M, et al. The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: their role in cardiovascular protection. *Biomedicines*. 2020;8:306.
38. Gao L-G, Cao J, Mao Q-X, et al. Influence of omega-3 polyunsaturated fatty acid-supplementation on platelet aggregation in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013;226:328–34.
39. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012;221:536–43.
40. Xin W, Wei W, Li X. Effect of fish oil supplementation on fasting vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2012;7:e46028.
41. Miller PE, Van Elswyk M, Alexander DD. Long-chain omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 2014;27:885–96.
42. Hidayat K, Yang J, Zhang Z, et al. Effect of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on heart rate: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:805–17.
43. Ho QT, Bank MS, Azad AM, et al. Co-occurrence of contaminants in marine fish from the North East Atlantic Ocean: implications for human risk assessment. *Environ Int*. 2021;157:106858.
44. Alfio VG, Manzo C, Micillo R. From fish waste to value: an overview of the sustainable recovery of omega-3 for food supplements. *Molecules*. 2021;26:1002.
45. Katsiki N, Nikolich D, Montalto G, et al. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Curr Pharm Des*. 2013;19:3124–31.
46. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317:1237–45.
47. Wang D, Liu B, Tao W, et al. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015:CD009580.
48. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. PROMINENT Investigators. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1923–1934.
49. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22.
50. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:304–13.
51. Rizos EC, Markozannes G, Tsapas A, et al. Omega-3 supplementation and cardiovascular disease: formulation-based systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Heart*. 2021;107:150–58.
52. O’Keefe JH, Tintle NL, Harris WS, et al. Omega-3 blood levels and stroke risk: a pooled and harmonized analysis of 183 291 participants from 29 prospective studies. *Stroke*. 2024;55:50–58.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте **recipe.by**.

В журнале публикуются оригинальные статьи, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

Параметры форматирования: Times New Roman, кегль – 12, междустрочный интервал – 1,5. Объем оригинального исследования, описания клинического случая – 30 000 знаков с пробелами (15–17 страниц), обзора, лекции – 50 000 знаков с пробелами (20–25 страниц). Количество рисунков и таблиц – не более 5 для каждой позиции. Количество литературных источников: для оригинального исследования, описания клинического случая – не более 30, обзора, лекции – не более 50. Допускается 10–15%-е отклонение от заданных объемов.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов)

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. Ivanov). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах)

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов)

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие

разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, его объем должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

VIII. Конфликт интересов

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

Текст статьи

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

Рисунки

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подрисовочные подписи. Подрисовочная подпись должна быть переведена на английский язык.

Таблицы

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Обязательны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

Список литературы

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее указание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если его можно найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in Russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.

Редакция вправе отклонить статью без указания причины.